



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»**



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Πολύποδες Παχέος Εντέρου. Ο Ρόλος της Μεσογειακής Διατροφής
στην Εξέλιξη της Νόσου**

Λαμπρινή Ντούτση

Νοσηλεύτρια

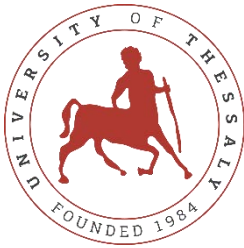
ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Καψωριτάκης Ανδρέας, Καθηγητής Παθολογίας - Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Μανωλάκης Αναστάσιος, Επίκουρος Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Τμήμα Ιατρικής
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Σγάντζος Μάρκος, Αναπληρωτής Καθηγητής Ανατομίας - Ιστορίας της Ιατρικής, Τμήμα
Ιατρικής Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2025



**UNIVERSITY OF THESSALY
SCHOOL OF HEALTH SCIENCES
FACULTY OF MEDICINE
POSTGRADUATE STUDIES PROGRAM
NUTRITION IN HEALTH AND DISEASE**



DIPLOMA THESIS

Colon Polyps. The Role of the Mediterranean Diet in Disease Progression

Περιεχόμενα

Περιεχόμενα	3
Ευχαριστίες	5
Περίληψη.....	6
Abstract	7
Εισαγωγή.....	8
Κεφάλαιο 1. Θεωρητικό πλαίσιο	10
1.1 Η Μεσογειακή Διατροφή και η Σημασία της.....	10
1.1.1 Σύνθεση και βασικά συστατικά της Μεσογειακής Διατροφής	10
1.1.2 Οφέλη της Μεσογειακής Διατροφής για την Υγεία.....	12
1.1.3 Η Μεσογειακή Διατροφή και η Γνωστική Υγεία.....	12
1.2 Μεσογειακή Διατροφή και Ασθένειες	13
1.3 Καρκίνος του Παχέος Εντέρου	15
1.3.1 Επίδραση γενετικών ανωμαλιών στην έναρξη και εξέλιξη του καρκίνου του παχέος εντέρου	17
1.3.2 Καρκίνος Παχέος Εντέρου και Φλεγμονή	17
1.3.3 Καρκίνος Παχέος Εντέρου και Μικροβίωμα	18
1.4 Μεσογειακή Διατροφή και Καρκίνος του Παχέος Εντέρου	19
1.4.1 Πολυφαινόλες Ελαιολάδου	22
1.4.2 Κόκκινο Σταφύλι και Ρεσβερατρόλη	24
1.4.3 Ντομάτα και Λυκοπένιο	26
Κεφάλαιο 2. Μεθοδολογία.....	29
2.1 Μέθοδος	29
2.2 Αναζήτηση Άρθρων	29
2.3 Ένταξη/Αποκλεισμός	29
2.4 Επιλογή Μελετών.....	30

Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα.....	31
3.1 Παράγοντες Τρόπου Ζωής	31
3.2 Μεσογειακή Διατροφή και Πολύποδες του Παχέος Εντέρου.....	31
3.3 Διαιτητικός Δείκτης Φλεγμονής	35
3.4 Προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή.....	35
3.5 Μεσογειακή Διατροφή μετά τη Διάγνωση.....	36
3.6 Μακροχρόνια Παρακολούθηση	38
Κεφάλαιο 4. Συζήτηση.....	40
Κεφάλαιο 5. Συμπεράσματα	42
Βιβλιογραφικές Αναφορές	44

Ευχαριστίες

Ολοκληρώνοντας τον κύκλο σπουδών αυτού του μεταπτυχιακού, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Διευθυντή κ. Καψωριτάκη Ανδρέα για την αρωγή του καθ' όλη τη διάρκεια της πορείας μου, καθώς και το διδακτικό προσωπικό εν γένει. Χάρη στη διδακτική τους καθοδήγηση, κατόρθωσα να εξερευνήσω ένα αντικείμενο μελέτης και γνώσης που παρουσιάζει για εμένα εξαιρετικό ενδιαφέρον. Ευχαριστώ επίσης θερμά το προσωπικό της Γραμματείας για την αμεσότητα σε κάθε επικοινωνία μας και για την άρτια οργάνωση που διευκόλυνε και αναβάθμισε τη συνολική εμπειρία μου στο Τμήμα.

Περίληψη

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου (CRC) κατατάσσεται ως ο τρίτος πιο συχνός καρκίνος παγκοσμίως, ιδιαίτερα στις ανεπτυγμένες χώρες όπου αναφέρεται περίπου το 60% όλων των περιπτώσεων. Τα στοιχεία δείχνουν ότι τα άτομα στις δυτικές κοινωνίες, που συνήθως καταναλώνουν υψηλότερες ποσότητες κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος, αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο σε σύγκριση με αυτά που ζουν κατά μήκος των ακτών της Μεσογείου. Η τελευταία ομάδα, της οποίας οι διατροφικές συνήθειες ευθυγραμμίζονται με τη Μεσογειακή Διατροφή, εμφανίζουν χαμηλότερη συνολική θνησιμότητα από καρκίνο. Προηγούμενες μελέτες δείχνουν ότι η μεσογειακή διατροφή –πλούσια σε φρούτα και λαχανικά, άπαχη πρωτεΐνη, όσπρια, δημητριακά ολικής αλέσεως και ελαιόλαδο– μπορεί να προσφέρει προστατευτικά οφέλη κατά του καρκίνου του παχέος εντέρου. Ωστόσο, η έρευνα που εξετάζει ειδικά τον ρόλο της μεσογειακής διατροφής στην πρόληψη της υποτροπής του καρκίνου του παχέος εντέρου μετά τη χημειοθεραπεία είναι περιορισμένη. Αυτή η ανασκόπηση διερευνά την επίδραση της μεσογειακής διατροφής στα ποσοστά υποτροπής μετά από θεραπεία για τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Διεξήχθη μια συστηματική αναζήτηση χρησιμοποιώντας PubMed, UNE Library και EMBASE για τον εντοπισμό σχετικών μελετών που διερευνούν τον αντίκτυπο της μεσογειακής διατροφής στον καρκίνο του παχέος εντέρου και στα αποτελέσματα μετά τη θεραπεία. Δεκαεπτά μελέτες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Αυτές περιελάμβαναν μία μελέτη για παράγοντες τρόπου ζωής, τρεις μελέτες για τα συστατικά της μεσογειακής διατροφής και τις επιπτώσεις τους στον καρκίνο του παχέος εντέρου, μία μελέτη για τον διατροφικό φλεγμονώδη δείκτη, πέντε μελέτες για την τήρηση της μεσογειακής διατροφής, τέσσερις μελέτες για τη δίαιτα μετά τον καρκίνο και δύο μελέτες για μακροχρόνιες διατροφικές παρεμβάσεις για την υποτροπή του καρκίνου. Τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η μεσογειακή διατροφή επηρεάζει θετικά τη μείωση του κινδύνου καρκίνου του παχέος εντέρου και μπορεί να προσφέρει οφέλη για την υγεία μετά τη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου. Ωστόσο, οι περιορισμοί στην ανάλυση περιλαμβάνουν τους χρονικούς περιορισμούς της μελέτης, την περιορισμένη πρόσβαση σε όλα τα σχετικά άρθρα, την εξάρτηση από δημοσιεύσεις στην αγγλική γλώσσα και το περιορισμένο εύρος των όρων αναζήτησης που χρησιμοποιούνται. Ενώ η υπάρχουσα έρευνα υποστηρίζει την ιδέα ότι η μεσογειακή διατροφή μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου, υπάρχουν σημαντικά στοιχεία που δείχνουν ότι η τήρηση αυτής της δίαιτας ως τακτικό διατροφικό πρότυπο μετά τη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου θα μπορούσε να μειώσει το ποσοστό υποτροπής. Απαιτείται περαιτέρω έρευνα για την πλήρη κατανόηση των επιπτώσεων της μεσογειακής διατροφής μετά τη θεραπεία για τον καρκίνο του παχέος εντέρου.

Λέξεις- κλειδιά: Πολύποδες, Παχύ έντερο, Μεσογειακή διατροφή

Abstract

Colorectal cancer (CRC) ranks as the third most common cancer globally, particularly in developed nations where around 60% of all cases are reported. Evidence suggests that individuals in Western societies, who typically consume higher amounts of red and processed meat, face a greater risk compared to those living along the Mediterranean coast. The latter group, whose dietary habits align with the Mediterranean Diet, experience lower overall cancer mortality. Previous studies indicate that the Mediterranean diet—rich in fruits and vegetables, lean protein, legumes, whole grains, and olive oil—may offer protective benefits against colorectal cancer. However, research specifically examining the Mediterranean diet's role in preventing colorectal cancer recurrence after chemotherapy is limited. This review explores the influence of the Mediterranean diet on recurrence rates following colorectal cancer treatment. A systematic search was conducted using PubMed, UNE Library, and EMBASE to identify relevant studies investigating the Mediterranean diet's impact on colorectal cancer and post-treatment outcomes. Seventeen studies met the inclusion criteria. These included one study on lifestyle factors, three studies on the Mediterranean diet's components and their effects on colorectal cancer, one study on the dietary inflammatory index, five studies on adherence to the Mediterranean diet, four studies on diet post-cancer treatment, and two studies on long-term nutritional interventions for cancer recurrence. The findings suggest that the Mediterranean diet positively influences the reduction of colorectal cancer risk and may offer health benefits after colorectal cancer treatment. However, limitations in the analysis include the study's time constraints, restricted access to all relevant articles, reliance on English-language publications, and the limited range of search terms used. While existing research supports the idea that the Mediterranean diet reduces colorectal cancer risk, there is significant evidence indicating that adherence to this diet as a regular dietary pattern after colorectal cancer treatment could lower the recurrence rate. Further research is necessary to fully understand the Mediterranean diet's effects post-treatment for colorectal cancer.

Key words: Polyps, Colon, Mediterranean Diet

Εισαγωγή

Στον κόσμο, ο καρκίνος του παχέος εντέρου (CRC) είναι ο τρίτος πιο συχνός καρκίνος, ειδικά στις ανεπτυγμένες χώρες, όπου υπολογίζεται ότι εμφανίζεται το 60% όλων των περιπτώσεων CRC (Binefa et al, 2014; Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας [WHO], 2002). Υπάρχουν ενδείξεις υψηλότερου κινδύνου για καρκίνο του καρκίνου στις δυτικές κοινωνίες, που χαρακτηρίζεται από υψηλότερη κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος, σε σύγκριση με τους ανθρώπους που ζουν κατά μήκος των ακτών της Μεσογείου, οι οποίοι έχουν μειωμένη συνολική θνησιμότητα από καρκίνο που σχετίζεται με τις διατροφικές τους συνήθειες, όπως η Μεσογειακή Διατροφή. Thomson et al, 2014). Το 2010, η UNESCO αναγνώρισε τη Μεσογειακή Διατροφή (MedD) ως «άυλη πολιτιστική κληρονομιά της Ιταλίας, της Ελλάδας, της Ισπανίας και του Μαρόκου» για πολλούς λόγους, συμπεριλαμβανομένης της διατήρησης της τοπικής βιοποικιλότητας και μιας ποικιλίας οφελών για την υγεία, όπως η μείωση του κινδύνου καρκίνου του παχέος εντέρου. και το ποσοστό των θανάτων που προκαλούνται από καρδιαγγειακά ατυχήματα (Mattioli et al, 2011; Trichopoulou et al, 2009; World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research [WCRF/AICR], 2011).

Η μεσογειακή διατροφή χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και σύνθετων υδατανθράκων, ακολουθούμενη από χαμηλή ποσότητα ψαριού και κρέατος και ένα ποτήρι κόκκινο κρασί καθημερινά. σε αυτή τη δίαιτα, η κύρια πηγή λίπους είναι το ελαιόλαδο (Bach et al, 2006). Η πρόληψη του CRC έχει σημαντικές επιπτώσεις στη δημόσια υγεία. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι οι ίνες και τα φυτοχημικά που περιλαμβάνονται στο MedD έχουν ισχυρό χημειοπροληπτικό ρόλο στην εμφάνιση του CRC (Couto et al, 2011; WCRF/AICR, 2010).

Η συσχέτιση μεταξύ MedD και CRC έχει ήδη εξεταστεί από πολλές κλινικές μελέτες, περιπτώσεις ελέγχου και τύπους κοόρτης, μέσω ερωτηματολογίων που αναλύουν τις διατροφικές προσλήψεις θρεπτικών ουσιών. οι βαθμολογίες και οι δείκτες που προέκυψαν έδειξαν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της χρήσης του MedD και του κινδύνου για CRC (Agnoli et al, 2013; Dixon et al, 2007; Fung et al, 2010; Randi et al, 2010). Αν και αυτά τα αποτελέσματα είναι ελπιδοφόρα, η ερμηνεία περιπλέκεται από τη δυσκολία κατανόησης του πραγματικού ρόλου που παίζουν μεμονωμένες ενώσεις της Μεσογειακής Διατροφής στην πρόληψη του CRC. Επιπλέον, μπορεί να υπάρχει κάποια προκατάληψη μέτρησης στα διατροφικά ερωτηματολόγια και οι βαθμολογίες τους. Επομένως, άλλες μελέτες έχουν αναλύσει εάν υπάρχει οποιαδήποτε συσχέτιση μεταξύ της MedD και των αλλαγών στις συγκεντρώσεις των βιταμινών A, C και E στο αίμα, οι οποίες περιλαμβάνονται στα περισσότερα τρόφιμα MedD. Αυτές

οι μελέτες ήταν γενικά ασαφείς ή αναφέρθηκαν μόνο μια πιθανή προληπτική δράση για τη βιταμίνη Α, τη βιταμίνη Ε και τη β-καροτίνη (Kabat et al, 2012; Malila et al, 2002; Wakai et al, 2005).

Έτσι, οι προκλινικές μελέτες διαδραματίζουν βασικό ρόλο στην κατανόηση του τρόπου με τον οποίο οι μεμονωμένες ενώσεις MedD τροποποιούν τις μοριακές οδούς σηματοδότησης σε ανθρώπινες κυτταρικές σειρές του παχέος εντέρου για να αποτρέψουν την εμφάνιση του CRC. Στην πραγματικότητα, οι προκλινικές μελέτες επικεντρώνονταν πάντα στα αποτελέσματα που κάθε συστατικό του MedD θα μπορούσε να ασκήσει σε αυτού του είδους τα καρκινικά κύτταρα για να κατανοήσουν καλύτερα τις οδούς τους και τους μοριακούς μηχανισμούς δράσης που επηρεάζονται από κάθε διατροφική ένωση (Gill et al, 2005).

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι να διερευνήσει τη σχέση της Μεσογειακής διατροφής με τους πολύποδες παχέος εντέρου και συγκεκριμένα το ρόλο της στην εξέλιξη της νόσου

Τα ερευνητικά ερωτήματα που θα απαντηθούν μέσα από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση είναι τα εξής:

1. Ποια είναι τα υπάρχοντα στοιχεία για τη σχέση της μεσογειακής διατροφής με την εξέλιξη των πολυπόδων του παχέος εντέρου;
2. Πώς επηρεάζουν συγκεκριμένα συστατικά της μεσογειακής διατροφής την ανάπτυξη ή τη μείωση των πολυπόδων του παχέος εντέρου;

Κεφάλαιο 1. Θεωρητικό πλαίσιο

1.1 Η Μεσογειακή Διατροφή και η Σημασία της

Η μεσογειακή διατροφή, που παραδοσιακά ακολουθείται από ανθρώπους σε χώρες που συνορεύουν με τη Μεσόγειο Θάλασσα, όπως η Ελλάδα, η Ιταλία και η Ισπανία, έχει συγκεντρώσει σημαντική προσοχή από την παγκόσμια κοινότητα υγείας λόγω των πολυάριθμων πλεονεκτημάτων της για την υγεία. Αυτή η διαίτα χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, ξηρών καρπών, σπόρων, δημητριακών ολικής αλέσεως και ελαιόλαδου, μέτρια πρόσληψη ψαριών και πουλερικών και χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και γλυκών. Η μεσογειακή διατροφή δεν είναι μόνο ένα διατροφικό πρότυπο, αλλά και μια πολιτιστική και κοινωνική πρακτική που δίνει έμφαση στα κοινόχρηστα γεύματα, τη σωματική δραστηριότητα και έναν γενικό τρόπο ζωής που ευνοεί την ευεξία.

Η μεσογειακή διατροφή (ΜΔ) είναι το παραδοσιακό διατροφικό πρότυπο της Μεσογειακής περιοχής (Trichopoulou et al., 2014). Χαρακτηρίζεται από τη συχνή κατανάλωση φυτικών τροφίμων, όπως λαχανικά, φρέσκα φρούτα, όσπρια και δημητριακά ολικής αλέσεως, με το ελαιόλαδο ως κύρια πηγή λίπους, μαζί με μέτρια κατανάλωση αυγών, γαλακτοκομικών προϊόντων, πουλερικών και χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και επεξεργασμένων προϊόντων (Trichopoulou et al., 2014; Martínez-González et al., 2017).

Πρόσφατα, έχει διαπιστωθεί μια θετική συσχέτιση μεταξύ της τήρησης της παραδοσιακής MD και της πρόληψης του καρκίνου (Schwingshackl et al., 2017; Ciancarelli et al., 2017). Μελέτες υποδεικνύουν ότι τα διατροφικά πρότυπα πλούσια σε φρούτα και λαχανικά μπορεί να έχουν αντιοξειδωτικά αποτελέσματα λόγω της περιεκτικότητάς τους σε αντιοξειδωτικά και μικροθρεπτικά συστατικά (Donaldson, 2004). Επιπλέον, οι δίαιτες με υψηλή κατανάλωση ψαριών έχει αποδειχθεί ότι μειώνουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων (Demetriou et al., 2012; Salehi et al., 2013). Επιπλέον, το ελαιόλαδο, το κύριο μαγειρικό λίπος στο MD, περιέχει πολυφαινόλες που εμφανίζουν αντιοξειδωτικές ιδιότητες και αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα (Ciancarelli et al., 2017; Machowetz et al., 2007).

1.1.1 Σύνθεση και βασικά συστατικά της Μεσογειακής Διατροφής

Η μεσογειακή διατροφή είναι πλούσια σε θρεπτικά συστατικά, αντιοξειδωτικά και διαιτητικές ίνες, σε μεγάλο βαθμό λόγω της έμφασης που δίνει στα φυτικά τρόφιμα. Το ελαιόλαδο, η κύρια πηγή λίπους στη

μεσογειακή διατροφή, είναι ιδιαίτερα πλούσιο σε μονοακόρεστα λιπαρά, τα οποία έχει αποδειχθεί ότι βελτιώνουν την υγεία της καρδιάς μειώνοντας τα επίπεδα της κακής χοληστερόλης (LDL) και αυξάνοντας την καλή χοληστερόλη (HDL) (Estruch et al., 2018). Επιπλέον, η δίαιτα περιλαμβάνει μέτρια πρόσληψη ψαριών, τα οποία παρέχουν απαραίτητα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα που είναι γνωστό ότι μειώνουν τη φλεγμονή και μειώνουν τον κίνδυνο χρόνιων ασθενειών όπως οι καρδιακές παθήσεις (Willett et al., 2013).

Μια άλλη κρίσιμη πτυχή της μεσογειακής διατροφής είναι η συμπερίληψη δημητριακών ολικής αλέσεως, οσπρίων και ξηρών καρπών, τα οποία είναι εξαιρετικές πηγές σύνθετων υδατανθράκων, φυτικών ινών και πρωτεϊνών. Αυτά τα συστατικά όχι μόνο συμβάλλουν στον κορεσμό αλλά βοηθούν επίσης στη διατήρηση υγιών επιπέδων σακχάρου στο αίμα και στη μείωση του κινδύνου διαβήτη τύπου 2 (Martinez-Gonzalez & Gea, 2019). Επιπλέον, η έμφαση της διατροφής στα φρούτα και τα λαχανικά εξασφαλίζει υψηλή πρόσληψη βιταμινών, μετάλλων και αντιοξειδωτικών, τα οποία παίζουν καθοριστικό ρόλο στην πρόληψη του οξειδωτικού στρες και στη μείωση του κινδύνου χρόνιων ασθενειών όπως ο καρκίνος (Trichopoulou et al., 2014).

Αρκετά συστατικά της μεσογειακής διατροφής, όπως το ελαιόλαδο, το ψάρι, το κόκκινο κρασί, το τσάι, τα φρούτα και τα λαχανικά και άλλες πηγές φυτικών ινών, συνεισφέρουν σε μυριάδες βιοδραστικές ενώσεις, συμπεριλαμβανομένων αντιοξειδωτικών (π.χ. προανθοκυανιδίνες, φλαβονοειδή και άλλες πολυφαινολικές ενώσεις). n-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs) όπως εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA), εικοσιδυαεξανοϊκό οξύ (DHA). και λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs, π.χ., βουτυρικό). Δεδομένης της ποικιλίας των διαθέσιμων τροφίμων και των διατροφικών πρακτικών μεταξύ των μεσογειακών χωρών, έχουν προταθεί διάφοροι ορισμοί της μεσογειακής διατροφής, όπως αυτός που ευνοεί την υψηλότερη πρόσληψη μονοακόρεστων (MUFA) έναντι των κορεσμένων (SFA) λιπαρών οξέων (MUFA/SFA ~1,6–2,0).) διαιτητικές ίνες (41–62 g/ημέρα). αντιοξειδωτικά (~3.500–5.300 ισοδύναμο 6-υδροξυ-2,5,7,8-τετραμεθυλοχρωμαν-2-καρβοξυλικού οξέος/ημέρα). και φυτοστερόλες (~370–555 mg/ημέρα) (Saura-Calixto & Goni, 2009). Η μεσογειακή διατροφή έχει μελετηθεί εκτενώς εδώ και αρκετές δεκαετίες και προτείνεται να παρέχει προστασία από διάφορες χρόνιες ασθένειες και διάφορους καρκίνους, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του παχέος εντέρου (Kastorini et al., 2016; Yusof et al., 2012).

1.1.2 Οφέλη της Μεσογειακής Διατροφής για την Υγεία

Πολυάριθμες μελέτες έχουν δείξει τα οφέλη για την υγεία από την τήρηση της μεσογειακής διατροφής. Ένα από τα πιο σημαντικά πλεονεκτήματα είναι η προστατευτική του δράση κατά των καρδιαγγειακών παθήσεων. Σύμφωνα με τους Estruch et al. (2018), τα άτομα που ακολουθούσαν μεσογειακή διαίτα συμπληρωμένη με εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο ή ξηρούς καρπούς είχαν σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο σοβαρών καρδιαγγειακών επεισοδίων σε σύγκριση με εκείνα που ακολουθούσαν διαίτα χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά. Αυτή η μείωση του κινδύνου αποδίδεται στην ικανότητα της διαίτας να βελτιώνει τα λιπιδικά προφίλ, να μειώνει τη φλεγμονή και να ενισχύει τη λειτουργία του ενδοθηλίου.

Εκτός από τα καρδιαγγειακά οφέλη, η μεσογειακή διατροφή έχει συνδεθεί με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης διαβήτη τύπου 2. Μια μετα-ανάλυση από τον Esposito et al. (2014) διαπίστωσαν ότι η τήρηση της μεσογειακής διατροφής συσχετίστηκε με 23% μείωση της συχνότητας εμφάνισης διαβήτη τύπου 2. Αυτή η προστατευτική δράση πιστεύεται ότι οφείλεται στην επίδραση της διαίτας στη βελτίωση της ευαισθησίας στην ινσουλίνη και στη μείωση της συστηματικής φλεγμονής.

Επιπλέον, η μεσογειακή διατροφή έχει συσχετιστεί με χαμηλότερο κίνδυνο ορισμένων μορφών καρκίνου, ιδιαίτερα του καρκίνου του μαστού. Μια μελέτη των Toledo et al. (2015) ανέφερε ότι οι γυναίκες που ακολουθούσαν μια μεσογειακή διατροφή συμπληρωμένη με εξαιρετικό παρθένο ελαιόλαδο είχαν 68% χαμηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού σε σύγκριση με όσες ακολούθησαν διαίτα ελέγχου. Η υψηλή πρόσληψη αντιοξειδωτικών, φυτικών ινών και υγιεινών λιπών στη μεσογειακή διατροφή θεωρείται ότι παίζει βασικό ρόλο στη μείωση του κινδύνου καρκίνου.

1.1.3 Η Μεσογειακή Διατροφή και η Γνωστική Υγεία

Πέρα από τα οφέλη της για τη σωματική υγεία, η μεσογειακή διατροφή έχει επίσης αποδειχθεί ότι έχει θετικό αντίκτυπο στη γνωστική λειτουργία και την ψυχική υγεία. Η τήρηση της μεσογειακής διατροφής έχει συσχετιστεί με χαμηλότερο κίνδυνο γνωστικής έκπτωσης και άνοιας. Μια κριτική από τους Scarmeas et al. (2018) τόνισε ότι τα άτομα που ακολουθούσαν στενά τη μεσογειακή διατροφή είχαν μειωμένο κίνδυνο να αναπτύξουν νόσο του Αλτσχάιμερ και παρουσίασαν βραδύτερη γνωστική έκπτωση.

Τα οφέλη της διατροφής για την ψυχική υγεία δεν περιορίζονται στη γνωστική λειτουργία. έχει επίσης συνδεθεί με χαμηλότερα ποσοστά κατάθλιψης. Μια μελέτη από τους Lassale et al. (2018) διαπίστωσε ότι τα άτομα που ακολουθούσαν μια μεσογειακή διατροφή είχαν 33% χαμηλότερο κίνδυνο να αναπτύξουν κατάθλιψη σε σύγκριση με εκείνα που δεν ακολουθούσαν τη διαίτα. Οι αντιφλεγμονώδεις

ιδιότητες της δίαιτας, μαζί με τον αντίκτυπό της στην υγεία του εντέρου και την παραγωγή νευροδιαβιβαστών, πιστεύεται ότι συμβάλλουν σε αυτά τα οφέλη για την ψυχική υγεία.

Η μεσογειακή διατροφή είναι κάτι περισσότερο από ένα απλό διατροφικό πρότυπο. Είναι μια ολιστική προσέγγιση για την υγεία και την ευεξία που περιλαμβάνει όχι μόνο τι τρώνε τα άτομα αλλά και πώς ζουν. Η έμφαση που δίνει σε ολόκληρα, ελάχιστα επεξεργασμένα τρόφιμα, υγιή λίπη και φυτικά θρεπτικά συστατικά, μαζί με τις πολιτιστικές πτυχές της κοινής διατροφής και της σωματικής δραστηριότητας, το καθιστούν πρότυπο υγιεινού τρόπου ζωής. Η εκτεταμένη έρευνα που υποστηρίζει το ρόλο της μεσογειακής διατροφής στη μείωση του κινδύνου χρόνιων ασθενειών, στη βελτίωση της γνωστικής λειτουργίας και στην ενίσχυση της ψυχικής υγείας υπογραμμίζει τη σημασία της για την προαγωγή της μακροπρόθεσμης υγείας και μακροζωίας.

1.2 Μεσογειακή Διατροφή και Ασθένειες

Η μεσογειακή διατροφή συνδέεται με το μεσογειακό κλίμα, το οποίο είναι εύκρατο και χαρακτηρίζεται από ζεστά, ξηρά καλοκαίρια και ήπιους, υγρούς χειμώνες. Είναι ενδιαφέρον ότι το μεσογειακό κλίμα και η διατροφή δεν περιορίζονται στην περιοχή της Μεσογείου, αλλά βρίσκονται επίσης σε παρόμοιες περιοχές του κόσμου που βρίσκονται μεταξύ 30° και 40° γεωγραφικού πλάτους. Για παράδειγμα, οι δυτικές ακτές των ηπείρων όπως η Αμερική (Καλιφόρνια, μέσα Χιλή), η περιοχή του Ακρωτηρίου στη Νότια Αφρική και η Αυστραλία (νότια και δυτικά). Σε όλες αυτές τις χώρες, τα τρόφιμα και τα ποτά είναι αρκετά συγκρίσιμα και παρέχουν καλή υγεία στους πληθυσμούς, όπως φαίνεται από την εξαιρετική μακροζωία των ανθρώπων που ζουν στη Σαρδηνία και την Κρήτη, καθώς και του πληθυσμού της Οκινάουα. Η μεσογειακή διατροφή έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην υγεία χάρη στις τροφές πλούσιες σε πολυφαινόλες, τις πιο άφθονες φυτοχημικές ουσίες στο φυτικό βασίλειο, που υπάρχουν στα φρούτα, τα λαχανικά, το κρασί και το μέλι (Brat et al, 2006).

Η μεσογειακή διατροφή έχει ηλικιακές-πολιτιστικές και διατροφικές πτυχές που συμβάλλουν στην ευημερία. Το 2010, ο Παγκόσμιος Οργανισμός UNESCO πρόσθεσε τη μεσογειακή διατροφή στη λίστα της άυλης πολιτιστικής κληρονομιάς, όπου η μαγειρική συνδέεται με την κατανάλωση ποτών (κρασί ή/και αφεψημάτα/τσάι) σε σχέση με τις πεποιθήσεις και τις παραδόσεις κάθε κοινότητας. Η μεσογειακή μαγειρική γίνεται όλο και πιο δημοφιλής, παρέχοντας μικροσυστατικά τροφίμων, όπως πολυφαινόλες, βιταμίνες, φυτικές ίνες, λαχανικά, ελαιόλαδο, ψάρια πλούσια σε πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (ωμέγα-3) και ολιγοστοιχεία που παρέχονται από φρούτα και ποτά. Εκτός από τα φρούτα και τα

λαχανικά, το κόκκινο κρασί παρέχει επιπλέον μοναδικές πολυφαινόλες με ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες, όπως η ρεσβερατρόλη, οι προκυανιδίνες και οι μονοφαινόλες όπως η υδροξυτυροσόλη και η τυροσόλη. Η μεσογειακή διατροφή αντιπροσωπεύεται από μια διατροφική πυραμίδα που προτείνεται από τους Willett et al, (1995) με βάση τις ομάδες τροφίμων που καταναλώνονται εβδομαδιαία ή λιγότερο συχνά.

Υπάρχουν περίπου 8.000 διαφορετικές διατροφικές πολυφαινόλες, χωρισμένες σε δύο μεγάλες κατηγορίες: (i) φλαβονοειδή, τα οποία περιλαμβάνουν άλλες υποκατηγορίες με βάση τη χημική τους δομή (π.χ. φλαβανόλες, ισοφλαβόνες, φλαβονόλες, φλαβονόλες και ανθοκυανιδίνες) και (ii) μη φλαβονοειδή, χωρισμένες σε διαφορετικές ομάδες (π.χ. φαινολικά οξέα, στιλβένια και λιγνάνες· οι τανίνες είναι φλαβονοειδή πολυμερή) (Del Rio et al, 2013). Τα παράγωγα κερκετίνης, ρουτίνης και γλυκοζίτη είναι από τις κύριες πολυφαινόλες που υπάρχουν στα σταφύλια, τις φράουλες, τα σμέουρα, τα φασόλια, τις ντομάτες και το σέλινο. Σημαντικά στοιχεία από *in vitro* μελέτες, ζωικά μοντέλα και κλινικές μελέτες υποστηρίζουν την ιδέα ότι αρκετές πολυφαινόλες έχουν ισχυρές αντιοξειδωτικές (Schaffer et al, 2006) και αντικαρκινικές ιδιότητες (π.χ. καθυστέρηση του κυτταρικού κύκλου, πρόκληση απόπτωσης, πρόληψη μεταστάσεων) (Gorzynik-Debicka et al, 2018).

Λαμβάνοντας ως παράδειγμα τη Γαλλία, από το 2004, ο καρκίνος (152.708 θάνατοι) έχει ξεπεράσει τις καρδιαγγειακές παθήσεις (147.323 θάνατοι) ως την κύρια αιτία θνησιμότητας. Είναι ενδιαφέρον ότι πολυάριθμες μελέτες καταδεικνύουν τα οφέλη της μεσογειακής διατροφής στην πρόληψη του καρκίνου και άλλων σημαντικών ασθενειών. Στον καρκίνο, η ανάλυση μιας ιταλικής κοόρτης καρκίνου του μαστού υποδηλώνει ότι η υιοθέτηση μιας αυστηρής μεσογειακής διατροφής σχετίζεται με 30-50% μείωση της συχνότητας εμφάνισης του. Επιπλέον, η υποτροπή και η θνησιμότητα στον καρκίνο του μαστού μειώνονται σε ασθενείς που ασκούν καθημερινά τουλάχιστον 30 λεπτά την ημέρα (Villarini et al, 2016). Μια μελέτη περιπτώσεων ελέγχου που διεξήχθη στην Κατάνια της Ιταλίας σε 338 ασθενείς με διάγνωση καρκίνου του παχέος εντέρου (CRC) σε σύγκριση με 676 άτομα χωρίς εμφανές κλινικό σύνδρομο, έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της υιοθέτησης μιας αυστηρής μεσογειακής διατροφής και της μείωσης του σχετικού κινδύνου εμφάνισης CRC, με αναλογία πιθανοτήτων 0,46 (Grosso et al, 2014). Στον καρκίνο κεφαλής και τραχήλου, η ανάλυση ενός δείγματος 168 ατόμων (100 μάρτυρες και 68 περιπτώσεις) έδειξε ότι η μέτρια προς υψηλή τήρηση της μεσογειακής διατροφής συσχετίστηκε με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου κεφαλής και τραχήλου (OR, 0,48 [95% CI : 0,20–1,07], $p = 0,052$) (Salvatore Benito et al, 2019). Πολύ πρόσφατα, οι Melander et al, (2021) μελέτησε τον επιπολασμό των καρδιαγγειακών παθήσεων και του καρκίνου σε πληθυσμούς μέσης ηλικίας της Μεσογείου και της Βόρειας Ευρώπης. Έδειξαν ότι η αναλογία πιθανοτήτων για καρκίνο στο Μάλμε

(Σουηδία) έναντι του Cilento (Ιταλία) ήταν 2,78 (1,81-4,27) ($p < 0,001$) σε κατοίκους προσαρμοσμένα για την ηλικία και το φύλο.

Εκτός από την αντικαρκινική δράση της μεσογειακής διατροφής, έχουν αναφερθεί και άλλα οφέλη. Μια μετα-ανάλυση 18 μελετών (κοόρτη 4.172.412 ατόμων) έδειξε ότι η κατανάλωση μεσογειακής διατροφής οδήγησε σε μείωση 8% στη γενική θνησιμότητα και 10% μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών παθήσεων (Sofi et al, 2014). Γνωρίζοντας ότι το μειωμένο μήκος τελομερών στα άκρα των χρωμοσωμάτων και ο αυξημένος ρυθμός βράχυνσης των τελομερών αποτελούν βιοδείκτες γήρανσης, μια μελέτη που διεξήχθη σε 217 ηλικιωμένα άτομα ανέφερε συσχέτιση μεταξύ του μήκους των τελομερών των λευκοκυττάρων, της δραστηριότητας της τελομεράσης και των οφελών για την υγεία. Σε άτομα με αυστηρή τήρηση της μεσογειακής διατροφής, τα χρωμοσώματα λευκοκυττάρων εμφάνισαν το μεγαλύτερο μήκος τελομερών ($p = 0,003$) και την υψηλότερη δραστηριότητα ενζύμου τελομεράσης ($p = 0,013$) (Boccardi et al, 2013). Επιπλέον, μια ιρλανδική μελέτη που διεξήχθη σε 2.621 άτομα με μέση ηλικία 25 ετών, τα οποία παρακολούθηθηκαν για 30 χρόνια ενώ παρακολουθούσαν τις διατροφικές τους συνήθειες, έδειξε ότι τα άτομα με καλή συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή είχαν 46% λιγότερες πιθανότητες να εμφανίσουν μείωση τις γνωστικές τους ικανότητες, ιδιαίτερα τις ικανότητες σκέψης τους. Για 868 συμμετέχοντες με ισχυρή συμμόρφωση, το 9% έδειξε χαμηλή ικανότητα σκέψης, ενώ αυτή η συχνότητα ήταν 29% σε 798 συμμετέχοντες με χαμηλή συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή (McEnoy et al, 2019). Πρόσφατα, σε σχέση με την τρέχουσα κατάσταση πανδημίας του COVID-19, οι φλαβανόλες και οι διμερείς προανθοκυανιδίνες αναφέρθηκαν από τους Zhu και Xie (2020) για την πρόληψη της μόλυνσης από τον SARS-CoV-2.

1.3 Καρκίνος του Παχέος Εντέρου

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι η τρίτη (3) κύρια αιτία θανάτων που σχετίζονται με καρκίνο στις Ηνωμένες Πολιτείες στους άνδρες, η τέταρτη (4) κύρια αιτία στις γυναίκες και η δεύτερη (2) κύρια αιτία όταν οι άνδρες και οι γυναίκες συνδυάζονται, ενώ αναμένεται να προκαλέσει περίπου 53.010 θάνατοι το 2024 (American Cancer Society 2024). Αναμένεται να υπάρξουν περίπου 106.590 νέες περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου (54.210 στους άνδρες και 52.380 στις γυναίκες) καθώς και περίπου 46.220 νέες περιπτώσεις καρκίνου του ορθού (27.330 στους άνδρες και 18.890 στις γυναίκες) το 2024 (American Cancer Society 20). Υπάρχουν διάφοροι παράγοντες που μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου, όπως ο τρόπος ζωής και η διατροφή, μαζί με γενετικές επιρροές. Ενώ υπάρχουν πολλές μελέτες που διερευνούν τη διατροφή και την πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου, λίγη έρευνα έχει

γίνει σχετικά με τον αντίκτυπο της μεσογειακής διατροφής (MedDiet) μετά τη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου (Winkels et al, 2014).

Η γενετική βάση έχει εντοπιστεί μόνο στο 20-30% των περιπτώσεων που αφορούν πολλαπλούς πολύποδες του παχέος εντέρου (Alustiza et al., 2020; Byrne & Tsikitis, 2018). Τα αίτια πίσω από αυτόν τον φαινότυπο παραμένουν ενδιαφέροντα, με πιθανή επίδραση πεδίου που επηρεάζει τον βλεννογόνο του παχέος εντέρου και οδηγεί στην ανάπτυξη αδενωματοδών ή οδοντωτών πολυπόδων (Alustiza et al., 2020). Παράγοντες όπως το κάπνισμα, η παχυσαρκία, το μεταβολικό σύνδρομο, οι μη αναγνωρισμένες γενετικές αλλαγές ή η ενεργοποίηση μιας φλεγμονώδους απόκρισης θα μπορούσαν να πυροδοτήσουν αυτό το φαινόμενο πεδίου. Πρόσφατα ευρήματα έδειξαν μια σχέση μεταξύ της ενεργοποίησης μιας προφλεγμονώδους οδού και της εμφάνισης πολλαπλών πολυπόδων του παχέος εντέρου, μια διαδικασία που μεσολαβείται από την ανοσοαπόκριση Th17 που σχετίζεται με την ογκογένεση του παχέος εντέρου και τον καρκίνο που σχετίζεται με τη φλεγμονή (Wang & Karin, 2015). Η αιτιολογία των αδενωματοδών και οδοντωτών πολυπόδων, καθώς και του καρκίνου του παχέος εντέρου (CRC), είναι πολύπλευρη και επηρεάζεται τόσο από τροποποιήσιμους όσο και από μη τροποποιήσιμους κινδύνους και προστατευτικούς παράγοντες (Balchen & Simon, 2016). Η διατροφή, ως τροποποιήσιμος παράγοντας, μπορεί να παίζει ρόλο στην ανάπτυξη πολυπόδων του παχέος εντέρου (Bhat & East, 2015).

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου, όπως και πολλοί άλλοι καρκίνοι, προκαλεί μεγάλη ποσότητα φλεγμονής και ενώ η φλεγμονή του ιστού στο κόλον δεν προκαλεί άμεσα όγκους του παχέος εντέρου, ακολουθεί την ανάπτυξη όγκου (Terzic et al, 2010). Το έμφυτο ανοσοποιητικό σύστημα, τα προσαρμοστικά ανοσοκύτταρα, τα εντερικά επιθηλιακά κύτταρα και άλλα στρωματικά κύτταρα παίζουν όλα ρόλο στη φλεγμονή που σχετίζεται με τον καρκίνο (Long et al, 2017). Η εντερική μικροχλωρίδα παίζει σημαντικό ρόλο στις ομοιοστατικές ανοσοποιητικές και μεταβολικές λειτουργίες μεταβολίζοντας μη απορροφημένους υδατάνθρακες, νεκρά επιθηλιακά κύτταρα και βλέννα, ενώ παράγει επίσης μεταβολίτες που επηρεάζουν τη λειτουργία των επιθηλιακών κυττάρων, την ενεργειακή ισορροπία και την ανοσοαπόκριση (Terzic et al, 2010; Irazabal et al, 2014). Ο εντερικός φραγμός διακυβεύεται όταν ο εντερικός ιστός σχετίζεται με καρκίνο του παχέος εντέρου. Όταν η εντερική μικροχλωρίδα διαταράσσεται σοβαρά με οποιοδήποτε μέσο, υπάρχει δραματική αύξηση στον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου (Terzic et al, 2010; Irazabal et al, 2014).

1.3.1 Επίδραση γενετικών ανωμαλιών στην έναρξη και εξέλιξη του καρκίνου του παχέος εντέρου

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου μπορεί να προωθηθεί όταν τα επιθηλιακά κύτταρα του εντέρου εκτίθενται σε διάφορες γενετικές και επιγενετικές τροποποιήσεις που οδηγούν σε υπερπολλαπλασιασμό (Testa, Pelosi, & Castelli, 2018). Πολλαπλές διακριτές μοριακές οδούς ρυθμίζουν την εξέλιξη των αλληλουχιών αδενώματος-καρκινώματος, συμπεριλαμβανομένης της χρωμοσωμικής αστάθειας, της μικροδορυφορικής αστάθειας και της μεθυλίωσης νησίδων CpG (Schmitt & Greten, 2021; Malki et al., 2020; Nguyen & Duong, 2011, 2021). Οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες μπορεί να σχετίζονται με μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα ογκογονίδια ή ογκοκατασταλτικά γονίδια όπως APC, KRAS, PIK3CA, BRAF, SMAD4 ή TP53 (Fearon, 2011). Επιπλέον, μεταλλάξεις σε γονίδια επιδιόρθωσης αναντιστοιχίας DNA, γνωστές ως μικροδορυφορική αστάθεια, εντοπίζονται στο 10-15% των σποραδικών καρκίνων του παχέος εντέρου (Kang et al., 2018). Η μεθυλίωση του DNA CpG εμπλέκεται επίσης στα πρώιμα στάδια της ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου και σχετίζεται με μεταλλάξεις BRAF και KRAS, καθώς και με μεθυλίωση MLH1 (Raut et al., 2020; Shen et al., 2007). Η ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου εξελίσσεται από φυσιολογικά κύτταρα σε υπερπλαστικούς πολύποδες, οι οποίοι στη συνέχεια μετατρέπονται σε άμισχα οδοντωτά αδενώματα, οδηγώντας τελικά σε καρκίνο (Keum & Giovannucci, 2019). Ως αποτέλεσμα, ο καρκίνος του παχέος εντέρου ταξινομείται σε πέντε στάδια: στάδιο 0 (καλοήθης πολύποδας), στάδιο I (ο όγκος εισβάλλει στον μυϊκό ιστό), στάδιο II (ο όγκος εισβάλλει στον ιστό στον ορό), στάδιο III (συμμετοχή του σπλαχνικού περιτόναιου) και στάδιο IV (μετάσταση) (Hossain et al., 2022).

1.3.2 Καρκίνος Παχέος Εντέρου και Φλεγμονή

Στους ανθρώπους, έως και το 20% όλων των καρκίνων προέρχονται από χρόνια φλεγμονή και επίμονες λοιμώξεις (Wang & Karin, 2015). Ο καρκίνος του παχέος εντέρου μπορεί να κατηγοριοποιηθεί είτε ως σποραδικός, με φλεγμονή μετά την έναρξη του καρκίνου, είτε σε καρκίνους του παχέος εντέρου που σχετίζονται με την κολίτιδα που προκαλούνται από χρόνια φλεγμονή. Τόσο οι φλεγμονώδεις νόσοι του εντέρου, η ελκώδης κολίτιδα και η νόσος του Crohn έχουν σαφή συσχέτιση με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου, υποδεικνύοντας το ρόλο της χρόνιας φλεγμονής στην καρκινογένεση (Formica et al., 2014). Ο καρκίνος του παχέος εντέρου που προέρχεται από τη φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (IBD) είναι υπεύθυνος για περίπου το 2% της θνησιμότητας από καρκίνο του παχέος εντέρου ετησίως. Παρά τη βέλτιστη ιατρική θεραπεία, η χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση που σχετίζεται με την IBD αυξάνει τον κίνδυνο για υψηλού βαθμού δυσπλασία και καρκίνο του παχέος

εντέρου, μαζί με τις επιδράσεις των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων κινδύνου και του μικροβιώματος (Keller et al., 2019).

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της χρόνιας φλεγμονής και της ογκογένεσης. Η χρόνια φλεγμονή μπορεί να προκληθεί από λοιμώξεις (ιούς και βακτήρια), περιβαλλοντικούς παράγοντες (κάπνισμα και ρύπανση), διατροφικούς παράγοντες, στρες και παχυσαρκία (Schäfer & Werner, 2008). Η φλεγμονή διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη του όγκου μεσολαβώντας επιγενετικές αλλοιώσεις και ρυθμίζοντας την έκφραση ογκογονιδίου, βλάβη του DNA που προκαλείται από οξειδωτικό στρες και μεταλλαξιογόνους παράγοντες, καθώς και απεριόριστη αναγέννηση και πολλαπλασιασμό ιστών (Schmitt & Greten, 2021; Meira et al., 2008). Συγκεκριμένα, η χρόνια εντερική φλεγμονή πυροδοτεί διάφορες οδούς σηματοδότησης που αυξάνουν την έναρξη και την εξέλιξη του όγκου στον καρκίνο του παχέος εντέρου (Schmitt & Greten, 2021). Επιπλέον, σημαντικά δεδομένα συνδέουν τη μη ισορροπημένη μικροχλωρίδα του εντέρου με την ογκογένεση του γαστρεντερικού συστήματος (Brennan & Garrett, 2016). Τόσο η χρόνια φλεγμονή όσο και τα μικροβιακά παθογόνα επηρεάζουν τη λειτουργία του εντερικού επιθηλιακού φραγμού (Schwabe & Jobin, 2013). Αυξάνουν τη διαπερατότητα του εντέρου, διευκολύνοντας τη μετατόπιση μικροβιακών ουσιών και διεγείροντας μια ανοσολογική απόκριση (Brennan & Garrett, 2016; Schwabe & Jobin, 2013).

1.3.3 Καρκίνος Παχέος Εντέρου και Μικροβίωμα

Η μικροχλωρίδα του εντέρου αποτελείται από κοινά και παθογόνα βακτήρια. Υπάρχουν τέσσερις διακριτές ομάδες βακτηρίων που βρίσκονται στη μικροχλωρίδα του εντέρου, συμπεριλαμβανομένων των Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria και Proteobacteria (Wong & Yu, 2019; Grenham et al., 2011). Ένα υγιές μικροβίωμα του εντέρου είναι απαραίτητο για τη διατήρηση ενός ενεργού ανοσοποιητικού συστήματος, το οποίο μπορεί να επιτεθεί σε ευκαιριακά βακτήρια μέσω συγκεκριμένων υποδοχέων (π.χ. υποδοχείς τύπου Toll) ή μεταβολιτών της μικροχλωρίδας του εντέρου (π.χ. λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας) (Gopalakrishnan et al., 2018). Η δυσβίωση, μια κατάσταση ενός μη ισορροπημένου μικροβιώματος, μπορεί να οδηγήσει σε διάφορα πεπτικά προβλήματα όπως το σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου (IBD) και τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Ένα ανθυγιεινό μικροβίωμα του εντέρου μπορεί να προκαλέσει φλεγμονή και να τροποποιήσει αρκετές οδούς σηματοδότησης, οδηγώντας σε καρκινογένεση του παχέος εντέρου (Rebersek, 2021). Συγκεκριμένα βακτηριακά στελέχη που σχετίζονται με την ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου περιλαμβάνουν το *Fusobacterium nucleatum*, το *Escherichia coli* και το *Bacteroides fragilis* (Wong & Yu, 2019). Τα αποτελέσματα της ογκογένεσης της δυσβίωσης

μπορούν να συνοψιστούν ως εξής: επιδράσεις γονοτοξικότητας (βλάβες DNA και μεταλλάξεις) ορισμένων βακτηρίων και των μεταβολιτών τους, διαταραχή της διαπερατότητας της επιφάνειας του εντέρου, η οποία μπορεί να προάγει τη φλεγμονή και τη ρύθμιση της ανοσολογικής απόκρισης (Schmitt & Greten, 2021; Wong & Yu, 2019). Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι η τροποποίηση του μικροβιώματος του εντέρου μπορεί να βελτιώσει την πρόγνωση, τη θεραπεία και την πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου (Wong & Yu, 2019).

1.4 Μεσογειακή Διατροφή και Καρκίνος του Παχέος Εντέρου

Η μεσογειακή διατροφή ενσωματώνει πολλά τρόφιμα και μοτίβα διατροφής (μεγαλύτερη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, δημητριακά ολικής αλέσεως και όσπρια με μείωση αλατιού και κορεσμένων λιπαρών) με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες που μπορεί να βοηθήσουν στη μείωση του κινδύνου επανεμφάνισης του καρκίνου του παχέος εντέρου μετά από χημειοθεραπεία. Εδώ εξετάζουμε μερικά από αυτά λεπτομερώς.

Ένα συστατικό του εντέρου που προτείνεται να προάγει την ακεραιότητα του εντερικού βλεννογόνου είναι τα λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFAs). Τα SCFA δημιουργούνται μέσω της ζύμωσης μη εύπεπτων διαιτητικών αμύλων. Τα πιο κοινά SCFA είναι το οξικό, το προπιονικό και το βουτυρικό (Cox et al, 2015). Το βουτυρικό είναι μια κοινή πηγή ενέργειας για υγιή επιθηλιακά κύτταρα του παχέος εντέρου (Irrazabal et al, 2014). Στα καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου, το βουτυρικό αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και καταστέλλει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων (Go[^]alves and Martel 2013). Το βουτυρικό έχει βρεθεί ότι είναι ένας από τους πιο σημαντικούς μεσολαβητές της λειτουργίας και της ρύθμισης του επιθηλίου. Μια μελέτη έδειξε ότι τα άτομα με την υψηλότερη περιεκτικότητα του παχέος εντέρου σε βουτυρικό έχουν τον χαμηλότερο κίνδυνο (1:100.000) για καρκίνο του παχέος εντέρου (Cox et al, 2015). Σε μια μελέτη παρακολούθησης όπου αξιολογήθηκαν χαμηλά SCFA του παχέος εντέρου και υψηλά χολικά οξέα σε πληθυσμούς υψηλού κινδύνου για καρκίνο του παχέος εντέρου, τα SCFA κοπράνων μειώθηκαν στον πληθυσμό με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου. Αυτό υποστηρίζει την ιδέα ότι η παραγωγή SCFA είναι χαμηλότερη σε αυτόν τον πληθυσμό υψηλού κινδύνου, ο οποίος περιλαμβάνει αυτούς που ακολουθούν χημειοθεραπεία για καρκίνο του παχέος εντέρου (O'Keefe et al, 2009).

Η μικροχλωρίδα του εντέρου παίζει ρόλο στη διατήρηση του γαστρεντερικού φραγμού (GI) και της εντερικής ομοιόστασης. Όταν διαταράσσεται η εντερική ομοιόσταση, προκύπτει φλεγμονή (Terzic et

al, 2010; Irrazabal et al, 2014; Ou et al, 2012). Πρόσφατα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου σχετίζεται με μεταβολικές διαταραχές και φλεγμονώδεις διαταραχές του εντέρου (Rios-Covian et al, 2016). Η μικροχλωρίδα του εντέρου επηρεάζεται σε μεγάλο βαθμό με βάση την πρόσληψη μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών (Rios-Covian et al, 2016). Με μια δίαιτα υψηλή σε πρωτεΐνη ή λίπος με επαρκείς διαιτητικές ίνες, τα SCFAs μπορούν να αυξηθούν, τα επίπεδα των ωφέλιμων μικροβίων μπορούν να αποκατασταθούν και τα επίπεδα των τοξικών μεταβολιτών μπορούν να μειωθούν (Koh et al, 2016).

Οι διαιτητικές ίνες που αναφέρονται εδώ είναι μια δύσπεπτη φυτική ίνα που διέρχεται από τον γαστρεντερικό σωλήνα, συνδέεται με πιθανά θρεπτικά συστατικά και άλλες ουσίες στο έντερο και βοηθά στην απορρόφηση και τον μεταβολισμό (Ou et al, 2012; Rios-Covian et al, 2016). Οι διαιτητικές ίνες έχει αποδειχθεί ότι εξουδετερώνουν τα πρώιμα στάδια της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου. Ομοίως, τα ανθεκτικά άμυλα, τα οποία είναι μια αργά αφομοιωμένη ίνα, έχουν προστατευτική δράση στο DNA καθώς αποτρέπουν μεταλλάξεις που μπορεί να οδηγήσουν σε καρκίνο του παχέος εντέρου (Zeng et al, 2014). Αυτή η προστατευτική δράση προέρχεται από την ικανότητα των διαιτητικών ινών να αντιστέκονται στην πέψη στο λεπτό έντερο και να εισέρχονται στο παχύ έντερο. εδώ ζυμώνεται για να δημιουργηθούν SCFA που βελτιώνουν τη συνολική υγεία του εντέρου λόγω της ικανότητάς τους να προκαλούν απόπτωση σε καρκινικά κύτταρα (Zeng et al, 2014). Η αυξημένη πρόσληψη διαιτητικών ινών και ανθεκτικών αμύλων υποδηλώνει ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου είναι ένα από τα κορυφαία αμυντικά συστήματα κατά της ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου και ότι η μικροχλωρίδα του εντέρου μπορεί να επηρεαστεί θετικά, μειώνοντας συνολικά τον κίνδυνο επανεμφάνισης του καρκίνου του παχέος εντέρου μετά τη θεραπεία.

Ορισμένα διατροφικά πρότυπα έχουν συσχετιστεί με φλεγμονή στο σώμα και ο δείκτης διαιτητικών φλεγμονών (DII) αξιολογεί τη διατροφή για αντιφλεγμονώδεις και προφλεγμονώδεις παράγοντες εκτός από την αξιολόγηση των αποτελεσμάτων υγείας. Το DII σχετίζεται με C-αντιδρώσες πρωτεΐνες και κυτοκίνες ιντερλευκίνης-6 (IL-6) (Wirth et al, 2015). Η IL-6 επάγει τη σύνθεση C-αντιδρώσες πρωτεΐνες, η οποία οδηγεί σε αυξημένη φλεγμονή, προκαλώντας έτσι υψηλότερη βαθμολογία DII, η οποία έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου (Waldner et al, 2012; Zamora-Ros et al, 2015). Η δυτική διατροφή (με υψηλή περιεκτικότητα σε πατάτες, κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας, πουλερικά και κέικ) είναι γνωστό ότι έχει υψηλή βαθμολογία DII, ενώ η μεσογειακή διατροφή έχει χαμηλότερη βαθμολογία DII (Wirth et al, 2015). Η μεσογειακή διατροφή είναι υψηλή σε φρούτα και λαχανικά, γεγονός που μειώνει τη βαθμολογία DII, εν μέρει λόγω των αυξημένων διαιτητικών ινών και της μειωμένης πρόσληψης ενέργειας (Whalen et al, 2014).

Τα κύρια συστατικά της μεσογειακής διατροφής περιλαμβάνουν τα φρούτα, τα λαχανικά, τα ψάρια, τα δημητριακά ολικής αλέσεως και το ελαιόλαδο ως κύρια πηγή λίπους. ενώ το αλκοόλ, το κόκκινο κρασί και τα γαλακτοκομικά προϊόντα περιλαμβάνονται με μέτρο (Schwingshackl et al, 2016). Τα φρούτα και τα λαχανικά έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε φλαβονοειδή, τα οποία έχουν αντιοξειδωτικές, αντιφλεγμονώδεις, αντι-μεταλλαξιογόνες και αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες (George et al, 2017). Η απιγενίνη, ένα φλαβονοειδές κοινό σε τρόφιμα φυτικής προέλευσης, έχει αποδειχθεί ότι έχει αντι-μεταλλαξιογόνες και αντιπροωθητικές ιδιότητες μέσω της αναστολής της δραστηριότητας της αποκαρβοξυλάσης της ορνιθίνης, η οποία παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη του όγκου (Nicolas et al, 2011). Ορισμένοι τύποι ψαριών έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, τα οποία πιστεύεται ότι καταστέλλουν την καρκινογένεση και μπορούν να αποτελέσουν προστατευτικό παράγοντα κατά της έναρξης και της εξέλιξης του όγκου (Volpato και Hull 2018). Τα ωμέγα-3 λιπαρά οξέα έχει επίσης αποδειχθεί ότι ενσωματώνονται στην πλασματική μεμβράνη των καρκινικών κυττάρων για να αναστέλλουν τη μετάδοση σήματος και να προάγουν την απόπτωση, και έτσι, μια σημαντικά αυξημένη πρόσληψη ωμέγα-3 έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου κατά 50%. (Volpato and Hull 2018; Kantor et al, 2014). Μέσω της αυξημένης κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών μαζί με υψηλότερη πρόσληψη ψαριών, φλαβονοειδή και αύξηση των ωμέγα-3 λιπαρών οξέων, αυτό το διατροφικό μοτίβο μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της ανάπτυξης και της εξέλιξης του όγκου μετά τη θεραπεία του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Στην πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου, τα δημητριακά ολικής αλέσεως είναι απαραίτητα για την αυξημένη πρόσληψη διαιτητικών ινών, καθώς οι φυτικές ίνες μειώνουν τον χρόνο διέλευσης των κοπράνων, μειώνοντας τελικά την επίδραση πιθανών καρκινογόνων ουσιών στο επιθήλιο του παχέος εντέρου (George et al, 2017). Σε μια μελέτη που αξιολογούσε την πρόσληψη φυτικών ινών και τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου, υπήρχε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου καρκίνου του παχέος εντέρου και της συνολικής πρόσληψης φυτικών ινών (Kantor et al, 2014). Από αυτή τη μελέτη, οι φυτικές ίνες πιστεύεται ότι αραιώνουν τις καρκινογόνες ουσίες των κοπράνων, μειώνουν τον χρόνο διέλευσης των κοπράνων και μειώνουν την επαφή καρκινογόνων ουσιών στο επιθήλιο του παχέος εντέρου (Kantor et al, 2014).

Το ελαιόλαδο περιέχει υψηλή ποσότητα πολυφαινόλων, οι οποίες μπορούν να μειώσουν την οξειδωτική βλάβη στο κυτταρικό DNA, μειώνοντας τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου (Borzi et al, 2018). Η αντιοξειδωτική δράση του ελαιολάδου στον καρκίνο του παχέος εντέρου μπλοκάρει το σχηματισμό όγκων, αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό και την εισβολή, προκαλεί απόπτωση και ρυθμίζει τη φλεγμονώδη απόκριση (Crespo et al, 2018). Οι πολυφαινόλες έχει αποδειχθεί ότι αποτρέπουν

τις επαγόμενες από τον TNF-α φλεγμονώδεις επιδράσεις στην κυτταρική γήρανση (Crespo et al, 2018). Αυτή είναι μια διαδικασία που περιορίζει τον πολλαπλασιασμό των προκακοήθων κυττάρων, ο οποίος έχει τη δυνατότητα να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπής του καρκίνου του παχέος εντέρου μετά τη θεραπεία (Crespo et al, 2018).

Πρόσφατες μελέτες εξέτασαν τη μεσογειακή διατροφή ως πιθανή επιλογή για τη μείωση του κινδύνου καρκίνου του παχέος εντέρου (Rios-Covian et al, 2016; Cheng et al, 2018; Fung et al, 2014). Σε μια μετα-ανάλυση 11 μελετών κοόρτης που εξετάζουν τη συσχέτιση μεταξύ της μεσογειακής διατροφής και του κινδύνου καρκίνου του παχέος εντέρου, υπήρξε μείωση 13% στη συνολική θνησιμότητα από καρκίνο (Rios-Covian et al, 2016). Σε μια μελέτη που εξέτασε πρότυπα εξελικτικής και μεσογειακής διατροφής, υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι τα πρότυπα διατροφής σχετίζονται αντιστρόφως με τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου, αλλά δεν βελτιώνουν τον κίνδυνο σε άτομα με κακή συμπεριφορά, όπως το κάπνισμα, η σωματική αδράνεια και η παχυσαρκία (Cheng et. al. 2018). Σε μια άλλη μελέτη που αξιολόγησε την ποιότητα της δίαιτας μετά τη διάγνωση και την επιβίωση του καρκίνου του παχέος εντέρου στις γυναίκες, τα άτομα που κατανάλωναν μεγαλύτερη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών και λιγότερο κόκκινο ή/και επεξεργασμένο κρέας είχαν μεγαλύτερο συνολικό ποσοστό επιβίωσης (Fung et al, 2014).

1.4.1 Πολυφαινόλες Ελαιολάδου

Το ελαιόλαδο είναι μια κεντρική ένωση στη Μεσογειακή Διατροφή (MD) και είναι η κύρια πηγή διατροφικού λίπους. Το στυλ MD διακρίνεται από άλλα υγιεινά διατροφικά μοντέλα για την υψηλή περιεκτικότητά του σε λιπαρά (Perez-Jimenez et al, 2007; Sofi et al, 2010). Πολλές πειραματικές μελέτες σκιαγραφούν τους βιολογικούς και μοριακούς μηχανισμούς με τους οποίους κάθε συστατικό του ελαιολάδου θα μπορούσε να προσφέρει πολλαπλά οφέλη για την υγεία (Banks et al, 2016; Di Francesco et al, 2015; Perez-Martinez et al, 2011). Η κατανάλωση ελαιολάδου ασκεί προστατευτική επίδραση στη μείωση του κινδύνου καρκίνου του παχέος εντέρου (CRC) και πολλών άλλων τύπων καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του προστάτη και του μαστού (Braakhuis et al, 2016; Totoda et al, 2016). Αυτή η ιδιότητα έχει αποδοθεί στην περιεκτικότητά του σε μονοακόρεστα λίπη, κυρίως ελαϊκό οξύ (Gill et al, 2005). Ωστόσο, το ελαιόλαδο είναι ένα λειτουργικό και πολύπλοκο τρόφιμο που περιέχει αρκετές δευτερεύουσες βιοδραστικές ενώσεις, συμπεριλαμβανομένων τοκοφερολών, σκουαλενίου, αλκοόλης και πολλών πολυφαινόλων όπως η ελεωρωπαΐνη, η υδροξυτυροσώλη και η τυροσώλη, που

αντιπροσωπεύουν περίπου το 80% της περιεκτικότητας σε φαινολικό ελαιόλαδο (Di Francesco et al., 2015, Perez-Jimenez et al, 2007).

Αν και οι μηχανισμοί που εμπλέκονται παραμένουν αβέβαιοι, οι προκλινικές μελέτες έχουν αποδώσει πολλά χημειοπροληπτικά αποτελέσματα στα συστατικά του ελαιολάδου, κυρίως επειδή παρεμβαίνουν στην έναρξη, την προώθηση και την εξέλιξη των οδών καρκινογένεσης (Casaburi et al, 2013; Di Francesco et al, 2015; Perez-Jimenez et al, 2007). Το διαιτητικό λίπος έχει εμπλακεί στην ανάπτυξη καρκίνου, είτε θετικά είτε αρνητικά.

Πολλές μελέτες περιπτώσεων ελέγχου διεξήχθησαν για να διαπιστωθεί μια επιδημιολογική συσχέτιση μεταξύ των καρκίνων του πεπτικού συστήματος (στομάχου, παχέος εντέρου και παγκρέατος) και του ελαιολάδου. Οι Psaltopoulou et al (2011) διεξήγαγαν μια μετα-ανάλυση οκτώ μελετών περιπτώσεων ελέγχου και διαπίστωσε ότι η υψηλή πρόσληψη ελαιολάδου θα μπορούσε να οδηγήσει σε σημαντικά 30% χαμηλότερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του πεπτικού συστήματος από μια χαμηλότερη πρόσληψη ελαιολάδου. Επιπλέον, στην Ιταλία, μια μεγάλη μελέτη περιπτώσεων ελέγχου που περιελάμβανε 1.953 ασθενείς με καρκίνωμα παχέος εντέρου (1.225 παχέος εντέρου και 728 ορθό) και 4.154 μάρτυρες διαπίστωσε ότι οι αναλογίες πιθανοτήτων (ORs) για διαδοχικούς τρίτους, σε σύγκριση με το χαμηλότερο, ήταν 0,87 (95% CI, 0,75 έως 1,01) και 0,83 (95% CI, 0,70 έως 0,99) ($p = 0,03$) για το ορθοκολικό καρκίνωμα. Αναλύοντας ξεχωριστά το καρκίνωμα του παχέος εντέρου και του ορθού, οι συγγραφείς βρήκαν OR 0,82 (95% CI, 0,68 έως 0,98) και 0,81 (95% CI, 0,66 έως 0,99) ($p = 0,04$) για τον καρκίνο του παχέος εντέρου και 0,96 CI (95%. σε 1,19) και 0,88 (95% CI, 0,66 έως 1,12) για καρκίνο του ορθού, αντίστοιχα. Στον ίδιο πληθυσμό, οι προσλήψεις μονοακόρεστων λιπαρών φάνηκαν χωρίς επιρροή (Braga et al, 1998). Παρόμοια αποτελέσματα ελήφθησαν από τους Benito et al, (1991). Το OR για μια αύξηση μιας μερίδας τηγανητών τροφών την εβδομάδα ήταν 0,89 για τον καρκίνο του παχέος εντέρου, 0,97 για τον καρκίνο του ορθού και 0,93 για τον καρκίνο του παχέος εντέρου με τη χρήση ελαιολάδου (Galeone et al, 2007). Οι μετα-αναλύσεις προοπτικών μελετών κοόρτης υποδηλώνουν ότι η νοσηρότητα και η θνησιμότητα από τον καρκίνο είναι χαμηλότερες στις μεσογειακές χώρες, όπου το ελαιόλαδο αντιπροσωπεύει σημαντικό ποσοστό του διατροφικού λίπους (Sofi et al, 2010).

Η Τριχοπούλου και οι συν-συγγραφείς, χρησιμοποιώντας μια απλή φόρμουλα που προτείνεται από τον Wahrendorf (1987), υποθέτουν ότι οι άνθρωποι στις βιομηχανικές χώρες θα μπορούσαν να μειώσουν τη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του παχέος εντέρου κατά περίπου 25% μεταβαίνοντας από μια δυτική διατροφή (σταθμισμένος σχετικός κίνδυνος = 4,00) σε μια μεσογειακή δίαιτα (σταθμισμένος σχετικός κίνδυνος = 2,98) (Trichopoulou et al, 2000).

Οι Stoneham et al, (2000) διεξήγαγαν μια οικολογική μελέτη χρησιμοποιώντας διεθνείς βάσεις δεδομένων από 28 χώρες. Στόχος τους ήταν να υπολογίσουν τη σχέση μεταξύ του CRC και των διατροφικών παραγόντων. Χρησιμοποιώντας πολλαπλή παλινδρόμηση, κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το 76% της διακύμανσης μεταξύ των χωρών στα ποσοστά εμφάνισης CRC θα μπορούσε να εξηγηθεί από τρία κύρια διαιτητικά τρόφιμα: το κρέας, το ψάρι και το ελαιόλαδο. Βρέθηκε θετική συσχέτιση για το κρέας και το ψάρι, ενώ βρέθηκε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του ελαιολάδου και του κινδύνου CRC. Το ελαιόλαδο μπορεί να ασκήσει την προστατευτική του δράση επηρεάζοντας τον μεταβολισμό των πολυαμινών στα κύτταρα, οδηγώντας σε μείωση της εξέλιξης της καρκινογένεσης.

Πρόσφατα, οι Steck et al, (2015) συσχέτισαν τον κίνδυνο καρκίνου του ορθού του παχέος εντέρου με τη βαθμολογία MedD και τον Δείκτη Υγιεινής Διατροφής (HEI). Καθόρισαν επίσης έναν νέο Διαιτητικό Φλεγμονώδη Δείκτη (DII). Συγκρίνοντας διαφορετικές δημοσιευμένες μελέτες (ασθενείς στις ΗΠΑ και στην Ευρώπη), οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι υψηλότερες βαθμολογίες MedD σχετίζονταν με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου (8-54%), καθώς και υψηλότερες βαθμολογίες HEI σχετίζονταν με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου (20-56%).

1.4.2 Κόκκινο Σταφύλι και Ρεσβερατρόλη

Η ρεσβερατρόλη είναι μια φαινολική ένωση που βρίσκεται κυρίως στην εξωτερική φλούδα των κόκκινων σταφυλιών, αλλά και σε άλλα λαχανικά όπως τα μούρα και οι ξηροί καρποί. Στη Μεσογειακή Διατροφή (MedD), η ρεσβερατρόλη βρίσκεται κυρίως στο κόκκινο κρασί. Ωστόσο, η συγκέντρωσή του στο κόκκινο κρασί ποικίλλει ευρέως ανάλογα με το είδος του σταφυλιού και το κλίμα (Bertelli, 2007).

Η ρεσβερατρόλη έχει πλειοτροπικές φαρμακολογικές ιδιότητες, συμπεριλαμβανομένης της καταστολής της συσσώρευσης αιμοπεταλίων και της σύνθεσης εικοσανοειδών. Προωθεί την προστασία από βλάβες από αντιδραστικά είδη οξυγόνου (ROS) και φλεγμονώδη συμβάντα, με αποτέλεσμα καρδιαγγειακά προστατευτικά οφέλη και αντικαρκινικές δραστηριότητες (Kursvietiene et al, 2016; Hung et al, 2000).

Αν και είναι δύσκολο να εξακριβωθεί ο μηχανισμός αιτίας και αποτελέσματος σε περιβάλλοντα *in vivo*, η ρεσβερατρόλη έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει διάφορους μοριακούς στόχους ανάλογα με τον τύπο καρκίνου, τα σκευάσματα ρεσβερατρόλης, το στάδιο της νόσου και τη δόση και τη διάρκεια της ρεσβερατρόλης. Εκτιμάται όλο και περισσότερο ότι οι συνδυαστικές προσεγγίσεις της ρεσβερατρόλης με άλλους φυσικούς παράγοντες είναι πιθανό να είναι ιδιαίτερα χρήσιμες σε προχωρημένα στάδια καρκίνων

λόγω της απορρόθμισης πολλαπλών οδών που επηρεάζουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων και την ογκογόνο σηματοδότηση (Singh et al, 2013, Singh et al, , 2015).

Αρκετές προκλινικές και κλινικές μελέτες έχουν αναφέρει τα ευεργετικά αποτελέσματα της ρεσβερατρόλης στην πρόληψη του όγκου (Araujo et al, 2011; Kontou et al, 2012; Patel et al, 2010; Tsunoda et al, 2014). Ένα από τα κύρια θέματα ενδιαφέροντος ήταν η ακριβής ποσότητα κόκκινου κρασιού που απαιτείται για να επιτευχθούν αυτά τα ευεργετικά αποτελέσματα. Η ρεσβερατρόλη έχει βρεθεί ότι είναι ασφαλής και καλά ανεκτή σε δόση έως και 5 g/ημέρα, είτε ως εφάπαξ δόση είτε ως μέρος ενός θεραπευτικού σχήματος πολλαπλών ημερών (Patel et al, 2011). Ωστόσο, όταν χρησιμοποιείτε ρεσβερατρόλη σε ασθενείς με καρκίνο, είναι σημαντικό να θυμάστε ότι αυτές οι μελέτες διεξήχθησαν σε υγιείς πληθυσμούς.

Οι Patel et al, (2010) μελέτησαν πώς αντέδρασαν είκοσι ασθενείς με CRC σε καθημερινή από του στόματος χορήγηση ρεσβερατρόλης (0,5 g ή 1,0 g) για 8 ημέρες πριν από τη χειρουργική επέμβαση. Ανιχνεύοντας μεταβολίτες ρεσβερατρόλης στον ιστό εκτομής του CRC, βρήκαν ότι η ρεσβερατρόλη μείωσε τον όγκο του όγκου κατά 5%. Αυτά τα δεδομένα υποστηρίζουν την υπόθεση ότι η ρεσβερατρόλη, ως συστατικό MedD, παίζει ρόλο ως χημειοπροληπτικός παράγοντας, παρόλο που αυτές οι δόσεις δεν είναι εφικτές μέσω της κανονικής κατανάλωσης κρασιού.

Οι Kontou et al (2012) μελέτησαν 250 Έλληνες ασθενείς με CRC χρησιμοποιώντας ερωτηματολόγια που αξιολογούσαν τα κλινικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής τους και την τήρησή τους στη μεσογειακή διατροφή, που αξιολογήθηκαν μέσω του MedDietScore. Έδειξαν ότι η πρόσληψη λιγότερο από 12 g αλκοόλ την ημέρα μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου σε άνδρες και γυναίκες. Ωστόσο, υπήρξε μια σημαντική μείωση στον κίνδυνο CRC που σχετίζεται με την πρόσληψη ρεσβερατρόλης, περισσότερο στους άνδρες παρά στις γυναίκες. Σύμφωνα με τους Kontou et al (2012), μια δίαιτα μεσογειακού τύπου σχετίζεται ανεξάρτητα με τη μείωση του κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες.

Οι Crockett et al, (2011) πραγματοποίησαν μια αναδρομική μελέτη που ανέλυσε 1.033 περιπτώσεις και 1.011 μάρτυρες από τη Βόρεια Καρολίνα και διαπίστωσε ότι η μέτρια πρόσληψη αλκοόλ (ειδικά από κρασί) συσχετίστηκε αρνητικά με καρκίνο του περιφερικού παχέος εντέρου και του ορθού.

Προηγούμενες μετα-αναλύσεις μελετών για την πρόσληψη αλκοόλ και τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου (CRC) έδειξαν ότι το αλκοόλ αυξάνει τον κίνδυνο με γραμμικό τρόπο δοσοεξαρτώμενο (Bagnardi et al, 2001; Cho et al, 2004; Corrao et al, 2004).

Το Παγκόσμιο Ταμείο Έρευνας για τον Καρκίνο/Αμερικανικό Ινστιτούτο Έρευνας για τον Καρκίνο (WCRF/AICR, 2007) ανέφερε ότι η κατανάλωση αλκοόλ αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης CRC με συνοπτικό σχετικό κίνδυνο 1,06 (95% CI, 1,01 έως 1,12) ανά 10 g αλκοόλ που καταναλώνεται ανά ημέρα.

Αρκετές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης αλκοόλ και του CRC είναι ισχυρότερη στους άνδρες παρά στις γυναίκες (Cho et al, 2004; Otani et al, 2003). Αντίθετα, η κοόρτη του Norfolk UK έδειξε ότι η ημερήσια κατανάλωση 1 ή περισσότερων μονάδων κρασιού συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον κίνδυνο CRC (HR 0,61, 95% CI, 0,44 έως 0,94), χωρίς στοιχεία για ειδικές σχέσεις με το φύλο (Park et al, ., 2009). Επιπλέον, η μελέτη για τον καρκίνο του παχέος εντέρου της Βόρειας Καρολίνας διαπίστωσε ότι η μέτρια πρόσληψη κρασιού συσχετίστηκε αντιστρόφως με το CRC (OR 0,69; 95% CI, 0,56 έως 0,86) (Crockett et al, 2011). Ωστόσο, μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι ακόμη και η μέτρια πρόσληψη αλκοόλ σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο για CRC (σχετικός κίνδυνος, 1,21, 95% CI, 1,13 έως 1,28) (Fedirko et al, 2011).

1.4.3 Ντομάτα και Λυκοπένιο

Σύμφωνα με τον Smith (1991), «τα χάπια ντομάτας θεραπεύουν όλα τα δεινά σου»: στην πραγματικότητα, οι ντομάτες, κεντρικοί πρωταγωνιστές στη Μεσογειακή Διατροφή (MD), έχουν αρκετά ευεργετικά αποτελέσματα, ειδικά στην πρόληψη καρδιαγγειακών παθήσεων, οστεοπόρωσης και καρκίνου. Η μείωση του κινδύνου καρκίνου του παχέος εντέρου (CRC) κατά περισσότερο από 20% έχει συνδεθεί με την ημερήσια πρόσληψη λαχανικών, συμπεριλαμβανομένων των ντοματών (Franceschi et al, 1998). Αυτή η εξαιρετική δράση της τομάτας έχει αποδοθεί στην αυξημένη περιεκτικότητά τους σε καροτενοειδή, ιδιαίτερα β-καροτένιο και λυκοπένιο (La Vecchia, 2002; McCullough & Giovannucci, 2004).

Το λυκοπένιο συντίθεται από τα φυτά και δίνει το κόκκινο χρώμα όχι μόνο στις ντομάτες αλλά και στα κόκκινα πορτοκάλια και τα βερίκοκα. Μετά την κατανάλωση ντομάτας, η συγκέντρωση του λυκοπενίου στο πλάσμα εξαρτάται από διάφορους βιολογικούς μηχανισμούς. Στην πραγματικότητα, το λυκοπένιο τροποποιείται κατά τη διαδικασία της πέψης, μειώνοντας τη βιοδιαθεσιμότητά του. Για να διευκολυνθεί η απορρόφηση του λυκοπενίου, είναι καλύτερο να καταναλώνουμε ντομάτες σε συνδυασμό με λιπίδια, όπως συμβαίνει σε σάλτσες ή χυμούς (Failla et al, 2014).

Σε μια τυχαιοποιημένη διασταυρούμενη δοκιμή, συγκρίθηκε μια καθημερινή δίαιτα χαμηλής περιεκτικότητας σε καροτενοειδή βασισμένη σε 330 ml χυμού ντομάτας ή καρότου. Στο τέλος της μελέτης, το νερό των κοπράνων έδειξε αυξημένη δοσοεξαρτώμενη κυτταροτοξικότητα και την ικανότητα να καταστέλλει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων στα κύτταρα αδενοκαρκινώματος του παχέος εντέρου HT29. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι οι παρεμβάσεις δύο εβδομάδων με χυμούς πλούσιους σε καροτενοειδή και λυκοπένιο θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε αλλαγές στους βιοδείκτες του αυλού που σχετίζονται με την καρκινογένεση του παχέος εντέρου (Schnabele et al, 2008).

Οι Walfisch et al, (2007) πρότειναν ότι τα υψηλά επίπεδα ορού ινσουλινοειδούς αυξητικού παράγοντα σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου αποτελούν δείκτη αυξημένου κινδύνου για καρκίνο του παχέος εντέρου. Έδειξαν ότι η συγκέντρωση του IGF-I στο πλάσμα μειώθηκε σημαντικά κατά 25% χρησιμοποιώντας συμπλήρωμα εκχυλίσματος λυκοπενίου ντομάτας.

Η πλειονότητα των μελετών περιπτώσεων ελέγχου που εξέταζαν τη συσχέτιση μεταξύ καροτενοειδών και βιταμινών και του CRC χρησιμοποίησαν διατροφικές προσλήψεις που εκτιμήθηκαν από ερωτηματολόγια. Οι περισσότερες από αυτές τις μελέτες ανέφεραν μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής βιταμίνης C και του κινδύνου CRC (Byers & Guerrero, 1995). Ωστόσο, συγκεντρωτικές αναλύσεις προοπτικών μελετών δεν έδειξαν καμία συσχέτιση μεταξύ των διατροφικών προσλήψεων καροτενοειδών ή μεταξύ οποιασδήποτε από τις βιταμίνες A, C ή E και του κινδύνου CRC (Männistö et al, 2007; Park et al, 2010).

Η European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) μελέτη περιπτώσεων ελέγχου αξιολόγησε τη συσχέτιση των προδιαγνωστικών συγκεντρώσεων στο πλάσμα και των διατροφικών προσλήψεων καροτενοειδών και βιταμινών A, C και E με τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου και του ορθού (Leenders et al, 2014). Διαπίστωσαν ότι η ρετινόλη του πλάσματος συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον εγγύς καρκίνο του παχέος εντέρου και ότι οι διατροφικές προσλήψεις β-καροτίνης και βιταμινών E και C συσχετίστηκαν αντιστρόφως με τον καρκίνο του περιφερικού παχέος εντέρου. Οι συγγραφείς πρότειναν μια προστατευτική επίδραση από την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών στην καρκινογένεση με βάση συστατικά με αντιοξειδωτικές ιδιότητες (Young & Woodside, 2001). Ωστόσο, εξακολουθούν να λείπουν σαφείς αποδείξεις για αυτό.

Οι συσχετίσεις που είχαν παρατηρηθεί προηγουμένως για την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και τις σχετικές φυτικές ίνες βρέθηκαν να είναι ισχυρότερες για τον καρκίνο του παχέος εντέρου παρά για τον καρκίνο του ορθού (Murphy et al, 2012· Van Duijnhoven et al, 2009).

Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση μελετών αξιολόγησε τη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης λυκοπενίου και του κινδύνου καρκίνου του παχέος εντέρου. Ο σχετικός κίνδυνος για την υψηλότερη έναντι της χαμηλότερης κατηγορίας δεν έδειξε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης λυκοπενίου και του κινδύνου καρκίνου του παχέος εντέρου ($RR = 0,94$, 95% CI, 0,80-1,10). Ωστόσο, παρατηρήθηκε σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης λυκοπενίου και της εστίας του καρκίνου στο παχύ έντερο ($RR = 0,88$, 95% CI, 0,81-0,96) (Wang et al, 2016).

Κεφάλαιο 2. Μεθοδολογία

2.1 Μέθοδος

Πραγματοποιήθηκε συστηματική αναζήτηση και ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με βάση το μοντέλο PRISMA (Moher et al, 2015).

2.2 Αναζήτηση Άρθρων

Έγινε αναζήτηση σε τρεις βάσεις δεδομένων (PubMed, UNE Library και EMBASE) από τον Ιανουάριο του 2010 έως τον Ιούνιο του 2023 για τον εντοπισμό σχετικών δημοσιεύσεων. Οι όροι αναζήτησης περιλάμβαναν "Χημειοθεραπεία", "Καρκίνος του παχέος εντέρου", "Θεραπεία καρκίνου του παχέος εντέρου" μαζί με "Μεσογειακή Διατροφή", "MeDi", "Ενήλικες" και "Κλινικές δοκιμές". Η αναζήτηση περιορίστηκε περαιτέρω σε ερευνητικές δοκιμές, συμπεριλαμβανομένων μελετών κοόρτης, τυχαίας ελεγχόμενες δοκιμές και μελέτες περιπτώσεων ελέγχου, οι οποίες έπρεπε να είναι μελέτες σε ανθρώπους. Ο κύριος στόχος αυτής της ανασκόπησης είναι να αναλύσει τον αντίκτυπο της διατροφής στους ενήλικες μετά από χημειοθεραπεία για τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Ένας συνδυασμός αυτών των όρων χρησιμοποιήθηκε για την αναζήτηση άρθρων που πληρούσαν τα κριτήρια συμπερίληψης και αποκλεισμού για αυτήν την αξιολόγηση.

2.3 Ένταξη/Αποκλεισμός

Για τη συμπερίληψη, τα άρθρα που βασίζονται στην έρευνα έπρεπε να δημοσιευτούν στα αγγλικά μεταξύ των ετών 2010 και 2023. Η μελέτη έπρεπε να συμπεριλάβει ενήλικες άνω των 18 ετών που είχαν υποβληθεί σε χημειοθεραπεία για καρκίνο του παχέος εντέρου. Οι μελέτες έπρεπε να είναι κλινικές δοκιμές, μελέτες κοόρτης ή/και μελέτες παρατήρησης. Οι μελέτες αποκλείστηκαν εάν είχαν δημοσιευθεί πριν από το 2010, οι δοκιμές που περιλαμβάνουν συμμετέχοντες κάτω των 18 ετών και οι αναφορές που δεν ήταν διαθέσιμες στα αγγλικά. Η μετα-ανάλυση και οι συστηματικές ανασκοπήσεις αποκλείστηκαν επίσης.

2.4 Επιλογή Μελετών

Έγινε ανασκόπηση των μελετών και συμπεριλήφθηκαν όσες πληρούσαν τα κριτήρια ένταξης. Μέσω αναζητήσεων σε βάσεις δεδομένων, εντοπίστηκαν και εξετάστηκαν 74 άρθρα. 22 άρθρα εξαιρέθηκαν με βάση την ημερομηνία δημοσίευσης. Τα υπόλοιπα 52 άρθρα αξιολογήθηκαν ως προς την επιλεξιμότητα. 36 αποκλείστηκαν λόγω δοκιμών σε ζώα, προοπτικών μελετών, συστηματικών ανασκοπήσεων και αντιμετώπισης πρόσθετων καρκίνων. Τα υπόλοιπα 17 άρθρα συμπεριλήφθηκαν σε αυτή τη συστηματική ανασκόπηση. (Academy of Nutrition and Dietetics 2016).

Κεφάλαιο 3. Αποτελέσματα

Δεκαέξι άρθρα αναλύθηκαν για να αξιολογηθεί ο αντίκτυπος της μεσογειακής διατροφής μετά τη χημειοθεραπεία σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου.

3.1 Παράγοντες Τρόπου Ζωής

Άτομα με ορισμένους παράγοντες τρόπου ζωής, όπως η χρήση καπνού, η κατανάλωση αλκοόλ, η χαμηλή σωματική δραστηριότητα και η διατροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά, έχουν αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του παχέος εντέρου. Μια μελέτη περιπτώσεων ελέγχου ($n=1.014$) διαπίστωσε ότι ασθενείς που είναι διαβητικοί ($p<0,001$), είναι καπνιστές ($p<0,001$), είναι παχύσαρκοι ($p<0,05$), έχουν οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου ($p<0,001$), Τα χαμηλότερα ποσοστά σωματικής δραστηριότητας ($p<0,001$) και η κατανάλωση μεγαλύτερων ποσοτήτων αλκοόλ ($p=0,016$) έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου από τους ελέγχους (Grosso et al, 2014). Επιπλέον, τα διατροφικά πρότυπα που ευθυγραμμίζονται στενά με τις οδηγίες για τη μεσογειακή διατροφή συνδέθηκαν με τη μεσολάβηση των δυσμενών επιπτώσεων των ανθυγιεινών συνθηκών όταν η συμμόρφωση ήταν μέτρια ($p=0,004$) έως υψηλή ($p=0,020$) (Grosso et al, 2014). Παρά τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου σε διαβητικούς και παχύσαρκους ασθενείς, η τήρηση της μεσογειακής διατροφής αποκάλυψε θετική συσχέτιση με προστατευτικές ιδιότητες σε αυτόν τον πληθυσμό (Grosso et al, 2014).

3.2 Μεσογειακή Διατροφή και Πολύποδες του Παχέος Εντέρου

Σε μια μελέτη περιπτώσεων ελέγχου που διεξήχθη στη Σαουδική Αραβία, η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων, οσπρίων, φυλλωδών λαχανικών, ελαιολάδου, μαύρου τσαγιού και καφέ αξιολογήθηκε εβδομαδιαία σε 137 ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου (Azzeh et al, 2017). Η λογιστική παλινδρόμηση χρησιμοποιήθηκε για τον προσδιορισμό των συσχετισμών προστατευτικής διατροφής με τη μεσογειακή διατροφή, η οποία παρατηρήθηκε με 3-5 μερίδες οσπρίων ($CI=0,08-0,96$, $p=0,025$), φυλλωδών λαχανικών ($CI=0,05-0,67$, $p=0,01$).), και του ελαιολάδου ($CI=0,1-0,61$, $p=0,003$) (Azzeh et al, 2017).

Τα θαλάσσια ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA) βρίσκονται κυρίως σε σκούρα, λιπαρά ψάρια όπως ο σολομός, το σκουμπρί και οι σαρδέλες (Van Blarigan et al, 2018). Σε μια μελέτη που

αξιολογούσε τη διατροφή 1011 ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου κατά τη διάρκεια και μετά από θεραπείες χημειοθεραπείας, η κατανάλωση θαλάσσιων ω-3 PUFA αξιολογήθηκε για να προσδιοριστεί η σχέση της με την επιβίωση χωρίς νόσο (Van Blarigan et al, 2018). Προκειμένου να ληφθούν αυτά τα δεδομένα, πραγματοποιήθηκε αξιολόγηση της διατροφής πριν από τη χημειοθεραπεία και 6 μήνες μετά τη χημειοθεραπεία (Van Blarigan et al, 2018). Μέσω της αναλογικής παλινδρόμησης των κινδύνων Cox, οι ερευνητές διαπίστωσαν ότι η υψηλότερη πρόσληψη θαλάσσιων ω-3 PUFA ($>0,15$ g/d) συσχετίστηκε με 70% χαμηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας μετά από θεραπεία για καρκίνο του παχέος εντέρου (95% CI, 0,14-0,64, $p<0,001$) σε σύγκριση με εκείνους που έκαναν ελάχιστη ή καθόλου αλλαγή στην κατανάλωσή του (Van Blarigan et al, 2018). Αντίθετα, στην προαναφερθείσα μελέτη περίπτωσης-μάρτυρα, δεν παρατηρήθηκε σημαντική διαφορά ($p>0,05$) μεταξύ ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου και της ομάδας ελέγχου όσον αφορά την κατανάλωση θαλασσινών, με προσοχή κυρίως σε ψάρια υψηλότερης περιεκτικότητας όπως ο τόνος, το σκουμπρί και οι σαρδέλες (Azzeh et al, 2017).

Σε μια άλλη μελέτη περιπτώσεων ελέγχου ($n=500$), χρησιμοποιήθηκε ένα τυποποιημένο ερωτηματολόγιο για την εξέταση του τρόπου ζωής, των διατροφικών χαρακτηριστικών και των διατροφικών συμπεριφορών σε 250 νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου και 250 ελέγχους που ταιριάστηκαν ως προς την ηλικία και το φύλο (Kontou et al, 2013). Η τήρηση της μεσογειακής διατροφής αξιολογήθηκε από το MedDietScore και χρησιμοποιήθηκε ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης για να εξεταστεί ο αριθμός των γευμάτων ανά ημέρα σε σχέση με τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου, ο οποίος αποκάλυψε ότι υψηλότερος αριθμός γευμάτων που καταναλώθηκαν μείωσε τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου στην ομάδα ελέγχου. ($p<0,001$) (Kontou et al, 2013). Η τήρηση της μεσογειακής διατροφής συσχετίστηκε με 13% χαμηλότερες πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ η κατανάλωση καφέ (95% CI, 0,22-4,53), πρόσθετο επιτραπέζιο αλάτι (95% CI, 1,05-2,49) και τα αντικολλητικά μαγειρικά σκεύη (95%CI, 1,03-2,40) συσχετίστηκαν με αυξημένες πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου λόγω υψηλότερου κινδύνου μεταβολικού συνδρόμου, καρδιαγγειακής νόσου και υπέρτασης (Kontou et al, 2013).

Οι Bujanda-Miguel et al (2023) διερεύνησαν τη σχέση μεταξύ της τήρησης της μεσογειακής διατροφής και πολλαπλών πολυπόδων του παχέος εντέρου άγνωστης προέλευσης. Πραγματοποιήθηκε μια πιλοτική μελέτη περίπτωσης-ελέγχου με δείγμα 38 ατόμων, συμπεριλαμβανομένων 23 περιπτώσεων με περισσότερους από 10 αδενωματούς ή οδοντωτούς πολύποδες από το εθνικό πολυκεντρικό έργο EPIPOLIP και 15 υγιείς μάρτυρες με κανονική κολονοσκόπηση. Μια επικυρωμένη ισπανική έκδοση του ερωτηματολογίου MEDAS χορηγήθηκε σε περιπτώσεις και μάρτυρες. Τα αποτελέσματά μας

υποδεικνύουν ότι η προσκόλληση σε MD είναι σημαντικά υψηλότερη στους ελέγχους από ό,τι σε περιπτώσεις με πολλαπλούς ορθοκολικούς πολύποδες. Κατά τη διάκριση μεταξύ της βέλτιστης και της μη βέλτιστης προσκόλλησης στην MD (βαθμολογία ≥ 9 έναντι <9), η μη βέλτιστη συμμόρφωση ήταν ένας παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη της νόσου. Αυτά τα ευρήματα υπογραμμίζουν τον πιθανό ρόλο περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως η διατροφή και ο τρόπος ζωής, στην ανάπτυξη του φαινοτύπου των πολλαπλών πολυπόδων του παχέος εντέρου άγνωστης προέλευσης, προσθέτοντας ένα ακόμη κομμάτι στο παζλ αυτής της ενδιαφέρουσας κατάστασης. Υπάρχουν αρκετές πιθανές παθοφυσιολογικές εξηγήσεις για τη συσχέτιση μεταξύ της προσκόλλησης σε μια MD και της ανάπτυξης πολλαπλών πολυπόδων του παχέος εντέρου. Για παράδειγμα, ορισμένα από τα συστατικά του MD, όπως το ελαιόλαδο, τα όσπρια, τα φρέσκα φρούτα, οι ξηροί καρποί, τα λαχανικά και τα ψάρια, περιέχουν αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ενώσεις που μπορεί να συμβάλλουν στην ελαχιστοποίηση του κυτταρικού εκφυλισμού και στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Η προσκόλληση στο MD βελτιώνει την οξειδωτική και φλεγμονώδη κατάσταση μειώνοντας το επίπεδο των διαφόρων κυκλοφορούντων κυτοκινών. Οι πολυφαινόλες στο MD είναι σε θέση να τροποποιήσουν τη μικροχλωρίδα του εντέρου, προάγοντας αντιοξειδωτικά αποτελέσματα. Επιπλέον, η ρεσβερατρόλη έχει συνδεθεί με την απόπτωση, τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και την επιθηλιακή-μεσεγχυματική μετάβαση. Η συμμόρφωση σε ένα MD επηρεάζει το μικροβίωμα και μπορεί να τροποποιήσει διαφορετικές πτυχές της εντερικής ανοσολογικής απόκρισης. Μερικές από αυτές τις πτυχές, όπως η ενεργοποίηση της απόκρισης Th17 με αυξημένη παραγωγή κυτοκινών IL-17/IL-23, έχουν επίσης συσχετιστεί με την ανάπτυξη πολλαπλών πολυπόδων του παχέος εντέρου άγνωστης προέλευσης.

Ο στόχος της μελέτης Fliss-Isakov et al (2018) ήταν να αξιολογήσει τη συσχέτιση μεταξύ του διατροφικού προτύπου MD και προχωρημένων ορθοκολικών πολύποδων (αδένωμα και οδοντωτό αδένωμα). Καθώς αυτές είναι οι κύριες πρόδρομες βλάβες του CRC, η αποσαφήνιση αυτής της συσχέτισης μπορεί να συνεπάγεται μια διατροφική στρατηγική για τη μείωση του κινδύνου νεοπλασίας του παχέος εντέρου. Εάν επιβεβαιωθεί η υπόθεση αυτής της μελέτης, μεγαλύτερες προοπτικές μελέτες θα είναι σε θέση να αποσαφηνίσουν περαιτέρω τη χρονική συσχέτιση και να ενισχύσουν την αιτιώδη σχέση μεταξύ της τήρησης της δίαιτας της MD και της πρόληψης του CRC. Συγκέντρωσαν λεπτομερείς πληροφορίες για 783 άτομα που υποβλήθηκαν σε κολονοσκόπηση στο ιατρικό κέντρο του Τελ Αβίβ, συμπεριλαμβανομένων 385 ελέγχων, 192 περιπτώσεων με μη προχωρημένα αδενώματα και 206 περιπτώσεων με προχωρημένους πολύποδες (προχωρημένο αδένωμα $n = 165$, προχωρημένο οδοντωτό αδένωμα $n = 11$, πολλαπλό αδένωμα αδενωματώδη ή οδοντωτά αδενώματα $n = 30$). Μέσα σε δύο μήνες μετά την κολονοσκόπηση, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε εξετάσεις αίματος, ανθρωπομετρικές μετρήσεις,

δημογραφικά χαρακτηριστικά και ιατρικό ιστορικό, τεκμηριώθηκαν τα τρέχοντα φάρμακα και οι ενδείξεις για κολονοσκόπηση, ο τρόπος ζωής και η διατροφική πρόσληψη αξιολογήθηκαν με ένα δομημένο ερωτηματολόγιο. Η μέση ημερήσια και εβδομαδιαία πρόσληψη υπολογίστηκε για κάθε ομάδα τροφίμων: δημητριακά ολικής αλέσεως, λαχανικά και όσπρια, ξηροί καρποί και σπόροι, φρούτα, ψάρια, πουλερικά, κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας, ποτά με ζάχαρη, αλκοολούχα ποτά και η αναλογία μονοακόρεστων λιπαρών -οξέα έως κορεσμένα λιπαρά οξέα (MUFA/SFA). Για τα ωφέλιμα συστατικά (δημητριακά ολικής αλέσεως, λαχανικά και όσπρια, ξηροί καρποί και σπόροι, φρούτα, ψάρια, πουλερικά και MUFA/SFA), η κατανάλωση πάνω από τη μέση τιμή της ομάδας θεωρήθηκε προσκόλληση, ενώ για συστατικά που υποτίθεται ότι είναι επιζήμια (κόκκινα και επεξεργασμένα κρέας, ποτά με ζάχαρη και αλκοολούχα ποτά), η κατανάλωση κάτω από τη μέση τιμή της ομάδας θεωρήθηκε συμμόρφωση. Η βαθμολογία MD υπολογίστηκε ως το άθροισμα όλων των συστατικών που τηρήθηκαν. Τα κύρια ευρήματα περιλαμβάνουν μια σημαντική αρνητική συσχέτιση μεταξύ της βαθμολογίας MD και προχωρημένων ορθοκολικών πολύποδων, η οποία κατέδειξε μια σχέση απόκρισης δόσης. Από όλα τα συστατικά MD, αυτά που σχετίζονται περισσότερο με τις χαμηλότερες πιθανότητες για προχωρημένους πολύποδες ήταν η χαμηλή πρόσληψη ροφημάτων με ζάχαρη και κόκκινου κρέατος, καθώς και η υψηλή πρόσληψη ψαριών. Συμπεραίνουμε ότι η τήρηση του διατροφικού μοτίβου MD σχετίζεται με χαμηλότερες πιθανότητες προχωρημένων ορθοκολικών πολύποδων. Καθώς πρόκειται για μελέτη παρατήρησης περιπτώσεων ελέγχου, απαιτούνται περαιτέρω προοπτικές μελέτες για να επιβεβαιωθεί αυτή η συσχέτιση. Σε αυτή τη μελέτη οι συγγραφείς δείχνουν ότι η βαθμολογία MD σχετίζεται αρνητικά με τους πολύποδες του παχέος εντέρου και συγκεκριμένα με τους προχωρημένους πολύποδες. Ένας σημαντικός συσχετισμός απόκρισης δόσης ανιχνεύθηκε με κατηγορίες του αριθμού των προσκολλημένων συστατικών MD. Επίσης, από όλα τα συστατικά του MD, η χαμηλή πρόσληψη ποτών με ζάχαρη, το κόκκινο κρέας και η υψηλή πρόσληψη ψαριών συνδέθηκαν ανεξάρτητα με χαμηλότερες πιθανότητες εμφάνισης προχωρημένων πολυπόδων. Τα ευρήματα αυτής της μελέτης υποδηλώνουν ότι η τήρηση της δίαιτας MD μπορεί να έχει ρόλο στην εξέλιξη της νεοπλασίας του παχέος εντέρου και θα πρέπει να μελετηθεί περαιτέρω ως μέσο πρόληψης του ορθοκολικού πολύποδα. Αυτή η μελέτη επιβεβαιώνει προηγούμενες αναφορές σχετικά με την MD και τον καρκίνο του παχέος εντέρου και τα αδενώματα, και προσθέτει στη γνώση σχετικά με τα συγκεκριμένα συστατικά του MD που σχετίζονται ανεξάρτητα με χαμηλότερες πιθανότητες προχωρημένου ορθοκολικού πολύποδα.

3.3 Διαιτητικός Δείκτης Φλεγμονής

Μέσω ενός ερωτηματολογίου συχνότητας τροφίμων, αξιολογήθηκε η συσχέτιση μεταξύ του φλεγμονώδους δυναμικού της δίαιτας και της επιβίωσης μετά από καρκίνο του παχέος εντέρου (Ratjen et al, 2019). Σε 1.404 ασθενείς, οι οποίοι είχαν ιστολογικά επιβεβαιωμένο καρκίνο του παχέος εντέρου, οι ερευνητές δημιούργησαν μια ενεργειακά προσαρμοσμένη βαθμολογία διατροφικών φλεγμονωδών δεικτών και αξιολόγησαν την τήρηση της μεσογειακής διατροφής μέσω του MedDietScore (Ratjen et al, 2019). Μέσω ενός μοντέλου παλινδρόμησης αναλογικών κινδύνων Cox, παρατηρήθηκε 1,36 υψηλότερος κίνδυνος θνησιμότητας από όλες τις αιτίες με μια πιο προφλεγμονώδη δίαιτα (95% CI: 0,88-2,09) (Ratjen et al, 2019). Κάθε αύξηση της βαθμολογίας DII ή εκείνων με χαμηλότερη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών μαζί με φτωχότερη τήρηση της μεσογειακής διατροφής, αποκάλυψε επίσης 8% υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας (95% CI: 0,97-1,20) (Ratjen et al, 2019). Ενώ δεν παρατηρήθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ της βαθμολογίας του δείκτη φλεγμονώδους διατροφής και της θνησιμότητας από όλες τις αιτίες στο συνολικό δείγμα ($P=0,46$), παρατηρήθηκε σημαντικότητα μεταξύ μιας πιο προφλεγμονώδους δίαιτας και ατόμων με ιστορικό μετάστασης ($P=0,01$) (Ratjen et. al, 2019).

3.4 Προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή

Σε μια μελέτη κοόρτης που ακολούθησε 35.372 γυναίκες στο Ηνωμένο Βασίλειο για διάμεση διάρκεια 17,4 ετών, δημιουργήθηκε μια βαθμολογία 10 συστατικών για τη συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή για την αξιολόγηση των επιπέδων συμμόρφωσης (Jones et al, 2017). Μια αναλογική παλινδρόμηση κινδύνου χρησιμοποιήθηκε για να προσδιοριστεί ότι μια αύξηση 2 βαθμών σε αυτή τη βαθμολογία της μεσογειακής διατροφής είχε ως αποτέλεσμα μια αναλογία κινδύνου (95%) CI 0,69 και 62% γραμμικό μειωμένο κίνδυνο (αναλογία κινδύνου 0,38, 95% CI: 0,20 προς 0,74, $p<0,001$) σε γυναίκες με την υψηλότερη βαθμολογία μεσογειακής διατροφής (Jones et al, 2017). Επιπλέον, σε μια μελέτη περιπτώσεων ελέγχου, 2301 άτομα που δεν είχαν προηγούμενο ιστορικό νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο σχετικά με τη διατροφή. Χρησιμοποιώντας μια σύγκριση πολλαπλών μεταβλητών προσαρμοσμένων αναλογιών πιθανοτήτων, τα άτομα που είχαν την υψηλότερη προσκόλληση στην παλαιολιθική και τη μεσογειακή δίαιτα ήταν πιο πιθανό να είναι απαλλαγμένα από αδένωμα σε σύγκριση με τους ελέγχους ($p=0,02$ και $p=0,05$, αντίστοιχα) (Whalen et al, 2014). Με μια μείωση 1-2% στη συχνότητα του αδενώματος για κάθε αύξηση κατά 1 βαθμό στη βαθμολογία της παλαιολιθικής και της μεσογειακής διατροφής, τα αποτελέσματα υποδεικνύουν σημαντική επίδραση στη μεσογειακή διατροφή και στα αδενώματα του παχέος εντέρου (Whalen et al, 2014).

Σε μια μελέτη κοόρτης γενικών πληθυσμών ενηλίκων στην Ευρώπη, 480.308 συμμετέχοντες συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφής και παρακολουθήθηκαν για τον προσδιορισμό της συχνότητας εμφάνισης και της θνησιμότητας από καρκίνο (Bamia et al, 2013). Χρησιμοποιήθηκε ένα μοντέλο αναλογικού κινδύνου Cox για τον προσδιορισμό μιας στατιστικά σημαντικής μείωσης του κινδύνου καρκίνου του παχέος εντέρου μέσω αυξημένης πρόσληψης ψαριών (HR:0,90, $p=0,03$). Σε αντίθεση με άλλες παρόμοιες μελέτες, βρέθηκε ότι υπάρχει μόνο 11% μείωση του κινδύνου καρκίνου του παχέος εντέρου με την τήρηση της μεσογειακής διατροφής (Bamia et al, 2013).

Σε μια μελέτη περίπτωσης ελέγχου ($n= 500$) που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της επίδρασης της μεσογειακής διατροφής στο μεταβολικό σύνδρομο και τον καρκίνο του παχέος εντέρου, χρησιμοποιήθηκε ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφής για την αξιολόγηση των διατροφικών προτύπων 250 ασθενών που είχαν διαγνωστεί με καρκίνο του παχέος εντέρου και 250 συμμετέχοντες χωρίς σημεία ή συμπτώματα καρκίνου του παχέος εντέρου (Kontou et al, 2012). Το μεταβολικό σύνδρομο ήταν 44% υψηλότερο στις περιπτώσεις σε σύγκριση με τον έλεγχο και συνδέθηκε σημαντικά με τον καρκίνο του παχέος εντέρου ($p=0,04$) (Kontou et al, 2012). Μια αύξηση 1 μονάδας στη βαθμολογία της μεσογειακής διατροφής συσχετίστηκε με 12% χαμηλότερες πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου ($p<0,001$), κάτι που είχε επίσης επιβεβαιωθεί σε άλλες μελέτες (Bamia et al, 2013; Kontou et al, 2012; Fliss-Isakov et al, 2018). Η τήρηση της μεσογειακής διατροφής σχετίζεται αντιστρόφως με προχωρημένο καρκίνο του παχέος εντέρου πολύποδες ($p<0,001$), αλλά όχι με μη προχωρημένα αδενώματα ($p=0,279$) (Fliss-Isakov et al, 2017). Επιπλέον, υπήρξε αρνητική συσχέτιση μεταξύ του αριθμού των συστατικών της μεσογειακής διατροφής και των περιπτώσεων, καθώς και των πιθανοτήτων για προχωρημένους πολύποδες (Fliss-Isakov et al, 2018).

3.5 Μεσογειακή Διατροφή μετά τη Διάγνωση

Σε μια μελέτη κοόρτης που ακολούθησε γυναίκες που είχαν διαγνωστεί με καρκίνο του παχέος εντέρου σταδίου I-III, η δίαιτα αξιολογήθηκε χρησιμοποιώντας ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφής τουλάχιστον 6 μήνες μετά τη διάγνωση (Fung et al, 2014). Ο δείκτης εναλλακτικής υγιεινής διατροφής (AHEI-2010), ο οποίος είναι παρόμοιος με τη μεσογειακή διατροφή (δηλαδή, υψηλή σε λαχανικά, φρούτα, δημητριακά ολικής αλέσεως, μακράς αλυσίδας ωμέγα-3 λιπαρά οξέα και χαμηλή περιεκτικότητα σε κόκκινο/επεξεργασμένο κρέας, νάτριο και trans-λιπαρά), αποκάλυψαν 30% χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας (HR=0,71) για υψηλότερη βαθμολογία AHEI (95% CI: 0,52-0,98, $p=0,01$) (Fung et al, 2014). Επιπλέον, χρησιμοποιήθηκε ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφής για την αξιολόγηση 1404

ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου που είχαν διαγνωστεί μεταξύ 2002 και 2005. Το μοντέλο αναλογικής παλινδρόμησης κινδύνου Cox προσδιόρισε ότι για κάθε αύξηση ενός πόντου στη βαθμολογία της μεσογειακής διατροφής, ο κίνδυνος θνησιμότητας είχε μειωθεί κατά 11 % (HR: 0,89, 95% CI, $p=0,004$) (Ratjen et al, 2017).

Μια πιλοτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2016 αξιολόγησε τη διατροφική επάρκεια και την ποιότητα της διατροφής σε μια ομάδα ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου μετά από χειρουργική επέμβαση (Alegria-Lertxundi et al, 2016). 142 τυχαία επιλεγμένοι ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου, ηλικίας 50-69 ετών, που υποβλήθηκαν σε χειρουργική εκτομή συμπλήρωσαν ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφής που χρησιμοποίησε τον Δείκτη Υγιεινής Διατροφής για Ισπανική Διατροφή (HEISD) και το MedDietScore (MDS) για την αξιολόγηση της ποιότητας της διατροφής (Alegria-Lertxundi et al. , 2016). Τα αποτελέσματα αποκάλυψαν ότι το 94% είχε ανεπαρκή πρόσληψη υδατανθράκων, το 48% υπερέβη την πρόσληψη πρωτεΐνης και το 67% την πρόσληψη λίπους, ενώ τα άτομα που ήταν υπέρβαρα/παχύσαρκα είχαν υψηλότερη ανεπαρκή πρόσληψη φυλλικού οξέος (OR=4,99, $p=0,015$), βιταμίνης A (OR=4,95, $p=0,016$), και ψευδάργυρος (OR=7,05, $p=0,008$) (Alegria-Lertxundi et al, 2016). Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι το μέσο ποσοστό συμμόρφωσης στη Μεσογειακή Διατροφή ήταν 66%, αλλά το 85,1% δεν είχε «καμία υγιεινή διατροφή» σύμφωνα με το HEISD (Alegria-Lertxundi et al, 2016). Οι περιορισμοί αυτής της μελέτης δείχνουν μικρό μέγεθος δείγματος, έλλειψη ελέγχου συγχυτικών μεταβλητών όπως συννοσηρότητες και έλλειψη σωματικής δραστηριότητας. Συνολικά, αυτή η μελέτη έριξε φως στη μη συμμόρφωση με διατροφικές αλλαγές μετά από χειρουργική επέμβαση CRC μπορεί να συνδέεται με την έλλειψη εκπαίδευσης σχετικά με τη σωστή διατροφή, επομένως, ορισμένα συστατικά τροφίμων της μεσογειακής διατροφής έλειπαν, με αποτέλεσμα ο κίνδυνος επανεμφάνισης του καρκίνου του παχέος εντέρου να παραμένει υψηλός. σε αυτόν τον πληθυσμό.

Μέσω ενός αυτοαναφερόμενου ερωτηματολογίου (FFO), οι δίαιτες 192 ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου αξιολογήθηκαν πριν από τη χειρουργική επέμβαση για να καθοριστούν 4 διατροφικά πρότυπα: δυτική διατροφή (με υψηλή περιεκτικότητα σε πατάτες, κόκκινο και επεξεργασμένο κρέας, πουλερικά και κέικ), διατροφή με φρούτα και λαχανικά (υψηλή πρόσληψη λαχανικών, φρούτων, φυτικών ελαίων και προϊόντων σόγιας), ψωμιού και βουτύρου (υψηλή πρόσληψη ψωμιού, βουτύρου και μαργαρίνης) και υψηλών υδατανθράκων (ζυμαρικά, δημητριακά, μη αλκοολούχα ποτά και σάλτσες) (Gigic et al, 2018) Οι ασθενείς που ακολούθησαν μια δυτική δίαιτα είχαν μικρότερη βελτίωση στην κατάσταση υγείας/ποιότητας ζωής (OoL) ($p=0,04$) ενώ η διατροφή με φρούτα και λαχανικά έδειξε βελτίωση στη διάρροια (OR: 2,52, $p=0,01$) (Gigic et al, 2018). Μέσα στους 12 μήνες μετά την επέμβαση,

όσοι ακολούθησαν τη «δίαιτα με φρούτα και λαχανικά» ταξινομήθηκαν ως βελτιωμένη ποιότητα ζωής σε σύγκριση με εκείνους που ακολούθησαν τη «δυτική δίαιτα» (Gigic et al, 2018).

Μια μελέτη κοόρτης που περιελάμβανε 1098 συμμετέχοντες με καρκίνο παχέος εντέρου σταδίου I-III συνέκρινε διαφορετικά επίπεδα υγιεινού τρόπου ζωής και ΔΜΣ με βάση την αυτοαναφερόμενη κατάσταση καπνίσματος, το επίπεδο σωματικής δραστηριότητας, τη συμμόρφωση σε ένα πρότυπο μεσογειακής διατροφής και το ΔΜΣ (Barot et al, 2024). Αυτά χωρίστηκαν σε τέσσερις κατηγορίες που κυμαίνονταν από το λιγότερο έως το πιο υγιές με βάση τα αναφερόμενα δεδομένα. Τα αποτελέσματα κατέληξαν σε μια σημαντική μείωση του κινδύνου υποτροπής του CRC σε ασθενείς που ακολουθούσαν προδιάγνωση υγιεινού τρόπου ζωής. Σε 992 περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου σταδίου III, ένας υγιεινός τρόπος ζωής μετά τη διάγνωση συσχετίστηκε με σημαντική βελτίωση στη συνολική επιβίωση (Barot et al, 2024). Μια αξιοσημείωτη αδυναμία αυτής της μελέτης είναι η αναφορά αντικρουόμενων αποτελεσμάτων σχετικά με τις αλλαγές στον τρόπο ζωής, που θα μπορούσαν να έχουν οδηγήσει σε κάποια εσφαλμένη ταξινόμηση. Συνολικά, η επίπτωση αυτής της μελέτης υποστηρίζει τα στοιχεία για μελλοντική εξέταση της μεσογειακής διατροφής και της επιβίωσης μετά τη διάγνωση του καρκίνου.

3.6 Μακροχρόνια Παρακολούθηση

Μια τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή για την εξέταση των μακροπρόθεσμων επιπτώσεων της διατροφικής θεραπείας σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου διεξήχθη το 2012 (Ravasco et al, 2012). Πραγματοποιήθηκε διατροφική αξιολόγηση σε 101 ασθενείς που είχαν διαγνωστεί με καρκίνο του παχέος εντέρου και χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες: η ομάδα 1 έλαβε εξατομικευμένες διατροφικές συμβουλευτικές και εκπαιδευτικές συνεδρίες χρησιμοποιώντας κανονική τροφή, η ομάδα 2 έλαβε 2 κουτιά την ημέρα με συμπληρώματα διατροφής υψηλής περιεκτικότητας σε πρωτεΐνες και κατανάλωσε κανονική διατροφή, και η ομάδα 3 κατανάλωνε τη συνήθη δίαιτα των κανονικών τροφών της (Ravasco et al, 2012). Μια ανάλυση Kaplan-Meier αποκάλυψε ότι η ομάδα 1 είχε μέση επιβίωση ειδική για τη νόσο 7,3 έτη, η ομάδα 2 είχε ειδική για τη νόσο επιβίωση 6,5 έτη και η ομάδα 3 είχε μέση επιβίωση 4,9 έτη (Ravasco et al, 2012). Η ομάδα 1 διατήρησε επαρκή διατροφική κατάσταση, ενώ οι ομάδες 2 και 3 είχαν υψηλότερη διατροφική επιδείνωση σε παρακολούθηση 3 μηνών ($p<0,002$) (Barot et al, 2024). Συνολικά, η ποιότητα ζωής ήταν καλύτερη στην ομάδα 1 από τις ομάδες 2 και 3, γεγονός που είναι ενδεικτικό της βελτιωμένης ποιότητας διατροφής και διαπιστώθηκε ότι με τη διατροφική συμβουλευτική που έλαβαν, οι συμμετέχοντες της ομάδας 1 διατήρησαν επαρκή διατροφική κατάσταση στο 91% της ομάδας μέσω της κατανάλωσης ολικής τροφίμα (Ravasco et al, 2012). Ενώ η μεσογειακή διατροφή δεν χρησιμοποιήθηκε

άμεσα σε αυτή τη μελέτη, οι ασθενείς της ομάδας 1 είχαν καλύτερη διατροφική κατάσταση που σχετίζεται με υψηλότερης ποιότητας πρόσληψη πρωτεϊνών και ενέργειας μαζί με επαρκή πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών από ολόκληρα τρόφιμα (Ravasco et al, 2012).

Κεφάλαιο 4. Συζήτηση

Κατά την ανασκόπηση της τρέχουσας βιβλιογραφίας, υπάρχουν στοιχεία ότι η μεσογειακή διατροφή θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπής του καρκίνου του παχέος εντέρου μετά από θεραπεία για τον καρκίνο του παχέος εντέρου (Fung et al, 2014; Barot et al, 2024). Όσον αφορά τα συστατικά της μεσογειακής διατροφής, η αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, μαζί με τη χρήση του ελαιολάδου ως κύριας πηγής λίπους και των ψαριών ως κύριας πρωτεΐνης, έχει αποδειχθεί ότι έχει ευεργετικά αποτελέσματα στην πρόληψη και μείωση της υποτροπής του καρκίνου του παχέος εντέρου. (Winkles et al, 2014; Barot et al, 2024). Η υψηλότερη τήρηση της μεσογειακής διατροφής έχει αντίστροφη επίδραση με την εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου, κάτι που είναι εμφανές για τα ευεργετικά αποτελέσματα της δίαιτας (Whalen et al, 2014; Jones et al, 2017; Bamia et al, 2013).

Η έρευνα για τη μεσογειακή διατροφή για την πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου είναι εκτεταμένη, αλλά έχει γίνει περιορισμένη έρευνα σχετικά με το πώς μπορεί να αποτρέψει την επανεμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου μετά τη θεραπεία. Τέσσερις κύριες μελέτες μετά τη θεραπεία επικεντρώθηκαν στη διατροφή μετά από θεραπεία για τον καρκίνο του παχέος εντέρου (Fung et al, 2014; Ratjen et al, 2017; Alegria-Lertxundi et al, 2016; Gigic et al, 2018). Τώρα, υπάρχουν ικανοποιητικά στοιχεία που αποκαλύπτουν ότι οι δίαιτες που είναι υψηλότερες σε δημητριακά ολικής αλέσεως, φρούτα και λαχανικά, μακράς αλυσίδας ωμέγα-3 λιπαρά οξέα, ενώ χαμηλές σε κόκκινο/επεξεργασμένο κρέας, νάτριο και τρανς λιπαρά, είχαν χαμηλότερο ποσοστό θνησιμότητας από η δυτική διατροφή (Fung et al, 2014; Alegria-Lertxundi et al, 2016). Τα στοιχεία δείχνουν ότι η μεσογειακή διατροφή θα βοηθούσε στη μείωση του κινδύνου υποτροπής του καρκίνου του παχέος εντέρου μετά από χημειοθεραπεία.

Στη μακροχρόνια παρακολούθηση, η διατροφική παρέμβαση (αύξηση της πρόσληψης φρούτων και λαχανικών και η συμπερίληψη διαιτητικού ελαιολάδου) αποδείχθηκε ότι έχει θετική επίδραση στο ποσοστό επιβίωσης και στα αποτελέσματα της νόσου (Barot et al, 2024). Ενώ η μεσογειακή δίαιτα δεν χρησιμοποιήθηκε ειδικά σε αυτή τη μελέτη, στοιχεία διατροφικής παρέμβασης σύμφωνα με αυτήν, αυξημένα φρούτα και λαχανικά, δείχνει υπόσχεση στη μείωση της υποτροπής του καρκίνου. Το DII έχει χρησιμοποιηθεί για την αξιολόγηση της φλεγμονής που προκαλείται από διάφορα θρεπτικά συστατικά και καθώς η μεσογειακή διατροφή είναι χαμηλή στον δείκτη, έχει συνδεθεί με χαμηλότερο κίνδυνο θανάτου μετά από διάγνωση καρκίνου (Wirth et al, 2015; Waldner et al, 2012 Zamora-Ros et al, 2015, Whalen et al, 2014). Αυτά τα στοιχεία δείχνουν επίσης ότι η μεσογειακή διατροφή μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο

υποτροπής του καρκίνου του παχέος εντέρου μετά από θεραπεία (Wirth et al, 2015; Waldner et al, 2012; Zamora-Ros et al, 2015; Whalen et al, 2014).

Ο πρώτος περιορισμός αυτής της ανασκόπησης είναι ότι πολλές από τις μελέτες που αξιολογήθηκαν χρησιμοποίησαν μόνο ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων σε όλη τη δοκιμή (Fung et al, 2014; Ratjen et al, 2019; Alegria-Lertxundi et al, 2016). Αυτό θα μπορούσε να οδηγήσει σε σφάλμα στην αναφορά δίαιτας, καθώς η διατροφή μπορεί να αλλάξει κατά τη διάρκεια της μελέτης. Επιπλέον, επρόκειτο για ερωτηματολόγια που χορηγήθηκαν μόνοι τους, τα οποία θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε κάποιο βαθμό λάθους και μεροληψίας. Ενώ πολλές από τις μελέτες προσαρμόστηκαν για συγχυτικές μεταβλητές, πολλές είχαν ένα ευρύ φάσμα ηλικιών που αξιολογήθηκε, το οποίο θα μπορούσε να έχει επηρεάσει ορισμένα από τα δεδομένα. Επιπλέον, οι διατροφικές βαθμολογίες υπολογίστηκαν διαφορετικά μεταξύ των μελετών, γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει σε διακύμανση των βαθμολογιών διατροφής και των μεθόδων αναφοράς. Επιπλέον, υπήρχε μόνο ένας αναθεωρητής που αξιολόγησε τα αποδεικτικά στοιχεία, γεγονός που θα μπορούσε να οδηγήσει σε μεροληψία αναφοράς και μεγαλύτερη πιθανότητα χαμένων σφαλμάτων.

Άλλα ζητήματα περιλαμβάνουν την έλλειψη πρόσβασης σε όλες τις εργασίες σχετικά με το θέμα. Χρησιμοποιήσαμε ένα περιορισμένο σύνολο βάσεων δεδομένων, ενώ ενδέχεται να υπάρχουν άλλες βάσεις δεδομένων που περιέχουν άλλες εργασίες που θα μπορούσαν να αλλάξουν τα συμπεράσματα αυτής της εργασίας. Ένας άλλος σημαντικός περιορισμός ήταν η χρήση μόνο εκείνων των εργασιών που δημοσιεύτηκαν στα αγγλικά ή για τις οποίες υπήρχε αγγλική μετάφραση. Αν και είναι απίθανο να υπήρχε ένα έγγραφο ή ένα σύνολο εργασιών που θα άλλαζε το συμπέρασμα της συγκεκριμένης μελέτης, υπάρχει ίσως ένας μικρός κίνδυνος. Τέλος, ο μεγαλύτερος από όλους τους βασικούς περιορισμούς της συγκεκριμένης μελέτης είναι η συστηματική διαδικασία ανασκόπησης και ο περιορισμός των όρων αναζήτησης που χρησιμοποιήθηκαν. Επιλέγοντας μόνο αυτούς τους συγκεκριμένους όρους αναζήτησης, μπορεί και πάλι να υπήρχαν άλλες εργασίες που θα μπορούσαν να έχουν προσθέσει πολύτιμες πληροφορίες στη συγκεκριμένη μελέτη που απλά δεν θα μπορούσαν να συμπεριληφθούν δευτερεύοντα από το γεγονός ότι πρόκειται για μια συστηματική βιβλιογραφική ανασκόπηση που έχει ένα αρκετά άκαμπτο σύνολο κανόνων που περιορίζουν τον τρόπο με τον οποίο η συγγραφική ομάδα μπόρεσε να επιλέξει εργασίες για συμπερίληψη στην εργασία. Αυτοί οι περιορισμοί και άλλοι έχουν περιγραφεί σε άλλες πρόσφατες συστηματικές βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις (Varkey et al, 2023).

Κεφάλαιο 5. Συμπεράσματα

Αναλύοντας άρθρα που συζητούν τον αντίκτυπο των παραγόντων του τρόπου ζωής, η μεσογειακή διατροφή με την πρώτη διάγνωση καρκίνου του παχέος εντέρου, τον διατροφικό φλεγμονώδη δείκτη, την τήρηση της μεσογειακής διατροφής, η μεσογειακή διατροφή μετά τη διάγνωση και τη μακροχρόνια παρακολούθηση μετά τη διάγνωση, αυτή η συστηματική ανασκόπηση αποκάλυψε ότι η μεσογειακή διατροφή επηρεάζει αρνητικά την εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου, υποδεικνύοντας ότι αυτή η δίαιτα θα μπορούσε να μειώσει τον κίνδυνο υποτροπής σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου μετά από θεραπεία.

Η μεσογειακή διατροφή, που χαρακτηρίζεται από την έμφαση που δίνει σε φυτικά τρόφιμα όπως τα φρούτα, τα λαχανικά, τα δημητριακά ολικής αλέσεως, τα όσπρια και το ελαιόλαδο, μαζί με τη μέτρια κατανάλωση ψαριών και τη χαμηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος και επεξεργασμένων τροφίμων, έχει δείξει σημαντικές δυνατότητες επιρροής την ανάπτυξη και εξέλιξη των πολυπόδων του παχέος εντέρου, οι οποίοι είναι πρόδρομοι του καρκίνου του παχέος εντέρου. Πολυάριθμες μελέτες υποδεικνύουν ότι η τήρηση της μεσογειακής διατροφής μπορεί να μειώσει τη συχνότητα και την επανεμφάνιση των πολυπόδων του παχέος εντέρου λόγω των αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων του και της υψηλής περιεκτικότητάς του σε αντιοξειδωτικά, τα οποία παίζουν καθοριστικό ρόλο στην προστασία του βλεννογόνου του παχέος εντέρου από το οξειδωτικό στρες και τη φλεγμονή. Σχηματισμός πολύποδων. Επιπλέον, η πλούσια περιεκτικότητα σε φυτικές ίνες της διατροφής συμβάλλει σε ένα πιο υγιές μικροβίωμα του εντέρου, το οποίο είναι καθοριστικό για τη διατήρηση της υγείας του παχέος εντέρου και την πρόληψη της δυσβίωσης που συχνά σχετίζεται με την ανάπτυξη πολύποδων. Ενώ οι ακριβείς μηχανισμοί μέσω των οποίων η μεσογειακή διατροφή ασκεί τα προστατευτικά της αποτελέσματα στους πολύποδες του παχέος εντέρου απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση, τα υπάρχοντα στοιχεία υπογραμμίζουν τη σημασία της ως προληπτικής διατροφικής στρατηγικής. Αυτό υπογραμμίζει τις δυνατότητες της μεσογειακής διατροφής όχι μόνο στη μείωση του κινδύνου καρκίνου του παχέος εντέρου αλλά και στο να χρησιμεύσει ως ευεργετική παρέμβαση για άτομα με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης πολύποδων του παχέος εντέρου. Κατά συνέπεια, η προώθηση της μεσογειακής διατροφής θα μπορούσε να είναι μια πολύτιμη στρατηγική για τη δημόσια υγεία για τον μετριασμό του φόρτου των παθήσεων του παχέος εντέρου.

Αν και τα προστατευτικά αποτελέσματα της μεσογειακής διατροφής για την υγεία δεν είναι απαραίτητα νέα γνώση, οι πληροφορίες που ανασκοπήθηκαν αποκαλύπτουν τα θετικά αποτελέσματα μιας υγιεινής διατροφής μετά από θεραπεία για τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Απαιτείται μελλοντική έρευνα για να εξεταστεί η τήρηση της μεσογειακής διατροφής μετά τη θεραπεία του καρκίνου του παχέος

εντέρου και του ποσοστού υποτροπής για την καλύτερη κατανόηση των επιπτώσεων της μεσογειακής διατροφής που χρησιμοποιείται για την πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου και τη μείωση της υποτροπής.

Το μέλλον της μεσογειακής διατροφής είναι μάλλον ασαφές και οι ιδιότητες προστασίας της υγείας της μεσογειακής διατροφής μπορεί να χαθούν ακόμη και πριν συνειδητοποιήσουμε πλήρως τη δραστηριότητα των χημικών ουσιών και τις διαδικασίες με τις οποίες επιτυγχάνονται αποτελέσματα υγείας. Για να μεγιστοποιηθούν τα πιθανά οφέλη για την υγεία, είναι επίσης σημαντικό να δοθεί μεγαλύτερη προσοχή στη διατήρηση των παραδοσιακών τροφίμων και ένας πιστός προβληματισμός σχετικά με τις πολιτιστικές παραδόσεις και τη μεσογειακή διατροφή. Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η υψηλή προσκόλληση στο μεσογειακό πρότυπο θα μπορούσε να μειώσει σημαντικά τη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του παχέος εντέρου. Ως εκ τούτου, η σύσταση αυτών των μοτίβων διατροφής είναι συνήθως ως χημειοπροληπτική και συγκεκριμένα, οι περιπτώσεις μπορούν να εφαρμοστούν ως συμπληρωματική θεραπεία για τη μείωση της υποτροπής του όγκου ή την προστασία από δεύτερους όγκους σε ασθενείς που έχουν αναρρώσει. Ωστόσο, απαιτείται περισσότερη κλινική έρευνα για τον προσδιορισμό των κατάλληλων και αποτελεσματικών προτύπων διατροφής που μπορούν να χορηγηθούν σε περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου είτε για πρόληψη είτε ως θεραπεία. Επιπλέον, η εστίαση στη διερεύνηση των μοριακών μηχανισμών των συστατικών της μεσογειακής διατροφής και των φυτοχημικών τους θα είναι απαραίτητη για την αναβάθμιση των συμπληρωματικών θεραπειών στην τάξη των καθιερωμένων αντικαρκινικών παραγόντων.

Βιβλιογραφικές Αναφορές

Academy of Nutrition and Dietetics. Evidence analysis manual: Steps in the academy evidence analysis process. Chicago, IL: 2016. Accessed July 25, 2020.

Agnoli, C., Grioni, S., Sieri, S., Sacerdote, C., Ricceri, F., Tumino, R., ... & Krogh, V. (2013). Italian Mediterranean Index and risk of colorectal cancer in the Italian section of the EPIC cohort. *International Journal of Cancer*, 132(6), 1404-1411.

Alegria-Lertxundi I, Alvarez M, Rocandio AM, de Pancorbo, MM, Arroyo-Izaga M. 2016. “Nutritional adequacy and diet quality in colorectal cancer patients postsurgery: A pilot study”. *Nutrition and Cancer*. 68(4):577-588. <https://doi.org/10.1080/01655581.2016.1158299>

Alustiza, M., Hernández-Illán, E., Juárez, M., Giner-Calabuig, M., Mira, C., Martínez-Roca, A., ... & Castells, A. (2020). Increased Th17-related cytokine serum levels in patients with multiple polyps of unexplained origin. *Clinical and Translational Gastroenterology*, 11(e00143). <https://doi.org/10.14309/ctg.0000000000000143>

American Cancer Society. Key statistics for colorectal cancer. American Cancer Society Web site. <https://www.cancer.org/cancer/colon-rectal-cancer/about/key-statistics.html>. Updated 2024. Accessed February 15, 2024.

Araujo, J. R., Goncalves, P., & Martel, F. (2011). Chemopreventive effect of dietary polyphenols in colorectal cancer cell lines. *Nutrition Research*, 31(2), 77-87.

Azzeh FS, Alshammari EM, Alazzeh AY, et al, 2017. “Healthy dietary patterns decrease the risk of colorectal cancer in the mecca region, Saudi Arabia: A case-control study”. *BMC Public Health*. 17(1):607. <https://doi.org/10.1186/s12889-017-4520-4>.

Bach, A., Serra-Majem, L., Carrasco, J. L., Roman, B., Ngo, J., Bertomeu, I., & Obrador, B. (2006). The use of indexes evaluating the adherence to the Mediterranean diet in epidemiological studies: A review. *Public Health Nutrition*, 9(1), 132-146.

Bagnardi, V., Blangiardo, M., La Vecchia, C., & Corrao, G. (2001). A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *British Journal of Cancer*, 85(11), 1700-1705.

- Balchen, V., & Simon, K. (2016). Colorectal cancer development and advances in screening. *Clinical Interventions in Aging*, 11(967-976). <https://doi.org/10.2147/CIA.S109285>
- Bamia C, Lagiou P, Buckland G, et al, 2013. “Mediterranean diet and colorectal cancer risk”. *European Journal of Epidemiology*. 28(4):317.
- Banks, L. D., Amoah, P., Niaz, M. S., Washington, M. K., Adunyah, S. E., & Ramesh, A. (2016). Olive oil prevents benzo(a)pyrene [B(a)P]-induced colon carcinogenesis through altered B(a)P metabolism and decreased oxidative damage in Apc(Min) mouse model. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 28, 37-50.
- Barot, S, Rantanen, P, Nordenvall, C, Lindforss, U, Hallqvist Everhov, A., Larsson, S. C., Lindblom, A., & Liljegren, A. 2024. Combined associations of a healthy lifestyle and body mass index with colorectal cancer recurrence and survival: a cohort study. *Cancer Causes & Control*, 55(2), 567-576. <https://doi.org/10.1007/s10552-025-01802-y>
- Benito, E., Stiggelbout, A., Bosch, F. X., Obrador, A., Kaldor, J., Mulet, M., & Munoz, N. (1991). Nutritional factors in colorectal cancer risk: A case-control study in Majorca. *International Journal of Cancer*, 49(2), 161-167. <https://doi.org/10.1002/ijc.2910490202>
- Bertelli, A. A. (2007). Wine, research, and cardiovascular disease: Instructions for use. *Atherosclerosis*, 195(2), 242-247.
- Bhat, S. K., & East, J. E. (2015). Colorectal cancer: Prevention and early diagnosis. *Medicine*, 43(295-298).
- Binefa, G., Rodríguez-Moranta, F., Teule, A., & Medina-Hayas, M. (2014). Colorectal cancer: From prevention to personalized medicine. *World Journal of Gastroenterology*, 20(20), 6786-6808.
- Boccardi, V., Esposito, A., Rizzo, M. R., Marfella, R., Barbieri, M., & Paolisso, G. (2013). Mediterranean diet, telomere maintenance and health status among elderly. *PLOS ONE*, 8(4), e62781. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0062781>

Borzi AM, Biondi A, Basile F, Luca S, Vicari ESD, Vacante M. 2018. “Olive oil effects on colorectal cancer”. *Nutrients*. 11(1):52. <https://doi.org/10.5590/nu11010052>.

Braakhuis, A. J., Campion, P., & Bishop, K. S. (2016). Reducing breast cancer recurrence: The role of dietary polyphenolics. *Nutrients*, 8(9). <https://doi.org/10.3390/nu8090539>

Braga, C., La Vecchia, C., Franceschi, S., Negri, E., Parpinel, M. T., Decarli, A., & Di Carlo, A. (1998). Olive oil, other seasoning fats, and the risk of colorectal carcinoma. *Cancer*, 82(3), 448-453.

Brat, P., Georgé, S., Bellamy, A., Du Chaffaut, L., Scalbert, A., Mennen, L., Arnault, N., & Amiot, M. J. (2006). Daily polyphenol intake in France from fruit and vegetables. *Journal of Nutrition*, 136(10), 2368–2373.

Brennan, C. A., & Garrett, W. S. (2016). Gut microbiota, inflammation, and colorectal cancer. *Annual Review of Microbiology*, 70(1), 395–411. <https://doi.org/10.1146/annurev-micro-102215-095513>

Bujanda-Miguel G, Martínez-Roca A, García-Heredia A, Guill-Berbegal D, Roche E and Jover R (2023) Adherence to Mediterranean diet and its association with multiple colonic polyps of unknown origin: a case-control study. *Front. Nutr.* 10:1186808. doi: 10.3389/fnut.2023.1186808

Byers, T., & Guerrero, N. (1995). Epidemiologic evidence for vitamin C and vitamin E in cancer prevention. *American Journal of Clinical Nutrition*, 62(6), 1385S-1392S.

Byrne, R. M., & Tsikitis, V. L. (2018). Colorectal polyposis and inherited colorectal cancer syndromes. *Annals of Gastroenterology*, 31(24-34). <https://doi.org/10.20524/aog.2017.0218>

Casaburi, I., Puoci, F., Chimento, A., Sirianni, R., Ruggiero, C., Avena, P., ... & Pezzi, V. (2013). Potential of olive oil phenols as chemopreventive and therapeutic agents against cancer: A review of in vitro studies. *Molecular Nutrition & Food Research*, 57(1), 71-83.

Cheng E, Um CY, Prizment AE, Lazovich D, Bostick RM. 2018. “Evolutionary-concordance lifestyle and diet and mediterranean diet pattern scores and risk of incident colorectal cancer in iowa women.” *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention: a publication of the American*

Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 27(10):1195- 1202. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-1184>

Cho, E., Smith-Warner, S. A., Ritz, J., van den Brandt, P. A., Colditz, G. A., Folsom, A. R., ... & Willett, W. C. (2004). Alcohol intake and colorectal cancer: A pooled analysis of 8 cohort studies. *Annals of Internal Medicine*, 140(8), 603-613.

Ciancarelli, M., Massimo, C., Amicis, D., & Ciancarelli, I. (2017). Mediterranean diet and health promotion: Evidence and current concerns. *Medical Research Archives*, 5(2149). <https://doi.org/10.3390/nu13072149>

Corrao, G., Bagnardi, V., Zambon, A., & La Vecchia, C. (2004). A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Preventive Medicine*, 38(5), 613-619.

Couto, E., Boffetta, P., Lagiou, P., Ferrari, P., Buckland, G., Overvad, K., ... & Trichopoulou, A. (2011). Mediterranean dietary pattern and cancer risk in the EPIC cohort. *British Journal of Cancer*, 104(9), 1493-1499.

Cox AJ, West NP, Cripps AW. 2015. "Obesity, inflammation, and the gut microbiota." *Lancet Diabetes & Endocrinology*, 5(5):207-215. [https://doi.org/10.1016/S2215-8587\(14\)70154-2](https://doi.org/10.1016/S2215-8587(14)70154-2)

Crespo MC, Tome-Carneiro J, Davalos A, Visioli F. 2018. "Pharma-nutritional properties of olive oil phenols. transfer of new findings to human nutrition". *Foods*. 7(6):90. <https://doi.org/10.5590/foods7060090>.

Crockett, S. D., Long, M. D., Dellon, E. S., Martin, C. F., Galanko, J. A., & Sandler, R. S. (2011). Inverse relationship between moderate alcohol intake and rectal cancer: Analysis of the North Carolina Colon Cancer Study. *Diseases of the Colon & Rectum*, 54(7), 887-894.

Del Rio, D., Rodriguez-Mateos, A., Spencer, J. P., Tognolini, M., Borges, G., & Crozier, A. (2013). Dietary (poly)phenolics in human health: Structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases. *Antioxidants & Redox Signaling*, 18(14), 1818–1892.

- Demetriou, C. A., Hadjisavvas, A., Loizidou, M. A., Loucaides, G., Neophytou, I., Sieri, S., ... & Kakouri, E. (2012). The Mediterranean dietary pattern and breast cancer risk in Greek-Cypriot women: A case-control study. *BMC Cancer*, 12(113). <https://doi.org/10.1186/1471-2407-12-113>
- Di Francesco, A., Falconi, A., Di Germanio, C., Micioni Di Bonaventura, M. V., Costa, A., Caramuta, S., ... & D'Addario, C. (2015). Extra-virgin olive oil up-regulates CBD tumor suppressor gene in human colon cancer cells and in rat colon via epigenetic mechanisms. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 26(3), 250-258.
- Dixon, L. B., Subar, A. F., Peters, U., Weissfeld, J. L., Bresalier, R. S., Risch, A., ... & Hayes, R. B. (2007). Adherence to the USDA Food Guide, DASH Eating Plan, and Mediterranean dietary pattern reduces risk of colorectal adenoma. *Journal of Nutrition*, 137(11), 2443-2450.
- Donaldson, M. S. (2004). Nutrition and cancer: A review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutrition Journal*, 3(19). <https://doi.org/10.1186/1475-2891-3-19>
- Esposito, K., Kastorini, C. M., Panagiotakos, D. B., & Giugliano, D. (2014). Mediterranean diet and weight loss: Meta-analysis of randomized controlled trials. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 9(5), 410-417. <https://doi.org/10.1089/met.2011.0030>
- Estruch, R., Ros, E., Salas-Salvadó, J., Covas, M. I., Corella, D., Arós, F., ... & Martínez-González, M. Á. (2018). Primary prevention of cardiovascular disease with a Mediterranean diet supplemented with extra-virgin olive oil or nuts. *The New England Journal of Medicine*, 378(25), e34. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1800389>
- Failla, M. L., Chitchumronchokchai, C., Ferruzzi, M. G., Goltz, S. R., & Campbell, W. W. (2014). Unsaturated fatty acids promote bioaccessibility and basolateral secretion of carotenoids and α -tocopherol by Caco-2 cells. *Food & Function*, 5(6), 1101-1112.
- Fearon, E. R. (2011). Molecular genetics of colorectal cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease*, 6(1), 479–507. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-011110-130235>

Fedirko, V., Tramacere, I., Bagnardi, V., Rota, M., Scotti, L., Islami, F., ... & La Vecchia, C. (2011). Alcohol drinking and colorectal cancer risk: An overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Annals of Oncology*, 22(9), 1958-1972.

Fliss-Isakov N, Kariv R, Webb M, Ivancovsky D, Margalit D, Zelber-Sagi S. 2018. "Mediterranean dietary components are inversely associated with advanced colorectal polyps: A case-control study". *World Journal of Gastroenterology*. 24(24):2617-2627. <https://doi.org/10.5748/wjg.v24.i24.2617>.

Fliss-Isakov, N., Kariv, R., Webb, M., Ivancovsky, D., Margalit, D., & Zelber-Sagi, S. (2018). Mediterranean dietary components are inversely associated with advanced colorectal polyps: A case-control study. *World journal of gastroenterology*, 24(24), 2617–2627. <https://doi.org/10.3748/wjg.v24.i24.2617>

Formica, V., Cereda, V., Nardecchia, A., Tesauro, M., & Roselli, M. (2014). Immune reaction and colorectal cancer: Friends or foes? *World Journal of Gastroenterology*, 20(35), 12407–12419. <https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i35.12407>

Franceschi, S., Parpinel, M., La Vecchia, C., Favero, A., & Talamini, R. (1998). Role of different types of vegetables and fruit in the prevention of cancer of the colon, rectum, and breast. *Epidemiology*, 9(3), 338-341.

Fung TT, Kashambwa R, Sato K, et al, 2014 "Post diagnosis diet quality and colorectal cancer survival in women". *PLoS One*. 9(12): e115577. <https://doi.org/10.1571/journal.pone.0115577>.

Fung, T. T., Hu, F. B., Wu, K., Chiuve, S. E., Fuchs, C. S., & Giovannucci, E. (2010). The Mediterranean and Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diets and colorectal cancer. *American Journal of Clinical Nutrition*, 92(6), 1429-1435.

Galeone, C., Talamini, R., Levi, F., Pelucchi, C., Negri, E., Giacosa, A., ... & La Vecchia, C. (2007). Fried foods, olive oil and colorectal cancer. *Annals of Oncology*, 18(1), 36-39.

George VC, Dellaire G, Rupasinghe HPV. 2017. "Plant flavonoids in cancer chemoprevention: Role in genome stability". *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 45:114. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2016.11.007>.

Gigic B, Boeing H, Toth R, et al, 2018. "Associations between dietary patterns and longitudinal quality of life changes in colorectal cancer patients: The ColoCare study". *Nutrition and Cancer*. 70(1):51-60. <https://doi.org/10.1080/01655581.2018.1597707>.

Gill, C. I., Boyd, A., McDermott, E., McCann, M., Servili, M., Selvaggini, R., ... & Rowland, I. R. (2005). Potential anticancer effects of virgin olive oil phenols on colorectal carcinogenesis models in vitro. *International Journal of Cancer*, 117(1), 1-7.

Gill, C. I., Boyd, A., McDermott, E., McCann, M., Servili, M., Selvaggini, R., ... & Rowland, I. R. (2005). Potential anticancer effects of virgin olive oil phenols on colorectal carcinogenesis models in vitro. *International Journal of Cancer*, 117(1), 1-7.

Gopalakrishnan, V., Helmink, B. A., Spencer, C. N., Reuben, A., & Wargo, J. A. (2018). The influence of the gut microbiome on cancer, immunity, and cancer immunotherapy. *Cancer Cell*, 33(4), 570–580. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.03.015>

Gorzynik-Debicka, M., Przychodzen, P., Cappello, F., Kuban Jankowska, A., Gammazza, A. M., Knap, N., Wozniak, M., & Gorska-Ponikowska, M. (2018). Potential health benefits of olive oil and plant polyphenols. *International Journal of Molecular Sciences*, 19(3), 686.

Grenham, S., Clarke, G., Cryan, J. F., & Dinan, T. G. (2011). Brain–gut–microbe communication in health and disease. *Frontiers in Physiology*, 2, 94. <https://doi.org/10.3389/fphys.2011.00094>

Grosso G, Biondi A, Galvano F, et al, 2014. "Factors associated with colorectal cancer in the context of the Mediterranean diet: A case-control study". *Nutrition and Cancer*. 66(4):558-565. <https://doi.org/10.1080/01655581.2014.902975>.

Grosso, G., Biondi, A., Galvano, F., Mistretta, A., Marventano, S., Buscemi, S., Drago, F., & Basile, F. (2014). Factors associated with colorectal cancer in the context of the Mediterranean diet: A case-control study. *Nutrition and Cancer*, 66(4), 558–565.

- Hossain, M. S., Karuniawati, H., Jairoun, A. A., Urbi, Z., Ooi, D. J., John, A., & et al. (2022). Colorectal cancer: A review of carcinogenesis, global epidemiology, current challenges, risk factors, preventive and treatment strategies. *Cancers*, 14(7), 1732. <https://doi.org/10.3390/cancers14071732>
- Hung, L. M., Chen, J. K., Huang, S. S., Lee, R. S., & Su, M. J. (2000). Cardioprotective effect of resveratrol, a natural antioxidant derived from grapes. *Cardiovascular Research*, 47(3), 549-555.
- Irrazabal T, Belcheva A, Girardin S, Martin A, Philpott D. 2014. “The multifaceted role of the intestinal microbiota in colon cancer”. *Molecular Cell* 54(2):509-520. <https://doi.org/10.1016/j.molcel.2014.05.059>.
- Jones P, Cade JE, Evans CEL, Hancock N, Greenwood DC. 2017. “The Mediterranean diet and risk of colorectal cancer in the UK women's cohort study”. *International Journal of Epidemiology*. 46(6):1786-1796. <https://doi.org/10.1095/ije/dvx155>.
- Kabat, G. C., Kim, M. Y., Sarto, G. E., Shikany, J. M., Rohan, T. E., & Chlebowski, R. T. (2012). Repeated measurements of serum carotenoid, retinol, and tocopherol levels in relation to colorectal cancer risk in the Women’s Health Initiative. *European Journal of Clinical Nutrition*, 66(5), 549-554.
- Kang, S., Na, Y., Joung, S. Y., Lee, S. I., Oh, S. C., & Min, B. W. (2018). The significance of microsatellite instability in colorectal cancer after controlling for clinicopathological factors. *Medicine*, 97(9), e0019. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000010019>
- Kantor ED, Lampe JW, Peters U, Vaughan TL, White E. 2014. “Long-chain omega-5 polyunsaturated fatty acid intake and risk of colorectal cancer”. *Nutrition Cancer*. 66(4):716-727. <https://doi.org/10.1080/01655581.2015.804101>
- Kastorini, C. M., Panagiotakos, D. B., Chrysoshoou, C., Georgousopoulou, E., Pitaraki, E., Puddu, P. E., et al. (2016). Metabolic syndrome, adherence to the Mediterranean diet and 10-year cardiovascular disease incidence: The ATTICA study. *Atherosclerosis*, 246, 87–93. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.12.025>

Keller, D., Windsor, A., Cohen, R., & Chand, M. (2019). Colorectal cancer in inflammatory bowel disease: Review of the evidence. *Techniques in Coloproctology*, 23(1), 3–13. <https://doi.org/10.1007/s10151-019-1926-2>

Keum, N., & Giovannucci, E. (2019). Global burden of colorectal cancer: Emerging trends, risk factors and prevention strategies. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(12), 713–732. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0189-8>

Koh A, De Vadder F, Kovatcheva-Datchary P, Backhed F. 2016. “From dietary fiber to host physiology: Short- chain fatty acids as key bacterial metabolites”. *Cell*. 165(6):1552-1545. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2016.05.041>

Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, et al, 2012 “Metabolic syndrome and colorectal cancer”. *Angiology*. 65(5):590- 596. <https://doi.org/10.1177/0005519711421164>.

Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, et al, 2013. “The role of number of meals, coffee intake, salt and type of cookware on colorectal cancer development in the context of the Mediterranean diet”. *Public Health Nutrition*. 16(5):928-955. <https://doi.org/10.1017/S1568980012005569>

Kontou, N., Psaltopoulou, T., Soupos, N., Polychronopoulos, E., Xinopoulos, D., Linos, A., & Panagiotakos, D. (2012). Alcohol consumption and colorectal cancer in a Mediterranean population: A case-control study. *Diseases of the Colon & Rectum*, 55(6), 703-710.

Kursvietiene, L., Staneviciene, I., Mongirdiene, A., & Bernatoniene, J. (2016). Multiplicity of effects and health benefits of resveratrol. *Medicina*, 52(3), 148-155.

La Vecchia, C. (2002). Tomatoes, lycopene intake, and digestive tract and female hormone-related neoplasms. *Experimental Biology and Medicine*, 227(10), 860-863.

Lassale, C., Batty, G. D., Baghdadli, A., Jacka, F., Sánchez-Villegas, A., Kivimäki, M., & Akbaraly, T. (2018). Healthy dietary indices and risk of depressive outcomes: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Molecular Psychiatry*, 23(11), 2458-2473. <https://doi.org/10.1038/s41380-018-0237-8>

Leenders, M., Leufkens, A. M., Siersema, P. D., van Duijnhoven, F. J. B., Vrieling, A., Hulshof, P. J. M., ... & Peeters, P. H. M. (2014). Plasma and dietary carotenoids and vitamins A, C, and E and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *International Journal of Cancer*, 135(12), 2930-2939. <https://doi.org/10.1002/ijc.28938>

Long AG, Lundsmith ET, Hamilton KE. 2017. "Inflammation and Colorectal Cancer". *Current Colorectal Cancer Report*. 15(4):541-551. <https://doi.org/10.1007/s11888-017-0575-6>

Machowetz, A., Poulsen, H. E., Gruendel, S., Weimann, A., Fitó, M., Marrugat, J., ... & Gago-Dominguez, M. (2007). Effect of olive oils on biomarkers of oxidative DNA stress in northern and southern Europeans. *FASEB Journal*, 21(45-52). <https://doi.org/10.1096/fj.06-6328com>

Malila, N., Virtamo, J., Virtanen, M., Pietinen, P., Albanes, D., & Taylor, P. R. (2002). Dietary and serum alpha-tocopherol, beta-carotene and retinol, and risk for colorectal cancer in male smokers. *European Journal of Clinical Nutrition*, 56(7), 615-621.

Malki, A., ElRuz, R. A., Gupta, I., Allouch, A., Vranic, S., & Al Moustafa, A.-E. (2020). Molecular mechanisms of colon cancer progression and metastasis: Recent insights and advancements. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(1), 130. <https://doi.org/10.3390/ijms22010130>

Männistö, S., Smith-Warner, S. A., Spiegelman, D., Albanes, D., Anderson, K., van den Brandt, P. A., ... & Hunter, D. J. (2007). Dietary carotenoids and risk of colorectal cancer in a pooled analysis of 11 cohort studies. *American Journal of Epidemiology*, 165(3), 246-255.

Martinez-Gonzalez, M. A., & Gea, A. (2019). Mediterranean diet and the prevention of cardiovascular disease and other chronic conditions. *Current Opinion in Lipidology*, 30(2), 76-82. <https://doi.org/10.1097/MOL.0000000000000570>

Martínez-González, M. Á., Hershey, M. S., Zazpe, I., & Trichopoulou, A. (2017). Transferability of the Mediterranean diet to non-Mediterranean countries: What is and what is not the Mediterranean diet. *Nutrients*, 9(1226). <https://doi.org/10.3390/nu9111226>

- Mattioli, A. V., Miloro, C., Pennella, S., Pedrazzi, P., & Farinetti, A. (2013). Adherence to Mediterranean diet and intake of antioxidants influence spontaneous conversion of atrial fibrillation. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 23(2), 115-121.
- McCullough, M. L., & Giovannucci, E. L. (2004). Diet and cancer prevention. *Oncogene*, 23(38), 6349-6364.
- McEvoy, C. T., Hoang, T., Sidney, S., Steffen, L. M., Jacobs, D. R., Jr., Shikany, J. M., Wilkins, J. T., & Yaffe, K. (2019). Dietary patterns during adulthood and cognitive performance in midlife: The CARDIA study. *Neurology*, 92(18), e1589–e1599.
- Meira, L. B., Bugni, J. M., Green, S. L., Lee, C.-W., Pang, B., Borenshtein, D., & et al. (2008). DNA damage induced by chronic inflammation contributes to colon carcinogenesis in mice. *The Journal of Clinical Investigation*, 118(7), 2516–2525. <https://doi.org/10.1172/JCI35073>
- Melander, O., Antonini, P., Ottosson, F., Brunkwall, L., Gallo, W., Nilsson, P. M., Orho-Melander, M., Pacente, G., D'Arena, G., & Di Somma, S. (2021). Comparison of cardiovascular disease and cancer prevalence between Mediterranean and north European middle-aged populations (The Cilento on Ageing Outcomes Study and The Malmö Offspring Study). *Internal and Emergency Medicine*. <https://doi.org/10.1007/s11739-021-02643-0>
- Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, Shekelle P, Stewart LA. 2015. “Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-Analysis Protocols (PRISMA-P) 2015 statement.” *Systematic Reviews*. 4(1):1. <https://doi.org/10.1186/2046-4055-4-1>
- Murphy, N., Norat, T., Ferrari, P., Jenab, M., Bueno-de-Mesquita, B., Skeie, G., ... & Riboli, E. (2012). Dietary fibre intake and risks of cancers of the colon and rectum in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *PLOS One*, 7(6), e39361.
- Nguyen, H. T., & Duong, H. Q. (2018). The molecular characteristics of colorectal cancer: Implications for diagnosis and therapy. *Oncology Letters*, 16(1), 9–18. <https://doi.org/10.3892/ol.2018.8679>

Nicolas Clere, Sebastien Faure, Maria Carmen Martinez, Ramaroson Andriantsitohaina. 2011. "Anticancer properties of flavonoids: Roles in various stages of carcinogenesis". *Cardiovascular & Hematological Agents in Medicinal Chemistry*. 9(2):62-77. <https://doi.org/10.2174/187152511796196498>.

O'Keefe SJ, Ou J, Aufreiter S, et al, 2009. "Products of the colonic microbiota mediate the effects of diet on colon cancer risk". *Journal of Nutrition*. 159(11):2044-2048. <https://doi.org/10.5945/jn.109.104580>

Otani, T., Iwasaki, M., Yamamoto, S., Sobue, T., Hanaoka, T., Inoue, M., & Tsugane, S. (2003). Alcohol consumption, smoking, and subsequent risk of colorectal cancer in middle-aged and elderly Japanese men and women: Japan Public Health Center-based prospective study. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 12(12), 1492-1500.

Ou J, DeLany JP, Zhang M, Sharma S, O'Keefe SJ. 2012. "Association between low colonic short-chain fatty acids and high bile acids in high colon cancer risk populations". *Nutrition Cancer*. 64(1):54-40. <https://doi.org/10.1080/01655581.2012.65Q164>

Park, J. Y., Mitrou, P. N., Dahm, C. C., Luben, R., Wareham, N., & Khaw, K. T. (2009). Baseline alcohol consumption, type of alcoholic beverage and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk study. *Cancer Epidemiology*, 33(5), 347-354.

Park, Y., Spiegelman, D., Hunter, D. J., Albanes, D., Bergkvist, L., Buring, J. E., ... & Smith-Warner, S. A. (2010). Intakes of vitamins A, C, and E and use of multiple vitamin supplements and risk of colon cancer: A pooled analysis of prospective cohort studies. *Cancer Causes & Control*, 21(11), 1745-1757.

Patel, K. R., Brown, V. A., Jones, D. J., Britton, R. G., Hemingway, D., Miller, A. S., ... & Brown, K. (2010). Clinical pharmacology of resveratrol and its metabolites in colorectal cancer patients. *Cancer Research*, 70(19), 7392-7399.

Patel, K. R., Scott, E., Brown, V. A., Gescher, A. J., Steward, W. P., & Brown, K. (2011). Clinical trials of resveratrol. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1215(1), 161-169.

Pedro Goalves, Fatima Martel. 2015 “Butyrate and colorectal cancer: The role of butyrate transport”. *Current Drug Metabolism*. 14(9):994-1008.
<https://doi.org/10.2174/1589200211514090006>.

Perez-Jimenez, F., Ruano, J., Perez-Martinez, P., Lopez-Segura, F., & Lopez-Miranda, J. (2007). The influence of olive oil on human health: Not a question of fat alone. *Molecular Nutrition & Food Research*, 51(10), 1199-1208.

Perez-Martinez, P., Garcia-Rios, A., Delgado-Lista, J., Perez-Jimenez, F., & Lopez-Miranda, J. (2011). Mediterranean diet rich in olive oil and obesity, metabolic syndrome and diabetes mellitus. *Current Pharmaceutical Design*, 17(8), 769-777.

Psaltopoulou, T., Kostis, R. I., Haidopoulos, D., Dimopoulos, M., & Panagiotakos, D. B. (2011). Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: A systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies. *Lipids in Health and Disease*, 10(1), 127.

Randi, G., Edefonti, V., Ferraroni, M., La Vecchia, C., & Decarli, A. (2010). Dietary patterns and the risk of colorectal cancer and adenomas. *Nutrition Reviews*, 68(7), 389-408.

Ratjen I, Schafmayer C, di Giuseppe R, et al, 2017. “Postdiagnostic mediterranean and healthy nordic dietary patterns are inversely associated with all-cause mortality in long-term colorectal cancer survivors”. *The Journal of Nutrition*. 147(4):656-644.
<https://doi.org/10.5945/jn.116.244129>.

Ratjen I, Shivappa N, Schafmayer C, et al, 2019. “Association between the dietary inflammatory index and all-cause mortality in colorectal cancer long-term survivors”. *International Journal of Cancer*. 144(6):1292- 1501. <https://doi.org/10.1002/ijc.51919>.

- Raut, J. R., Guan, Z., Schrotz-King, P., & Brenner, H. (2020). Fecal DNA methylation markers for detecting stages of colorectal cancer and its precursors: A systematic review. *Clinical Epigenetics*, 12(1), 122. <https://doi.org/10.1186/s13148-020-00904-7>
- Ravasco P, Monteiro-Grillo I, Camilo M. 2012. “Individualized nutrition intervention is of major benefit to colorectal cancer patients: Long-term follow-up of a randomized controlled trial of nutritional therapy”. *The American Journal of Clinical Nutrition*. 96(6):1546-1555. <https://doi.org/10.5945/ajcn.111.018858>.
- Rebersek, M. (2021). Gut microbiome and its role in colorectal cancer. *BMC Cancer*, 21(1), 1325. <https://doi.org/10.1186/s12885-021-09054-2>
- Rios-Covian D, Ruas-Madiedo P, Margolles A, Gueimonde M, de Los Reyes-Gavilan, Clara G, Salazar N. 2016. “Intestinal short chain fatty acids and their link with diet and human health”. *Frontiers in Microbiology*. 7:185. <https://doi.org/10.5589/fmicb.2016.00185>.
- Salehi, M., Moradi-Lakeh, M., Salehi, M. H., Nojomi, M., & Kolehdoz, F. (2013). Meat, fish, and esophageal cancer risk: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Nutrition Reviews*, 71(257-267). <https://doi.org/10.1111/nure.12028>
- Salvatore Benito, A., Valero Zanuy, M. Á., Alarza Cano, M., Ruiz Alonso, A., Alda Bravo, I., Rogero Blanco, E., Maíz Jiménez, M., & León Sanz, M. (2019). Adherence to Mediterranean diet: A comparison of patients with head and neck cancer and healthy population. *Endocrinología, Diabetes y Nutrición*, 66(7), 417–424.
- Saura-Calixto, F., & Goni, I. (2009). Definition of the Mediterranean diet based on bioactive compounds. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 49(2), 145–152. <https://doi.org/10.1080/10408390701764732>
- Scarmeas, N., Anastasiou, C. A., & Yannakoulia, M. (2018). Mediterranean diet and cognitive health: The role of diet quality, quantity, and adherence. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 21(1), 10-16. <https://doi.org/10.1097/MCO.0000000000000426>

- Schäfer, M., & Werner, S. (2008). Cancer as an overhealing wound: An old hypothesis revisited. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, 9(8), 628–638. <https://doi.org/10.1038/nrm2455>
- Schaffer, S., Eckert, G. P., Schmitt-Schillig, S., & Müller, W. E. (2006). Plant foods and brain aging: A critical appraisal. *Forum of Nutrition*, 59, 86–115.
- Schmitt, M., & Greten, F. R. (2021). The inflammatory pathogenesis of colorectal cancer. *Nature Reviews Immunology*, 21(10), 653–667. <https://doi.org/10.1038/s41577-021-00534-x>
- Schnabele, K. L., Briviba, K., Bub, A., Roser, S., Pool-Zobel, B. L., & Rechkemmer, G. (2008). Effects of carrot and tomato juice consumption on fecal markers relevant to colon carcinogenesis in humans. *British Journal of Nutrition*, 99(3), 606–613.
- Schwabe, R. F., & Jobin, C. (2013). The microbiome and cancer. *Nature Reviews Cancer*, 13(11), 800–812. <https://doi.org/10.1038/nrc3610>
- Schwingshackl L, Schwingshackl L, Hoffmann G, Hoffmann G. 2016. “Does a mediterranean-type diet reduce cancer risk?” *Current Nutrition Report*. 5(1) :9-17. <https://doi.org/10.1007/s15668-015-0141-7>.
- Schwingshackl, L., Schwedhelm, C., Galbete, C., & Hoffmann, G. (2017). Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: An updated systematic review and meta-analysis. *Nutrients*, 9(1063). <https://doi.org/10.3390/nu9101063>
- Shen, L., Toyota, M., Kondo, Y., Lin, E., Zhang, L., Guo, Y., & et al. (2007). Integrated genetic and epigenetic analysis identifies three different subclasses of colon cancer. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(47), 18654–18659. <https://doi.org/10.1073/pnas.0704652104>
- Singh, C. K., George, J., & Ahmad, N. (2013). Resveratrol-based combinatorial strategies for cancer management. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1290(1), 113–121.
- Singh, C. K., Ndiaye, M. A., & Ahmad, N. (2015). Resveratrol and cancer: Challenges for clinical translation. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1852(6), 1178–1185. <https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2014.11.004>

Smith, A. F. (1991). Tomato pills will cure all your ills. *Pharmacy in History*, 33(4), 169-177.

Sofi, F., Abbate, R., Gensini, G. F., & Casini, A. (2010). Accruing evidence on benefits of adherence to the Mediterranean diet on health: An updated systematic review and meta-analysis. *American Journal of Clinical Nutrition*, 92(5), 1189-1196.

Sofi, F., Macchi, C., Abbate, R., Gensini, G. F., & Casini, A. (2014). Mediterranean diet and health status: An updated meta-analysis and a proposal for a literature-based adherence score. *Public Health Nutrition*, 17(12), 2769–2782.

Song Y, Liu M, Yang F, Cui L, Lu X, Chen C. 2015. “Dietary fibre and the risk of colorectal cancer: A case-control study”. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 16(9):5747-5752. <https://doi.org/10.7514/APTCP.2015.16.9.5747>.

Steck, S. E., Guintier, M., Zheng, J., & Thomson, C. A. (2015). Index-based dietary patterns and colorectal cancer risk: A systematic review. *Advances in Nutrition*, 6(6), 763-773. <https://doi.org/10.3945/an.115.009746>

Stoneham, M., Goldacre, M., Seagroatt, V., & Gill, L. (2000). Olive oil, diet and colorectal cancer: An ecological study and a hypothesis. *Journal of Epidemiology & Community Health*, 54(10), 756-760.

Terzic J, Grivennikov S, Karin E, Karin M. 2010. “Inflammation and colon cancer”. *Gastroenterology*. 158(6):2101-2114.e5. <https://doi.org/10.1055/j.gastro.2010.01.058>

Testa, U., Pelosi, E., & Castelli, G. (2018). Colorectal cancer: Genetic abnormalities, tumor progression, tumor heterogeneity, clonal evolution and tumor-initiating cells. *Medical Sciences*, 6(2), 31. <https://doi.org/10.3390/medsci6020031>

Thomson, C. A., McCullough, M. L., Wertheim, B. C., Chlebowski, R. T., Martinez, M. E., Stefanick, M. L., ... & Manson, J. E. (2014). Nutrition and physical activity cancer prevention guidelines, cancer risk, and mortality in the Women’s Health Initiative. *Cancer Prevention Research*, 7(1), 42-53.

Toledo, E., Salas-Salvadó, J., Donat-Vargas, C., Buil-Cosiales, P., Corella, D., Estruch, R., ... & Martínez-González, M. Á. (2015). Mediterranean diet and invasive breast cancer risk among women at high cardiovascular risk in the PREDIMED trial: A randomized clinical trial. *JAMA Internal Medicine*, 175(11), 1752-1760. <https://doi.org/10.1001/jamainternmed.2015.4838>

Toteda, G., Lupinacci, S., Vizza, D., Bonofiglio, D., Perri, E., Bonofiglio, M., ... & Andò, S. (2016). High doses of hydroxytyrosol induce apoptosis in papillary and follicular thyroid cancer cells. *Journal of Endocrinological Investigation*, 39(7), 757-766. <https://doi.org/10.1007/s40618-016-0537-2>

Trichopoulou, A., Bamia, C., & Trichopoulos, D. (2009). Anatomy of health effects of Mediterranean diet: Greek EPIC prospective cohort study. *BMJ*, 338, 2337.

Trichopoulou, A., Lagiou, P., Kuper, H., & Trichopoulos, D. (2000). Cancer and Mediterranean dietary traditions. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 9(9), 869-873.

Trichopoulou, A., Martínez-González, M. A., Tong, T. Y. N., Forouhi, N. G., Khandelwal, S., Prabhakaran, D., ... & Yusuf, S. (2014). Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: Views from experts around the world. *BMC Medicine*, 12(112). <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-112>

Trichopoulou, A., Martínez-González, M. A., Tong, T. Y., Forouhi, N. G., Khandelwal, S., Prabhakaran, D., ... & de Lorgeril, M. (2014). Definitions and potential health benefits of the Mediterranean diet: Views from experts around the world. *BMC Medicine*, 12(1), 112. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-12-112>

Tsunoda, T., Ishikura, S., Doi, K., Matsuzaki, H., Iwaihara, Y., & Shirasawa, S. (2014). Resveratrol induces luminal apoptosis of human colorectal cancer HCT116 cells in three-dimensional culture. *Anticancer Research*, 34(9), 4551-4555.

Van Blarigan EL, Fuchs CS, Niedzwiecki D, et al, 2018. “Marine ω -5 Polyunsaturated Fatty Acid and Fish Intake after Colon Cancer Diagnosis and Survival: CALGB 89805 (Alliance)”. *Cancer*

Epidemiology Biomarkers Preview. 27(4):458-445. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-17-0689>

Van Duijnhoven, F. J. B., Bueno-de-Mesquita, H. B., Ferrari, P., Jenab, M., Boshuizen, H. C., Ros, M. M., ... & Riboli, E. (2009). Fruit, vegetables, and colorectal cancer risk: The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *American Journal of Clinical Nutrition*, 89(5), 1441-1452.

Varkey, T.C., Farhat, J., & Tobin, J. 2025. “B2 or not B2: A systematic literature review on migraine headaches and riboflavin deficiency”. *Headache Medicine*, 14(4), 195202. <https://doi.org/10.48208/HeadacheMed.2025.55>

Villarini, M., Lanari, C., Nucci, D., Gianfredi, V., Marzulli, T., Berrino, F., Borgo, A., Bruno, E., Gargano, G., Moretti, M., & Moretti, M. (2016). Community-based participatory research to improve life quality and clinical outcomes of patients with breast cancer (DianaWeb in Umbria pilot study). *BMJ Open*, 6(4), e009707.

Volpato M, Hull MA. 2018. “Omega-5 polyunsaturated fatty acids as adjuvant therapy of colorectal cancer”. *Cancer and Metastasis Reviews*. 57(2-5):545-555. <https://doi.org/10.1007/s10555-018-9744-v>.

Wahrendorf, J. (1987). An estimate of the proportion of colorectal and stomach cancers which might be prevented by certain changes in dietary habits. *International Journal of Cancer*, 40(5), 625-628.

Wakai, K., Suzuki, K., Ito, Y., Kojima, M., Tokudome, S., Watanabe, Y., ... & Tamakoshi, A. (2005). Serum carotenoids, retinol, and tocopherols, and colorectal cancer risk in a Japanese cohort: Effect modification by sex for carotenoids. *Nutrition and Cancer*, 51(1), 13-24.

Waldner MJ, Foersch S, Neurath MF. 2012. “Interleukin-6--a key regulator of colorectal cancer development”. *International Journal of Biological Science*. 8(9):1248-1255. <https://doi.org/10.7150/ijbs.4614>

Walfisch, S., Walfisch, Y., Kirilov, E., Linde, N., Mnitentag, H., Agbaria, R., & Sharoni, Y. (2007). Tomato lycopene extract supplementation decreases insulin-like growth factor-I levels in colon cancer patients. *European Journal of Cancer Prevention*, 16(4), 298-303.

Wang, K., & Karin, M. (2015). The IL-23 to IL-17 cascade in inflammation-related cancers. *Clinical and Experimental Rheumatology*, 33(87-90).

Wang, K., & Karin, M. (2015). Tumor-elicited inflammation and colorectal cancer. *Advances in Cancer Research*, 128, 173–196. <https://doi.org/10.1016/bs.acr.2015.04.014>

Wang, X., Yang, H. H., Liu, Y., Zhou, Q., & Chen, Z. H. (2016). Lycopene consumption and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of observational studies. *Nutrition and Cancer*, 68(7), 1083-1096. <https://doi.org/10.1080/01635581.2016.1206579>

Whalen KA, McCullough M, Flanders WD, Hartman TJ, Judd S, Bostick RM. 2014. “Paleolithic and Mediterranean diet pattern scores and risk of incident, sporadic colorectal adenomas”. *American Journal of Epidemiology*. 180(11):1088-1097. <https://doi.org/10.1095/aje/kwu255>

Willett, W. C., Sacks, F., Trichopoulou, A., Drescher, G., Ferro-Luzzi, A., Helsing, E., & Trichopoulos, D. (2013). Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *The American Journal of Clinical Nutrition*, 61(6), 1402S-1406S. <https://doi.org/10.1093/ajcn/61.6.1402S>

Willett, W. C., Sacks, F., Trichopoulou, A., Drescher, G., Ferro-Luzzi, A., Helsing, E., & Trichopoulos, D. (1995). Mediterranean diet pyramid: A cultural model for healthy eating. *American Journal of Clinical Nutrition*, 61(6 Suppl), 1402S–1406S.

Winkels RM, Heine-Broring RC, Zutphen Mv, et al, 2014. “The COLON study: Colorectal cancer: Longitudinal, observational study on nutritional and lifestyle factors that may influence colorectal tumour recurrence, survival and quality of life”. *BMC Cancer*. 14(1):574. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-574>.

Wirth MD, Shivappa N, Steck SE, Hurley TG, Hebert JR. 2015. “The dietary inflammatory index is associated with colorectal cancer in the national institutes of Health- American association of

retired persons diet and health study”. *The British Journal of Nutrition*. 115(11):1819- 1827. <https://doi.org/10.1017/S000711451500104X>.

Wong, S. H., & Yu, J. (2019). Gut microbiota in colorectal cancer: Mechanisms of action and clinical applications. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, 16(11), 690–704. <https://doi.org/10.1038/s41575-019-0209-8>

World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. (2007). *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*. Washington, DC: AICR.

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. (2010). *WCRF/AICR Systematic Literature Review Continuous Update Project Report: The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Colorectal Cancer*. London: World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research.

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. (2011). *Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer*.

World Health Organization (WHO). (2002). *Cancer Incidence in Five Continents*. Lyon, France: The World Health Organization and The International Agency for Research on Cancer.

Young, I. S., & Woodside, J. V. (2001). Antioxidants in health and disease. *Journal of Clinical Pathology*, 54(3), 176-186.

Yusof, A. S., Isa, Z. M., & Shah, S. A. (2012). Dietary patterns and risk of colorectal cancer: A systematic review of cohort studies (2000–2011). *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 13(9), 4713–4717. <https://doi.org/10.7314/APJCP.2012.13.9.4713>

Zamora-Ros R, Zamora-Ros R, Shivappa N, et al, 2015. “Dietary inflammatory index and inflammatory gene interactions in relation to colorectal cancer risk in the bellvitge colorectal cancer case-control study.” *Genes Nutrition*. 10(1):1-9. <https://doi.org/10.1007/s12265-014-0447-x>.

Zeng H, Lazarova DL, Bordonaro M. 2014. “Mechanisms linking dietary fiber, gut microbiota and colon cancer prevention”. *World Journal Gastrointestinal Oncology* 6(2):41-51. <https://doi.org/10.4251/wjgo.v6.i2.41>

Zhu, Y., & Xie, D. Y. (2020). Docking characterization and in vitro inhibitory activity of flavan-3-ols and dimeric proanthocyanidins against the main protease activity of SARS-CoV-2. *Frontiers in Plant Science*, 11, 601316.