



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



**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Ο ρόλος των προβιοτικών στην πρόληψη και θεραπεία του  
κολοορθικού καρκίνου»**

**Λεπενιώτης Αλέξανδρος  
Νοσηλευτής ΤΕ**

**ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Μπαλογιάννης Ιωάννης, Επίκουρος Καθηγητής Χειρουργικής, Ιατρική Σχολή  
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Επιβλέπων Καθηγητής

Ποταμιάνος Σπυρίδων, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου  
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Καψωριτάκης Ανδρέας, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας-Γαστρεντερολογίας, Ιατρική  
Σχολή Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

**Λάρισα 2020**



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



**“The role of probiotics in the prevention and treatment of colorectal cancer”**

## Περιεχόμενα

<i>Περίληψη</i>	7
<i>Abstract</i>	8
<i>Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup> Εισαγωγή</i>	9
<i>A' ΜΕΡΟΣ ΓΕΝΙΚΟ</i>	11
<i>Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup> Γενικά στοιχεία για τον καρκίνο</i>	11
<i>2.1 Ορισμός του καρκίνου</i>	11
<i>2.2 Παράγοντες ανάπτυξης του καρκίνου</i>	11
<i>2.3 Καρκίνος και ποιότητα ζωής</i>	12
<i>Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup> Αιτιοπαθογένεια του κολορθικού καρκίνου</i>	13
<i>3.1 Η μοριακή βάση της καρκινογένεσης στο παχύ έντερο</i>	14
<i>3.2 Διαστρωμάτωση του κινδύνου για την ανάπτυξη κολορθικού καρκίνου</i>	15
<i>3.3 Διατροφή και κολορθικός καρκίνος</i>	17
<i>3.4 Άσκηση - Παχυσαρκία και κολορθικός καρκίνος</i>	17
<i>3.4.1 Κάπνισμα-αλκοόλ και κολορθικός καρκίνος</i>	18
<i>3.4.2 Ιστορικό χειρουργικών επεμβάσεων και κολορθικός καρκίνος</i>	18
<i>3.4.3 Φάρμακα και κολορθικός καρκίνος</i>	18
<i>3.4.4 Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης και κολορθικός καρκίνος</i>	19
<i>3.4.5 Πρόληψη του κολορθικού καρκίνου</i>	19
<i>3.5 Συμπτωματολογία</i>	19
<i>3.6 Εξάπλωση</i>	21
<i>Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup> Προβιοτικά- πρεβιοτικά και η υγεία στο εντερικό σύστημα</i>	22
<i>4.1 Ορίζοντας την έννοια προβιοτικά και πρεβιοτικά</i>	22
<i>4.2 Ιστορία της καθορισμένης έννοιας των προβιοτικών</i>	22
<i>4.3 Από πού προέρχονται τα προβιοτικά βακτήρια</i>	29

4.4 Καθορίζοντας την έννοια <i>πρεβιοτικά</i>	31
4.5 Τύποι <i>προβιοτικών</i> και η επίδραση τους στην λειτουργία του εντέρου	32
4.5.1 Χορήγηση και κατανάλωση των <i>προβιοτικών</i>	34
4.6 Εστίαση των <i>προβιοτικών</i>	36
4.7 Αξιολογώντας την αποτελεσματικότητα των <i>προβιοτικών, πρεβιοτικών και συμβιωτικών</i> στην πρόληψη ασθενειών	37
4.7.1 Εισαγωγή: <i>δίαιτα και γαστρεντερικές παθήσεις</i>	37
4.7.2 Οικονομική και ιατρική σημασία των <i>προ-, πρε-, και συμβιωτικών</i>	37
4.8 <i>Μελλοντικές τάσεις</i>	38
<b>Κεφάλαιο 5<sup>ο</sup> Σταθερές ιδιότητες</b>	40
5.1 <i>Πρόληψη ασθενειών</i>	40
5.1.1 <i>Αντιμετώπιση της διάρροιας</i>	40
5.1.2 <i>Χοληστερόλη</i>	40
5.1.3 <i>Αντικαρκινική δράση</i>	40
5.1.4 <i>Προβιοτικά και φλεγμονές</i>	41
5.1.5 <i>Παθήσεις του αναπνευστικού</i>	41
5.1.6 <i>Διατροφή</i>	41
5.2 <i>Απόδειξη της ασφάλειας των <i>προβιοτικών</i></i>	42
<b>Β' ΜΕΡΟΣ ΕΙΔΙΚΟ</b>	43
<i>Εισαγωγή</i>	43
<i>Περίληψη</i>	43
<b>Κεφάλαιο 6<sup>ο</sup> Υλικό και μεθοδολογία</b>	44
<b>Κεφάλαιο 7<sup>ο</sup> Αποτελέσματα Συστηματικής Ανασκόπησης</b>	46
<i>Συζήτηση</i>	50
<i>Περιορισμοί της μελέτης</i>	53
<i>Συμπεράσματα</i>	54
<i>Βιβλιογραφικές Αναφορές</i>	55



## Ευχαριστίες

Η παρούσα εργασία αποτελεί διπλωματική εργασία στα πλαίσια του μεταπτυχιακού προγράμματος «Διατροφή στην υγεία και στη νόσο», του τμήματος Ιατρικής του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας. Πριν την παρουσίαση της παρούσης εργασίας αισθάνομαι την υποχρέωση να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα καθηγητή μου, Καθηγητή Κ. Μπαλογιάννη για την πολύτιμη καθοδήγησή του, εμπιστοσύνη και εκτίμηση που μου έδειξε.

Και ας μην ξεχνάμε...

*Τα καλά πράγματα, έρχονται σ' αυτούς που πιστεύουν. Τα καλύτερα σ' αυτούς που δείχνουν υπομονή, αλλά τα πιο καλά απ' όλα έρχονται σ' αυτούς που δε σταματάνε τον αγώνα!*

## Περίληψη

**ΑΝΤΙΚΕΙΜΕΝΟ:** Τα προβιοτικά βακτηρίδια έχουν γίνει πρόσφατα το επίκεντρο της έρευνας λόγω των αντικαρκινικών ιδιοτήτων τους. Οι υποκείμενοι μηχανισμοί για τις αντικαρκινικές τους επιδράσεις είναι ευπροσάρμοστοι, συμπεριλαμβανομένης της καταστολής, της ανάπτυξης μικροβίων που εμπλέκονται στην παραγωγή μεταλλαξιγόνων και καρκινογόνων παραγόντων, αλλοίωση του καρκινογόνου μεταβολισμού και προστασία του DNA από βλάβες οξειδίων καθώς και ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος.

**ΣΤΟΧΟΣ:** Στόχος της παρούσης μελέτης ήταν να διερευνήσει τις επιδράσεις των προβιοτικών στον κολοορθικό καρκίνο.

**ΠΛΗΘΥΣΜΟΣ ΜΕΛΕΤΗΣ:** Δείγμα της έρευνας αποτέλεσαν 21 μελέτες/άρθρα.

**ΜΕΘΟΔΟΣ:** Διεξήχθη συστηματική ανασκόπηση.

**ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ:** Οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται στα ευεργετικά αποτελέσματα των προβιοτικών στην πρόληψη αλλά και θεραπεία του καρκίνου, στον κολοορθικό καρκίνο και γενικά στην υγεία του ανθρώπου. Τα προβιοτικά μπορεί να αναστέλλουν την ανάπτυξη βακτηριδίων που μετατρέπουν προκαρκινογόνα συστατικά σε καρκινογόνες ουσίες. Το αποτέλεσμα της δράσης είναι η μείωση της συγκέντρωσης καρκινογόνων συστατικών στο έντερο. Τέλος τα προβιοτικά μπορούν να τροποποιήσουν το εντερικό μικροπεριβάλλον με αποτέλεσμα την πτώση των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών. Βέβαια δύο από τις 21 μελέτες έθεσαν τον περιορισμό ότι η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στην πρόληψη του κολοορθικού καρκίνου εξαρτάται από το στέλεχος του μικροοργανισμού και η βιωσιμότητα μπορεί να μην αποτελεί προϋπόθεση για ορισμένους προβιοτικούς αντικαρκινικούς μηχανισμούς.

**ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ:** Η χρήση των προβιοτικών ενδείκνυται στην πρόληψη και τη θεραπεία του κολοορθικού καρκίνου.

**Λέξεις Κλειδιά:** προβιοτικά, κολοορθικός καρκίνος, ευεργετικά αποτελέσματα, εντερικό μικροπεριβάλλον, συστηματική ανασκόπηση.

## **Abstract**

**SUBJECT:** Probiotic bacteria have recently become the focus of research due to their anti-cancer properties. The underlying mechanisms for their anti-cancer effects are adaptable, including suppression of the growth of microbes involved in the production of mutagenic and carcinogenic factors, alteration of carcinogenic metabolism and DNA protection from oxidative damage as well as immune system regulation.

**AIM:** The aim of the present study was to investigate the effects of probiotics on colorectal cancer.

**STUDY POPULATION:** The sample of the study consisted of 21 studies/articles.

**METHOD:** A systematic review was performed.

**RESULTS:** Most studies report the beneficial effects of probiotics in the prevention and treatment of cancer, colorectal cancer and human health in general. Probiotics can inhibit the growth of bacteria that convert precancerous ingredients into carcinogens. The result is a reduction in the concentration of carcinogens in the intestine. Finally, probiotics can alter the intestinal microenvironment resulting in the fall of pro-inflammatory cytokines. Of course, two of the 21 studies have limited the effectiveness of probiotics in that the prevention of colorectal cancer by the strain of the microorganism, and viability may not be a prerequisite for some probiotic anticancer mechanisms.

**CONCLUSIONS:** The use of probiotics is indicated in the prevention and treatment of colorectal cancer.

**Keywords:** probiotics, colorectal cancer, beneficial effects, intestinal microenvironment, systematic review.



## Κεφάλαιο 1<sup>ο</sup> Εισαγωγή

Ο πρωταρχικός στόχος της μελέτης, είναι να διασαφηνίσει το αν τα προβιοτικά παίζουν αποτρεπτικό ρόλο στην εμφάνιση καρκίνου παχέος εντέρου ή αν η λήψη τους είναι απλά προληπτική. Σε παγκόσμιο επίπεδο, ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι ο τρίτος συνηθέστερα διαγνωσμένος τύπος καρκίνου στους άνδρες και ο δεύτερος συνηθέστερος στις γυναίκες [1]. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, υπολογίζονται συνολικά 135.430 νέες περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου κάθε χρόνο, με εκτιμώμενους 50.260 θανάτους λόγω της ασθένειας [2].

Τα προβιοτικά ορίζονται ως ζωντανά βακτήρια που ασκούν ευεργετικά αποτελέσματα για την υγεία. Μεταξύ των διαφόρων επιπτώσεών τους, οι αντικαρκινικές ιδιότητες έχουν επισημανθεί τα τελευταία χρόνια. Τέτοια αποτελέσματα περιλαμβάνουν την καταστολή της ανάπτυξης μικροβίων που εμπλέκονται στην παραγωγή μεταλλαξιογόνων και καρκινογόνων παραγόντων, την αλλοίωση του μεταβολισμού του καρκινογόνου και την προστασία του DNA από την οξειδωτική βλάβη καθώς και τη ρύθμιση του ανοσοποιητικού συστήματος [2].

Η θνητότητα από τον καρκίνο του παχέος εντέρου έχει βελτιωθεί με την πάροδο του χρόνου κατά 2,5% έως 3% ετησίως από το 1990 [3]. Καθώς η επιβίωση βελτιώνεται, καθίσταται όλο και πιο σημαντικό να μετριάζονται οι δυσμενείς επιδράσεις της θεραπείας του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Η χειρουργική επέμβαση, η χημειοθεραπεία, η ανοσοθεραπεία και η ακτινοθεραπεία έχουν την πιθανότητα σημαντικής νοσηρότητας και θνησιμότητας σχετιζόμενης με την θεραπεία. Συγκεκριμένα τα ανεπιθύμητα συμβάντα που επηρεάζουν τη γαστρεντερική οδό, όπως ναυτία, διάρροια, κολίτιδα και γαστρεντερική αιμορραγία, μπορούν να μειώσουν την ποιότητα ζωής ενός ασθενούς, να αποκλείσουν την πρόσθετη θεραπεία και μερικές φορές να γίνουν ακόμα απειλητικές για τη ζωή [4].

Τα προβιοτικά φαίνεται να βελτιώνουν την εικόνα του καρκίνου του παχέος εντέρου και της παρενέργειας του καρκίνου. Συγκεκριμένα αναφέρεται το πιθανό κλινικό όφελος των προβιοτικών στη χειρουργική επέμβαση, την ακτινοθεραπεία [5] και τη χημειοθεραπεία [6]. Τα προβιοτικά είναι ελκυστικά ως πιθανό συμπλήρωμα της θεραπείας, επειδή είναι φθηνά και συνδέονται με λίγες, αν υπάρχουν, μείζονες δυσμενείς επιπτώσεις. Οι διαθέσιμες ενδείξεις δείχνουν επίσης ότι τα προβιοτικά μπορεί να έχουν σημαντικό κλινικό αντίκτυπο. Ωστόσο, οι προοπτικές μελέτες που αξιολογούν την κλινική επίδραση των προβιοτικών σε ασθενείς με καρκίνο είναι σήμερα λίγες σε αριθμό και απαιτούνται περισσότερες ενδείξεις για τον προσδιορισμό των καταστάσεων στις οποίες τα προβιοτικά είναι ευεργετικά [4].

Ιδιαίτερη προσοχή έχει δοθεί στις επιδράσεις των προβιοτικών στη μείωση της εισβολής και της μετάστασης σε καρκινικά κύτταρα στις μελέτες κυτταρικής σειράς, καθώς και σε ζωικά μοντέλα και μελέτες σε ανθρώπους. Η εισβολή και η μετάσταση έχουν θεωρηθεί σημαντικά σημάδια

κακοήθων κυττάρων τα οποία τους προσφέρονται μέσω ποικίλων και σύνθετων γενετικών ή επιγενετικών παρεκκλίσεων, καθώς και εξωγενών σημάτων, όπως εκείνων που μεταδίδονται από το μικροπεριβάλλον τους. Αρκετές μελέτες έχουν αξιολογήσει τις επιδράσεις των προβιοτικών σε κρίσιμα στάδια εισβολής και μετάστασης, όπως διακοπή προσκόλλησης κυττάρου-κυττάρου, μετάπτωση επιθηλίου-μεσεγγυματικού, μικροπεριβάλλον όγκου και συντήρηση βλαστικών κυττάρων.

Η παρούσα μελέτη αποτελεί συστηματική ανασκόπηση έρευνας η οποία θα ασχοληθεί με το θέμα που αφορά τα προβιοτικά στον κολοορθικό καρκίνο . Οι κατευθυντήριες γραμμές PRISMA (Προτεινόμενα Στοιχεία Αναφοράς για Συστηματικές Ανασκοπήσεις και Μετα-Αναλύσεις) είναι ένα ελάχιστο σύνολο στοιχείων που βασίζονται σε τεκμήρια και στοχεύουν στο να βοηθήσουν τους συγγραφείς να αναφέρουν μια ευρεία σειρά συστηματικών αναθεωρήσεων και μετα-αναλύσεων που αξιολογούν τα οφέλη και τις βλάβες μιας παρέμβασης στην υγειονομική περίθαλψη. Η PRISMA επικεντρώνεται στους τρόπους με τους οποίους οι δημιουργοί μπορούν να εξασφαλίσουν μια διαφανή και πλήρη αναφορά αυτού του τύπου έρευνας. Πιο αναλυτικά θα αναζητηθούν άρθρα τα οποία αφορούν το θέμα. Θα επιλεγθούν τόσο ξενόγλωσσα, όσο και ελληνόγλωσσα, θα αναλυθούν, θα καταγραφούν και θα συζητηθούν με σκοπό να εξαχθεί συμπέρασμα για το εάν τελικά τα προβιοτικά επιδρούν θετικά στην αντιμετώπιση του κολοορθικού καρκίνου, τόσο όσον αφορά στην πρόληψη, όσο και στην αντιμετώπιση. Όντας ευρέως γνωστή η χρήση των προβιοτικών και η περιεκτικότητά τους σε ουσίες που βοηθούν την πέψη και σε όλη τη διαδικασία της διατροφικής διαδικασίας μελετάται επισταμένως ιδιαίτερα ακόμα περισσότερο τα τελευταία χρόνια εάν η συστηματική τους λήψη μπορεί να λειτουργήσει προληπτικά απέναντι στον κολοορθικό καρκίνο.

## **A' ΜΕΡΟΣ ΓΕΝΙΚΟ**

### **Κεφάλαιο 2<sup>ο</sup> Γενικά στοιχεία για τον καρκίνο**

#### **2.1 Ορισμός του καρκίνου**

Στην παρούσα ενότητα θα ερμηνεύσουμε την πάθηση του καρκίνου. Ειδικότερα κάθε κατηγορία κυττάρων αναπτύσσεται, ζει και διαιρείται με βάση ένα συγκεκριμένο χρονοδιάγραμμα. Η διαίρεση αυτή παρεκκλίνει από τον κανόνα όταν ο αμυντικός μηχανισμός του κυττάρου κινδυνεύει. Ο πρώτος που αναγνώρισε τον καρκίνο ως πάθηση και έδωσε σε αυτήν αυτό το όνομα ήταν ο Ιπποκράτης. Ειδικότερα σύγκρινε τον όγκο με την εικόνα του κάβουρα (καρκίνου) [2]. Οι περισσότεροι από αυτούς τους όγκους είναι συνήθως αβλαβείς και προκειμένου να γίνουν επικίνδυνοι θα πρέπει τα κύτταρα που τον αποτελούν να εισβάλλουν σε ιστούς και να μεταφερθούν σε άλλα μέρη του σώματος [6].

Η κυτταρική μεμβράνη και οι αυξητικοί παράγοντες που βρίσκονται μέσα σε αυτήν δίνουν την εντολή για τη διαίρεση των κυττάρων. Αυτή η διαδικασία δεν ήταν γνωστή πριν από 50 χρόνια όταν ξεκίνησαν οι θεραπείες κατά του καρκίνου με ραδιενεργά ισότοπα και αργότερα με χημειοθεραπευτικά μέσα. Τα πρώτα χρόνια η ιατρική επιστήμη θεώρησε ότι το πρόβλημα του καρκίνου βρίσκεται στον πυρήνα του κυττάρου, γεγονός που δεν ήταν ορθό. Αργότερα το πρόβλημα του καρκίνου εντοπίστηκε στις κυτταρικές μεμβράνες όπου βρίσκονται οι αυξητικοί παράγοντες, και έξω από αυτές [7].

#### **2.2 Παράγοντες ανάπτυξης του καρκίνου**

Πολλοί είναι οι παράγοντες που θεωρούνται υπαίτιοι για την εμφάνιση και την ανάπτυξη του καρκίνου. Οι παράγοντες αυτοί είναι αναγκαίο να προσδιοριστούν προκειμένου να μπορέσουν να αποφευχθούν ώστε να μειωθεί με αυτόν τον τρόπο και ο κίνδυνος του καρκίνου. Οι παράγοντες αυτοί είναι οι εξής [8]:

**1. Το οικογενειακό ιστορικό:** Το οικογενειακό ιστορικό και η λεγόμενη κληρονομικότητα είναι από τους σημαντικότερους παράγοντες ανάπτυξης του καρκίνου. Ωστόσο αυτό που απασχολεί τους γιατρούς είναι το γεγονός ότι ορισμένες μορφές καρκίνων έχουν την τάση να εμφανίζονται σε συγκεκριμένες ομάδες ατόμων. Στις καταστάσεις που υφίστανται αυξημένα περιστατικά καρκίνου πιθανότατα υφίσταται ορισμένο γενετικό υπόβαθρο. Επίσης θα πρέπει να ληφθεί υπ' όψη το γεγονός ότι τα μέλη μιας οικογένειας είναι δυνατόν να πάσχουν από καρκίνο επειδή υποβάλλονται στους ίδιους καρκινογόνους περιβαλλοντικούς παράγοντες.

Τα άτομα με ιστορικό σε μορφές καρκίνου όπως είναι του παχέος εντέρου, του μαστού, της

ωοθήκης, του προστάτη θα πρέπει να είναι ιδιαίτερα προσεκτικοί και να κάνουν τα τεστ ανίχνευσης που τους σύστηνει ο γιατρός τους. Διάφορες κλινικές παρατηρήσεις ενισχύουν την άποψη για την σημασία κληρονομικών παραγόντων στην αιτιολογία της νόσου. Έτσι α) οι εξ αίματος συγγενείς πασχόντων από καρκίνο του στομάχου έχουν σαφώς μεγαλύτερη πιθανότητα να παρουσιάσουν την νόσο, β) έχει βρεθεί σαφής σχέση μεταξύ του καρκίνου του στομάχου και της ομάδας αίματος Α.

**2. Η καθιστική ζωή:** Ειδικότερα θα λέγαμε ότι τα άτομα που ασκούνται τακτικά έχουν λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο του εντέρου και του μαστού. Συνεπώς η συχνή γυμναστική μπορούμε να πούμε ότι έχει προληπτική δράση ενάντια στον καρκίνο.

**3. Αλκοόλ:** Η υπερβολική κατανάλωση του αλκοόλ θεωρείται ότι είναι ένας ακόμα σημαντικός παράγοντας ανάπτυξης του καρκίνου.

**4. Μολύνσεις από ιούς και άλλους μικροβιακούς παράγοντες:** Πολλοί μικροβιακοί παράγοντες θεωρούνται υπαίτιοι για ορισμένους τύπους καρκίνων. Τέτοιοι μικροβιακοί παράγοντες είναι οι ιοί, τα βακτηρίδια και τα παράσιτα.

**5. Διατροφή:** Η σωστή διατροφή ενός ανθρώπου προασπίζει την υγεία του και ενισχύει τα αντισώματα του απέναντι στις αρρώστιες. Συνεπώς οι αποφάσεις που λαμβάνουμε όταν τρώμε, καθορίζουν ουσιαστικά τις πιθανότητές μας να προσβληθούμε από καρκίνο. Η διατροφή των ανθρώπων παίζει σημαντικό ρόλο για την σωστή υγεία. Για παράδειγμα τα επεξεργασμένα τρόφιμα περιέχουν χημικές ουσίες οι οποίες είναι επικίνδυνες για τον οργανισμό. Επίσης η διατροφή που είναι πλούσια σε κορεσμένα λίπη ζωικής προέλευσης έχει άμεση σχέση με την πρόκληση καρκίνων όπως αυτόν του παχέος εντέρου.

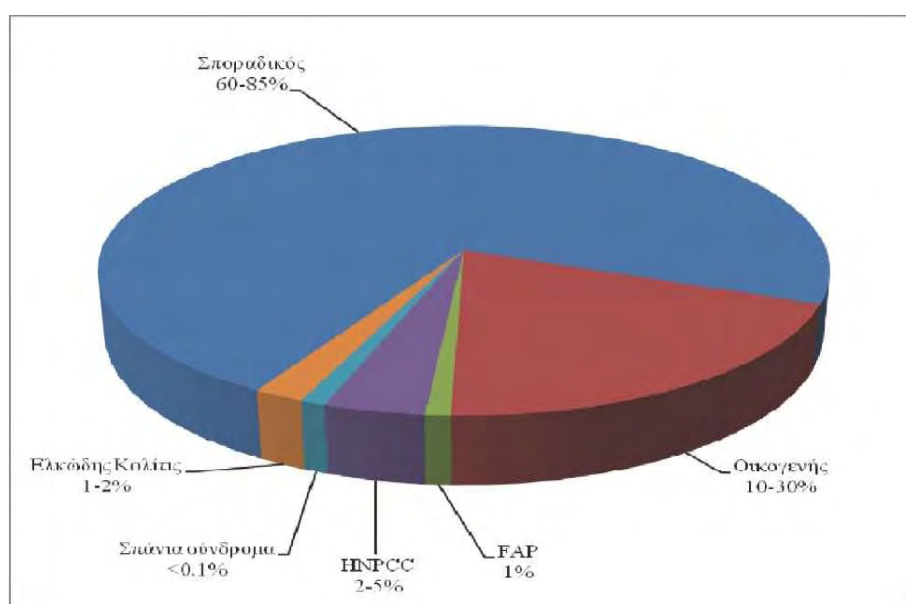
**6. Περιβαλλοντικοί παράγοντες:** Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες ευθύνονται επίσης για την πρόκληση διαφόρων μορφών καρκίνου. Η μεγάλη διαφορά της συχνότητας της νόσου μεταξύ των διαφόρων χωρών αποτελεί ισχυρή ένδειξη για άμεση επίδραση του περιβάλλοντος.

### 2.3 Καρκίνος και ποιότητα ζωής

Πολλοί χρόνιαι καρκινοπαθείς ζουν κανονική ζωή χωρίς υπολείμματα από την νόσο τους. Το πρόβλημα είναι ότι πολλοί νομίζουν ότι η διάγνωση του καρκίνου αποτελεί και τον προάγγελο του τέλους. Πολλοί επίσης πιστεύουν ότι εφόσον η ίαση δεν είναι εφικτή, δεν υφίσταται λόγος να υποστούν καμία θεραπευτική αγωγή. Αυτές οι απόψεις είναι λανθασμένες, διότι, όπως είπαμε, η πρόοδος της επιστήμης έχει καταστήσει αρκετούς τύπους καρκίνου θεραπεύσιμους και γιατί πραγματικά η θετική ψυχολογία και η καλή ποιότητα ζωής αποτελούν επίσης θεραπεία. Προκειμένου να κερδηθεί η ευκαιρία της πλήρους αποθεραπείας ή κάποιας επιτυχούς αντιμετώπισης είναι ν' αρχίσει η θεραπεία το συντομότερο δυνατό μετά τη διάγνωση. [9,10]

### Κεφάλαιο 3<sup>ο</sup> Αιτιοπαθογένεια του κολοορθικού καρκίνου

Οι αιτίες του κολοορθικού καρκίνου παραμένουν άγνωστες. Πιστεύεται ότι η εμφάνισή του περιλαμβάνει γενετικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες. Οι γενετικοί παράγοντες είναι δυνατόν να καθορίσουν ποια άτομα ενδέχεται να αναπτύξουν την ασθένεια, ενώ οι διατροφικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες είναι δυνατόν να καθορίσουν ποιο από τα παραπάνω άτομα με υψηλό κίνδυνο τελικά θα αναπτύξει καρκίνο [11]. Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι μια ασθένεια (60-85% των περιπτώσεων), με οικογενειακή κληρονομικότητα που παρατηρείται στο 10-30% των περιπτώσεων, ενώ διάφορα γενετικά σύνδρομα ευθύνονται για λιγότερο από το 5% όλων των περιπτώσεων. (Σχήμα 3.1)



Σχήμα 3.1. Σχετική συχνότητα μορφών κολοορθικού καρκίνου.

Πηγή: Mur, et al., 2016

Η σποραδική μορφή της νόσου χαρακτηρίζεται από την απουσία οικογενειακής κληρονομικότητας και προσβάλλει συνήθως ηλικιωμένους ασθενείς (60 έως 80 ετών). Οι κληρονομικές μορφές της νόσου χαρακτηρίζονται από θετική οικογενειακή κληρονομικότητα, νόσηση σε νεαρή ηλικία, όπως επίσης και από την παρουσία άλλων όγκων και συγγενών ανωμαλιών.

Τέλος, ο όρος "οικογενής" καρκίνος του παχέος εντέρου είναι σχετικά νέος και αναφέρεται στην αυξημένη πιθανότητα εμφάνισης προσβολών στους άμεσους συγγενείς του πρωτοπαθούς καρκίνου του παχέος εντέρου, ειδικά εάν είναι νεότεροι (ηλικίας κάτω των 50 ετών). Ο κίνδυνος είναι ακόμη μεγαλύτερος καθώς ο αριθμός των μελών της οικογένειας που έχουν αρρωστήσει έχει αυξηθεί. [12]

### 3.1 Η μοριακή βάση της καρκινογένεσης στο παχύ έντερο

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι προϊόν της συνδυασμένης και διαδοχικής επίδρασης γενετικών συμβαμάτων, τα οποία μετατρέπουν αρχικά τον φυσιολογικό βλεννογόνο σε δυσπλαστικές και στη συνέχεια νεοπλασματικές και με την πάροδο του χρόνου, σε καρκίνους. Τα αναπτυξιακά πρότυπα του εν λόγω καρκίνου επιτρέπουν την ταξινόμηση των περιπτώσεων σε εκείνα που ανήκουν στην κληρονομική μη πολυπαθητική κατηγορία, εκείνα με οικογενή πολυποδίαση και σποραδικό καρκίνο, όπου το υπόστρωμα καταστολής όγκου, ως αποτέλεσμα της συσσώρευσης γενετικών σφαλμάτων, βρίσκεται υπό διερεύνηση.

Η καρκινογένεση είναι δυνατόν να οφείλεται σε γονιδιακές διαταραχές που σχετίζονται με τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των κυττάρων, τη διαφοροποίηση και τον κυτταρικό θάνατο. Οι γονιδιακές μεταλλάξεις είναι δυνατόν να κληρονομηθούν ή να αποκτηθούν. Σύμφωνα με το μοντέλο Fearon και Vogelstein, απαιτούνται μεταλλάξεις βασικού γενετικού υλικού ή σωματικές μεταλλάξεις για κακοήγη μετασχηματισμό. Έχει βρεθεί ότι η συσσώρευση πολλαπλών γενετικών μεταλλάξεων, αντί της αλληλουχίας τους, είναι αυτή που τελικά καθορίζει τη βιολογική συμπεριφορά του όγκου.

Τρεις κατηγορίες γονιδίων έχουν συσχετιστεί με την παθογένεση του καρκίνου: πρωτο-ογκογονίδια, γονίδια καταστολής των ογκογονιδίων και γονίδια που διατηρούν την ακεραιότητα του γονιδιώματος. Αυτά τα γονίδια είναι δυνατόν να δράσουν σε διάφορα στάδια κυτταρικής διαίρεσης [13].

Πίνακας 1. Μεταλλάξεις γονιδίων εμπλεκόμενων στην ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Τύπος Μετάλλαξης	Εμπλεκόμενα Γονίδια	Τύπος νόσου
Γενετικός	APC* MMR**	Οικογενής Αδενωματώδης Πολυποδίαση HNPCC*** (Σύνδρομο Lynch)
Σωματικός	Ογκογονίδια myc ras src erbB2 Ογκοκατασταλτικά p53 DCC APC Γονίδια MMR hMSH2 hMLH1 hPMS1 hPMS2 hMSH6 hMSH3	Σποραδικός
<p>*APC: Γονίδιο Αδενωματώδους Πολυποδιάσεως Παχέος Εντέρου **MMR: Γονίδια επιδιορθώσεως του DNA</p> <p>***HNPCC: Κληρονομούμενος Μη Πολυποδιαστικός Κολοορθικός Καρκίνος</p>		

Πηγή: Chen, etal., 2017

### 3.2 Διαστρωμάτωση του κινδύνου για την ανάπτυξη κολοορθικού καρκίνου

**Οι ομάδες με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης κολοορθικού καρκίνου είναι οι εξής:**

- Άτομα άνω των 50 ετών και των δύο φύλων. Ο κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου αυξάνεται μετά την ηλικία των 40 ετών, ειδικά μεταξύ των 50-55 ετών και διπλασιάζεται κάθε 10 χρόνια . Είναι ενδεικτικό ότι το 90% των νέων περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου εμφανίζεται μετά την ηλικία των 50 ετών.
- Άτομα με αδενωματώδεις πολύποδες. Η σχέση μεταξύ καρκίνου και αδενώματος είναι αναμφισβήτητη. Ενδεικτικοί παράγοντες για τη σχέση αυτή είναι η ίδια καμπύλη κατανομής ηλικίας, ο παρόμοιος τοπογραφικός εντοπισμός στο παχύ έντερο και η παγκόσμια ανάπτυξη του καρκίνου στους οικογενείς αδενωματικούς πολύποδες.

Η πιθανότητα να μολυνθεί ένα αδένωμα σχετίζεται άμεσα με το μέγεθος, τον τύπο και τον βαθμό δυσπλασίας του [14].

- Άτομα με οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου ή αδενωματωδών πολύποδων. Οι άνθρωποι αυτής της κατηγορίας αναπτύσσουν περίπου το 15-20% των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου. Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος σε εκείνους των οποίων οι συγγενείς ανέπτυξαν καρκίνο του παχέος εντέρου σε μικρότερη ηλικία (κάτω των 50 ετών). Άτομα με φλεγμονώδη νόσο του εντέρου (Ελκώδης κολίτιδα, νόσο του Crohn).
- Άτομα με φόρο κληρονομιάς. Αυτή η κατηγορία περιλαμβάνει: α) Άτομα με σύνδρομο πολλαπλών διαδρομών που κληρονομούνται με αυτοσωμικό κυρίαρχο χαρακτήρα.[15]:
  - Οικογενείς πολυπολοίμωξη ενηλίκων (FAP): Αντιπροσωπεύει το 1% των νεοδιαγνωσθεισών περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου. Αυτό οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο αδενωματώδους πολυπόσεως ( APC) που βρίσκεται στο χρωμόσωμα 5q21-q22. Χωρίς χειρουργική επέμβαση η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου είναι σχεδόν 100% κατά τη διάρκεια της ζωής.
  - Σύνδρομο Gardner.
  - σύνδρομο Turcot.
  - σύνδρομοPeutz-Jehes.
  - Άτομα με μη-πολυλειτουργικό κληρονομικό καρκίνο του παχέος εντέρου (σύνδρομο HNPCC ή Lynch I και II).

Ακολουθεί η διαστρωμάτωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του παχέος εντέρου:

- ✚ Ομάδα χαμηλού κινδύνου
  - Άτομα <50 ετών
- ✚ Ομάδα μέσου κινδύνου
  - Άνθρωποι > 50 ετών χωρίς γαστρεντερικά συμπτώματα
- ✚ Ομάδα αυξημένων κινδύνων
  - Άτομα με οικογενειακό ιστορικό πολύποδων ή καρκίνου του παχέος εντέρου
  - Άτομα με νόσο Crohn
- ✚ Ομάδα υψηλού κινδύνου
  - Άτομα με σκλήρυνση κατά πλάκας (FAP)
  - Άτομα με κληρονομικό μη πολυδύναμο καρκίνο του παχέος εντέρου (HNPCC)
  - Άτομα με ελκώδη κολίτιδα



### 3.3 Διατροφή και κολοορθικός καρκίνος

Πιστεύεται ότι 50-80% των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου οφείλονται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες, οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στις διατροφικές συνήθειες. Η επιβλαβής επίδραση του περιβάλλοντος δεν είναι σίγουρα το αποτέλεσμα μιας σύντομης χρονικής περιόδου, όμως απαιτεί συνεχή έκθεση πολλών παραγόντων για μεγάλο χρονικό διάστημα, συνήθως πολλά χρόνια [16].

Η χλωρίδα των παχέος εντέρου (1012 μικροοργανισμοί / ml κοπριάς) παράγει ένζυμα που ενεργοποιούν καρκινογόνα παράγωγα, με αποτέλεσμα την παραγωγή ορισμένων ουσιών που έχουν μεταλλαξιογόνους παράγοντες. Η παραγωγή τους διεγείρεται από χολικά οξέα και από την αναερόβια επώαση των κοπράνων κατά τη διάρκεια του τηγανίσματος, κυρίως από τρόφιμα ή ψησίματα σε σχάρες άνθρακα. Η ποσότητα των καρκινογόνων αυξάνεται με το μεγαλύτερο χρόνο τηγανίσματος, την υψηλότερη θερμοκρασία και την αυξημένη περιεκτικότητα σε λίπος.

Οι διεθνείς μελέτες έχουν δείξει μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της υψηλής κατανάλωσης κόκκινου κρέατος και της θνησιμότητας από τον καρκίνο του παχέος εντέρου λόγω της χρήσης νιτρικών .

Οι περισσότερες μελέτες που εξετάζουν τη σχέση κατανάλωσης ψαριών με καρκίνο του παχέος εντέρου έχουν γενικά δείξει μειωμένο κίνδυνο με αυξημένη πρόσληψη.

Τα θρεπτικά συστατικά φρούτων και λαχανικών, τα οποία έχουν συστηματικά διερευνηθεί για τα ευεργετικά τους αποτελέσματα, είναι φυτικές ίνες. Συγκεκριμένα, οι ίνες αυξάνουν τον όγκο των κοπράνων και μειώνουν τον χρόνο διέλευσης των καρκινογόνων ενώ μεταφέρονται μέσω του γαστρεντερικού σωλήνα.

Οι πρόσφατες προοπτικές μελέτες έχουν τεκμηριώσει τη σχέση μειωμένης πρόσληψης φιλικού οξέος (φολικό οξύ, βιταμίνη B9) με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ το ασβέστιο είναι δυνατόν να χρησιμεύσει ως ασπίδα για τον καρκίνο [17].

Τα λειτουργικά τρόφιμα (προβιοτικά, προβιοτικά, συμβιωτικά) είναι δυνατόν να μην διαδραματίσουν κάποιο ρόλο στην πρόληψη του κολοορθικού καρκίνου, όμως πρόκειται για πρόταση που χρειάζεται περαιτέρω διερεύνηση.

### 3.4 Άσκηση - Παχυσαρκία και κολοορθικός καρκίνος

Οι περισσότερες κλινικές και επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει συσχέτιση μεταξύ της

αυξημένης σωματικής δραστηριότητας και του μειωμένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου. Η διατήρηση μέτριας φυσικής δραστηριότητας αυξάνει τον ρυθμό μεταβολισμού, καθώς και τη μέγιστη πρόσληψη οξυγόνου. Επιπλέον, η σωματική δραστηριότητα αυξάνει την κινητικότητα του εντέρου, μειώνοντας έτσι τον χρόνο διέλευσης του κοπράνου, μειώνοντας έτσι τον χρόνο του εντερικού επιθηλίου να είναι καρκινογόνος ή μεταλλαξιογόνος.

Οι περισσότερες προοπτικές συγκριτικές μελέτες έχουν δείξει αυξημένο κίνδυνο με αυξημένο σωματικό βάρος. Η επανεξέταση των δεδομένων τους έδειξε αυξημένο κίνδυνο κατά 15% για κάθε 5 kg / m<sup>2</sup>. [18].

#### *3.4.1 Κάπνισμα-αλκοόλ και κολοορθικός καρκίνος*

Μια μετα-ανάλυση 21 μελετών που διεξήχθησαν σε διάφορες χώρες τις τελευταίες δύο δεκαετίες έδειξε μια ισχυρή συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος (ειδικά των τσιγάρων) και του καρκίνου του παχέος εντέρου. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι οι βαριές καπνιστές έχουν 2-3 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης μακροχρόνιων αδενωμάτων του παχέος εντέρου, με υψηλό ρυθμό ανάπτυξης καρκίνου βραχυπρόθεσμα.

Από τις προοπτικές συγκριτικές μελέτες που εξετάζουν τη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης οινοπνευματωδών ποτών και του κινδύνου καρκίνου του παχέος εντέρου, σχεδόν όλες (24) έδειξαν αύξηση του κινδύνου με αύξηση της κατανάλωσης.

#### *3.4.2 Ιστορικό χειρουργικών επεμβάσεων και κολοορθικός καρκίνος*

Η σχέση μεταξύ προηγούμενων χειρουργικών επεμβάσεων και η ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου έχει επίσης διερευνηθεί. Φαίνεται να υφίσταται αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης κολοορθικού καρκίνου μετά από πολλά χρόνια (> 10 έτη) σε ηλικιωμένες γυναίκες που έχουν υποβληθεί σε χολοκυστεκτομή.

Η σχέση μεταξύ της λοίμωξης του ουροποιητικού συστήματος και της ανάπτυξης του καρκίνου του παχέος εντέρου στο σημείο της εμφύτευσης των ούρων είναι γνωστή (100-550 φορές πιο συχνή από ό, τι στο γενικό πληθυσμό). Τέλος, πρέπει να σημειωθεί ότι υφίσταται αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου στον ορθό των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα που υποβάλλονται σε συλλεκτομία και αναστόμωση ειλεού με νεολιθικό σχηματισμό [19].

#### *3.4.3 Φάρμακα και κολοορθικός καρκίνος*

Τα τελευταία χρόνια, ο όρος χημειοπροφύλαξη έχει εισαχθεί για την πρωταρχική πρόληψη του καρκίνου, αναφερόμενος στη χρήση φυσικών ή συνθετικών παραγόντων για την αντιστροφή, την καταστολή ή την πρόληψη της εμφάνισης ή επανεμφάνισης του καρκίνου. Το ασβέστιο και οι

αντιοξειδωτικές βιταμίνες Α ή βήτα-καροτένιο, οι βιταμίνες C, D και E έχουν χρησιμοποιηθεί χωρίς να αποδεικνύεται η αποτελεσματικότητά τους στην πρόληψη του καρκίνου.

#### *3.4.4 Ορμονική θεραπεία υποκατάστασης και κολοορθικός καρκίνος*

Οι γυναίκες με θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης έχουν μικρότερο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του παχέος εντέρου, ο οποίος μειώνεται περαιτέρω με την αύξηση των χρόνων χορήγησης και ο κίνδυνος είναι ίσος με εκείνον των γυναικών που δεν λαμβάνουν θεραπεία εντός τριών ετών μετά τη διακοπή της θεραπείας. Ωστόσο, η θεραπεία υποκατάστασης ορμονών αυξάνει τόσο τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, του πνεύμονα και της μήτρας, όσο και τον κίνδυνο για καρδιαγγειακές παθήσεις. Επομένως δεν συνιστάται για την πρόληψη του κολοορθικού καρκίνου [20].

#### *3.4.5 Πρόληψη του κολοορθικού καρκίνου*

Όσον αφορά την πρόληψη του καρκίνου, θα πρέπει να υπερισχύει η προτίμηση ψαριών, λαχανικών, φρούτων και πουλερικών απέναντι στο χοιρινό και στο βόειο κρέας. Αποφύγετε τα μεταποιημένα κρέατα (καπνιστό ζαμπόν, μπέικον, βραστό ήπαρ, λουκάνικα). Αποφυγή υπερβολικών θερμίδων και παχυσαρκίας και διατήρηση ενός υγιούς σωματικού βάρους.

Αποφυγή στο κάπνισμα. Αύξηση της μυϊκής δραστηριότητας και καθημερινή σωματική δραστηριότητα. Συνιστάται τουλάχιστον 30 λεπτά ημερησίως μέτριας έντασης σωματική δραστηριότητα με τελικό στόχο 60 λεπτά ημερησίως μέτριας έντασης ή 30 λεπτά καθημερινής έντονης σωματικής δραστηριότητας.

Κατανάλωση πολλών υγρών (νερό, χυμοί φρούτων και λαχανικών, τσάι) [20].

### **3.5 Συμπτωματολογία**

Το αδενοκαρκίνωμα του παχέος εντέρου έχει έναν μέσο χρόνο διπλασιασμού 130 ημερών, υποδεικνύοντας τουλάχιστον 5 χρόνια και συχνά 10-15 χρόνια σιωπηλής ανάπτυξης πριν ο καρκίνος φθάσει σε μέγεθος ικανό να προκαλέσει συμπτώματα.

Κατά τη διάρκεια της ασυμπτωματικής φάσης, η διάγνωση εξαρτάται από τις εξετάσεις ρουτίνας. Τα συμπτώματα σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου εξαρτώνται από την ανατομική θέση της βλάβης, τον τύπο και την έκτασή της, καθώς και τις επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της διάτρησης, της απόφραξης και της αιμορραγίας. Σημαντικά συμβάντα όπως η καχεξία είναι ενδείξεις

για προχωρημένη νόσο. Εκτιμάται ότι η μέση καθυστέρηση μεταξύ της έναρξης των συμπτωμάτων και της οριστικής θεραπείας είναι 7-9 μήνες, γεγονός που αποτελεί ευθύνη τόσο των ασθενών όσο και των γιατρών.

Το δεξιό κόλον (καμπύλη τυφλού ανιόντος-δεξιού κολικού) έχει μεγαλύτερη διάμετρο αυλού, ένα παρακείμενο τοίχωμα και το περιεχόμενο κοπράνων είναι λεπτό. Λόγω αυτών των χαρακτηριστικών, το δεξιό καρκίνωμα είναι δυνατόν να έχει ήδη γίνει μεγάλο πριν να διαγνωσθεί.

Οι ασθενείς συχνά επισκέπτονται το γιατρό για εύκολη κόπωση και αδυναμία λόγω σοβαρής αναιμίας. Η ανεξήγητη υποκυτταρική μικροκυτταρική αναιμία θα πρέπει πάντα να αυξάνει την υποψία καρκίνου του κόλου ανιόντος. Το αίμα είναι δυνατόν να μην είναι μακροσκοπικά ορατό στο μικροσκόπιο όμως είναι δυνατόν να ανιχνευθεί.

Οι ασθενείς είναι δυνατόν να διαμαρτύρονται για απεριόριστη δυσφορία της δεξιάς κοιλίας, η οποία συχνά είναι μετεγχειρητική και είναι δυνατόν να αποδοθεί λανθασμένα στη χοληδόχο κύστη ή στο στομάχι. Οι αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου δεν είναι χαρακτηριστικές του κολοορθικού καρκίνου και η απόφραξη είναι ασυνήθιστη. Σε περίπου 10% των περιπτώσεων, το πρώτο σημάδι της νόσου είναι η ανακάλυψη της μάζας από τον ίδιο τον ασθενή ή τον ιατρό.

Το αριστερό παχύ έντερο (εγκάρσια αριστερά colic-cation-sigmoid) έχει μικρότερο αυλό από το δεξί και το σκαμνί είναι ημιστερεό. Οι αριστεροί όγκοι του κόλου είναι δυνατόν να παρεμποδίσουν σταδιακά τον αυλό προκαλώντας αλλαγές στις συνήθειες του εντέρου με εναλλασσόμενη δυσκοιλιότητα και αυξημένη συχνότητα κόπρανα (μη ρεαλιστική υδαρής διάρροια).

Μερικές φορές η αρχική κλινική εικόνα είναι μερική ή πλήρη απόφραξη. Η αιμορραγία είναι κοινή όμως σπάνια μαζική. Τα κόπρανα είναι δυνατόν να είναι ίσια ή αναμειγμένα με έντονο κόκκινο ή σκοτεινό αίμα και βλέννα και συχνά απομακρύνονται με μικρούς θρόμβους αίματος [19].

Στον καρκίνο του ορθού, το πιο συνηθισμένο σύμπτωμα είναι η εξάλειψη του έντονου ερυθρού αίματος με εντερική εκκένωση (αιματοποίηση). Η αιμορραγία είναι συνήθως επίμονη και είναι δυνατόν να είναι ήπια ή σπάνια άφθονη. Το αίμα μπορεί ή δεν είναι δυνατόν να αναμιχθεί με κόπρανα ή βλέννα. Οι προβλέψεις κάθε πρωκτικής προέλευσης χρώματος και του τύπου της αιμορραγίας είναι αναξιόπιστες. Όταν εμφανίζεται αιμορραγία από το ορθό σε μεσήλικες ή μεγαλύτερα άτομα, ακόμη και με την παρουσία αιμορροΐδων, ο καρκίνος πρέπει να αποκλειστεί.

### 3.6 Εξάπλωση

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου εξαπλώνεται με τους εξής τρόπους:  
Άμεση επέκταση: Το καρκίνωμα αναπτύσσεται στην κυκλοφορία και είναι δυνατόν να έχει περιβάλλει πλήρως τον αυλό πριν γίνει διάγνωση.

Αιματολογική μετάσταση: Ο όγκος είναι δυνατόν να διεισδύσει στις φλέβες του παχέος εντέρου και να μεταφερθεί μέσω της πυλαίας φλέβας στο ήπαρ όπου σχηματίζει τις μεταστάσεις του ήπατος. Ο καρκίνος του ορθού εξαπλώνεται μέσω των κλάδων των φλεβών [21].

Μετάσταση λεμφαδένων: Αυτή είναι η πιο κοινή μορφή επέκτασης του όγκου. Ο ορθικός καρκίνος ακτινοβολείται κατά μήκος των λεμφαδένων στα τοιχώματα της πυέλου όπου είναι δυνατόν να φιλτραριστούν οι λεμφαδένες του θυρεοειδούς. Το μέγεθος της βλάβης έχει μικρή συσχέτιση με το βαθμό εμπλοκής των λεμφαδένων.

Αντιπαρατερική μετάσταση: Η εμφύτευση είναι δυνατόν να εμφανιστεί όταν ο όγκος έχει επεκταθεί μέσω του ορογόνου και τα καρκινικά κύτταρα εισέρχονται στην περιτοναϊκή κοιλότητα παράγοντας τοπικά εμφυτεύματα ή γενικευμένο κοιλιακό καρκίνωμα, π.χ. όγκο Blumer, κατεψυγμένη λεκάνη [22].

Ενδοαγγειακή μετάσταση: Τα κακοήθη κύτταρα ξεφλουδίζονται από την επιφάνεια του όγκου και παρασύρονται κατά μήκος της ροής των κοπράνων. Εμφανίζεται σπάνια εμφύτευση σε πιο απομακρυσμένη περιοχή άθικτου βλεννογόνου. Οι επιπλοκές του καρκίνου παχέος εντέρου είναι οι ακόλουθες: α) Εντερική απόφραξη, β) Αιμορραγία, γ) Διάτρηση, δ) Φλεγμονή, ε) Δημιουργία συριγγίων: γαστροκολικά, κυστεοορθικά ή ορθοκολικά, στ) Ασκίτης.

## **Κεφάλαιο 4<sup>ο</sup> Προβιοτικά- πρεβιοτικά και η υγεία στο εντερικό σύστημα**

### **4.1 Ορίζοντας την έννοια προβιοτικά και πρεβιοτικά**

Στην σημερινή εποχή, οι καταναλωτές αντιλαμβάνονται όλο και περισσότερο την ανάγκη διατήρησης της υγείας τους μέσω της διατροφής και του ρόλου της εντερικής χλωρίδας στην υγεία και τις ασθένειες. Η μικροβιακή χλωρίδα περιέχει περισσότερα από 500 είδη βακτηρίων και επιπλέον αποτελεί το 95% του συνολικού αριθμού των κυττάρων στο ανθρώπινο σώμα. Συμβάλλει σημαντικά στην αντίσταση του ξενιστή στις μολυσματικές ασθένειες. Επίσης, οι αλλαγές στη σύνθεση της μικροβιακής χλωρίδας συχνά συγχέονται με την ασθένεια και μπορεί σε ορισμένες περιπτώσεις να είναι η αιτία της νόσου [23].

Αυτός είναι ο λόγος για τον οποίο η επιστημονική έρευνα επικεντρώνεται στους ρόλους της διατροφής, του στρες, της περιορισμένης σωματικής δραστηριότητας, των περιβαλλοντικών παραγόντων και των σύγχρονων ιατρικών πρακτικών (π.χ. χρήση αντιβιοτικών ή χειρουργικών επεμβάσεων) στην ανθρώπινη υγεία. Συγκεκριμένα, η αύξηση του πληθυσμού ηλικιωμένων αυξάνει την πιθανότητα εμφάνισης ασθένειας, που μπορεί να προκληθεί από ανεπαρκή ή διαταραγμένη μικροβιακή χλωρίδα, όπως λοιμώξεις του γαστρεντερικού σωλήνα, δυσκοιλιότητα, σύνδρομο ευερέθιστου εντέρου, φλεγμονώδη εντερίτιδα, θεραπεία διάρροιας με αντιβιοτικά, μικροβιακή υπερπλασία του εντέρου, καρδιαγγειακή νόσο και σίγουρα καρκίνο (π.χ. καρκίνο του παχέος εντέρου).

Επιπλέον, η αυξανόμενη ανάπτυξη των σύγχρονων ασθενειών, όπως τα νεοπλάσματα, η υπέρταση και η λοίμωξη από τον ιό HIV, έχει ακόμη μεγαλύτερο ενδιαφέρον. Σοβαρό ενδιαφέρον έχει επίσης εκφραστεί ως ένα βαθμό μικροβιακής αντοχής σε ένα ευρύ φάσμα συνταγογραφούμενων φαρμάκων και σε αντιβιοτικά που έχουν καταστρατηγηθεί. Σε πλήρη διαφωνία με αυτές τις ιδέες, ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ) πρότεινε πρόσφατα την εφαρμογή εναλλακτικών στρατηγικών για τον έλεγχο των ασθενειών. Η αξιοποίηση του δυναμικού προβιοτικών μικροοργανισμών με προληπτικές και θεραπευτικές ιδιότητες είναι πολλά υποσχόμενη [24].

### **4.2 Ιστορία της καθορισμένης έννοιας των προβιοτικών**

Ένας ευεργετικός συνδυασμός μικροοργανισμών με το ανθρώπινο σώμα ανακαλύφθηκε πρόσφατα από τον Doberlein το 1892. Βρήκε ότι τα βακτηρίδια του κόλπου παράγουν γαλακτικό οξύ από τα σάκχαρα και αναστέλλουν την ανάπτυξη παθογόνων βακτηρίων. Τέτοια βακτήρια βρέθηκαν επίσης σε συνδυασμό με ζυμωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα και δοκιμάστηκαν για τις ευεργετικές ιδιότητές τους από την Metchnikoff έως το 1908. Το 1900, ο Mogo απομόνωσε ένα βακτήριο γαλακτικού οξέος (LAB), το *Lactobacillus acidophilus* (πρωτονωμάκιλος Β) από τα περιττώματα των βρεφών.

Το *Lactobacillus acidophilus* βρίσκεται πράγματι στο γαστρεντερικό σωλήνα ανθρώπων και ζώων, καθώς και σε βρέφη που λαμβάνουν πολύ γάλα, λακτόζη ή δεξτράνη. Το 1901 ο Beijerinck (1901), πρώιμα ασχολούμενος με την ταξινομική έρευνα στο LAB, και τον ίδιο χρόνο, ο Cahn μελέτησε την οικολογία της εντερικής οδού από τα περιττώματα των βρεφών. Το 1908, στο έργο του με τίτλο "Ο Πρόλογος της Ζωής", ο Metchnikoff υπονοούσε ότι το LAB βρέθηκε στο βουλγαρικό γιαούρτι, οπότε ονόμασε το βουλγαρικό μπακίλλιο και το μονοπάτι *Bacillus Bulgaricus*, γνωστό ως *Lactobacillus Bulgaricus*. Τώρα ονομάζεται *L. Debrueckii* subsp *Bulgaricus*, ο οποίος είναι υπεύθυνος για την αποδυνάμωση του εντερικού σωλήνα και τη γήρανση.

Επιπλέον, ο Metchnikoff επεσήμανε για πρώτη φορά τη σημασία των γαλακτοβακίλλων στην ανθρώπινη υγεία και τη μακροζωία. Ωστόσο, θεώρησε ότι τα εντεροβακτηρίδια συνολικά είναι πιο επιβλαβή για την ανθρώπινη υγεία και διαπίστωσαν ότι τα επιθυμητά αποτελέσματα είναι δυνατόν να αναμένονται μόνο από την υποκατάσταση των ζυμών γιαουρτιού. Σε αυτό το σημείο ο Metchnikoff προήγαγε LAB και τον κύριο μεταβολίτη ζύμωσης σακχάρων, π.χ. γαλακτικό οξύ. Γύρω στο 1906, ο Cohendy χορήγησε γάλα επικαλυμμένο με βουλγαρικό βάκιλο σε ανθρώπους που εκθέτουν ζύμωση ή σημηματογόνου ζύμωσης σε μεικτή διατροφή και παρατηρήθηκε μείωση της σηψαιμίας [25].

Το 1906, ο Tissier ανέφερε τα κλινικά ευεργετικά αποτελέσματα της ρύθμισης της μικροβιακής χλωρίδας σε παιδιά με εντερικές λοιμώξεις αντικαθιστώντας τα παθογόνα βακτηρίδια με *bifidobacteria* (Εικόνες 4.1, 4.2) Επιπλέον, στις αρχές της δεκαετίας του 1920, ο Rettger και ο Chaphin ανακάλυψαν ότι το γάλα με *L.acidophilus* είχε θεραπευτικά αποτελέσματα.



Εικ. 4.1 *Bifidobacterium bifidum*

Πηγή: Pandey, et al., 2015



Εικ. 4.2 Κύτταρα Bifidobacterium στο παχύ έντερο.

Πηγή: Uyeno, etal., 2015

Τελικά, το 1930, ο Shirota ήταν ο πρώτος που καλλιέργησε ένα στέλεχος ευεργετικών εντεροβακτηρίων, ικανό να φθάσει στα έντερα εν ζωή χωρίς να υποστεί βλάβη στο πεπτικό σύστημα. Αρχικά ονομάστηκε *L. acidophilus shirota* και αργότερα μετονομάστηκε σε *Lactobacillus casei Shirota* [26].

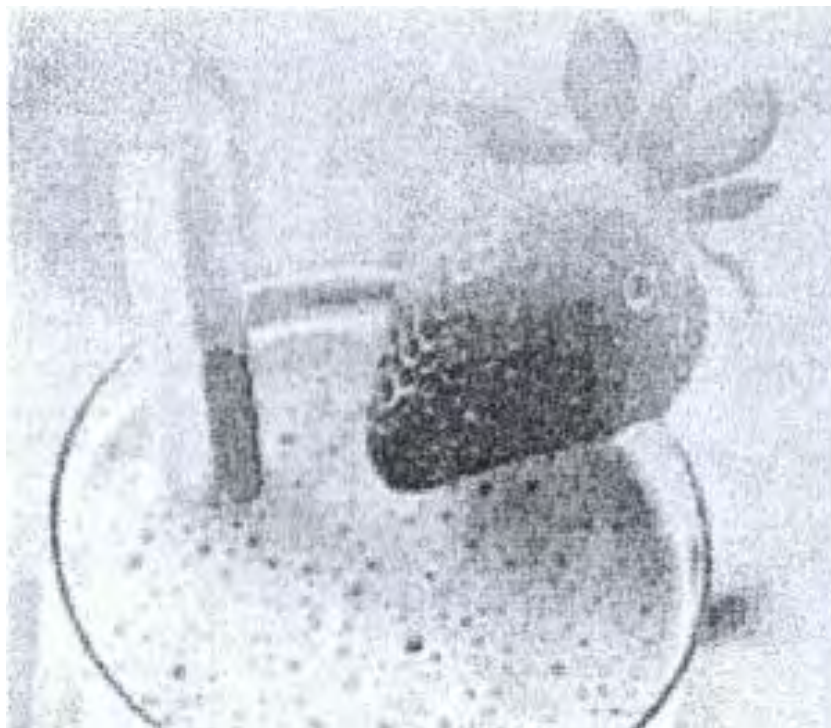
Μόλις πέντε χρόνια αργότερα, εφευρέθηκε ένα προβιοτικό ποτό (Εικόνες 4.3, 4.4) που περιείχε αυτόν τον πληθυσμό που ονομάζεται Yakult. Λόγω αυτού και άλλων επιστημόνων που συμμετείχαν σε πειράματα καθώς και κλινικών, τα κριτήρια για την επιστημονική επιλογή για προβιοτικά τέθηκαν στη δεκαετία του 1950, αν και η ιδέα, δεν είχε τεθεί εκείνη τη στιγμή. Η λέξη προβιοτικό, προέρχεται από την ελληνική λέξη pro + life (για τη ζωή) και έχει χρησιμοποιηθεί με πολλούς διαφορετικούς τρόπους τις τελευταίες δεκαετίες. Αυτή η έννοια χρησιμοποιήθηκε αρχικά προκειμένου να περιγράψει ενώσεις που παράγονται από ένα πρωτόζωο που διεγείρει την ανάπτυξη ενός άλλου [26].





Εικ. 4.3 Προβιοτικά ροφήματα

Πηγή: Uyeno, etal., 2015



Εικόνα 4.4 Προβιοτικό ρόφημα

Πηγή: Uyeno, etal., 2015

Στις αρχές της δεκαετίας του 1970, ο Xerxes, βελτίωσε τον όρο προκειμένου να συμπεριλάβει δείγματα ιστών που προκάλεσαν την ανάπτυξη μικροβίων. Η έννοια του προβιοτικού χρησιμοποιήθηκε αρχικά από τον Pratiier σε αυτό το περιεχόμενο (1974) προκειμένου να περιγράψει τροφοδοσίες, οι οποίες είχαν θετική επίδραση στον ξενιστή, συμβάλλοντας έτσι στην ισορροπία της εντερικής μικροβιακής χλωρίδας [24].

Ως εκ τούτου, η λέξη προβιοτικό χρησιμοποιήθηκε για οργανισμούς και ουσίες που συμβάλλουν στην ισορροπία της μικροβιακής χλωρίδας. Ο Fuller (1989-1992) άλλαξε την αρχική ιδέα των προβιοτικών προκειμένου να υπογραμμίσει τη σημασία των ζωντανών κυττάρων ως βασικό συστατικό ενός αποτελεσματικού προβιοτικού και ως εκ τούτου ορίστηκε ως προβιοτικό ως ζωντανό συμπλήρωμα μικροβιακής τροφής που επηρεάζει αποτελεσματικά το ζώο-ξενιστή βελτιώνοντας την εντερική μικροβιακή ισορροπία. Αυτή η διαφορετική εκδοχή της έννοιας υπογράμμισε την ανάγκη να συντίθεται το συμπλήρωμα από ζωντανούς μικροοργανισμούς και από μη αντιβιοτικά, χωρίς να επιτρέπεται η χορήγησή του σε ζώα.

Από την άλλη πλευρά, ο ορισμός αυτός περιλάμβανε επίσης παραδοσιακά γιαούρτια, τα οποία παράγονται από γάλα που έχει υποστεί ζύμωση και περιέχει τα στελέχη *L. Debrueckii Bulgariens* και *Streptococcus thermophilus*. Ο ορισμός του προβιοτικού περιορίζεται στη μικροβιακή χλωρίδα του ανθρώπινου εντερικού συστήματος που έχει ευεργετικές ιδιότητες υγείας ή επεκτάθηκε σε περιλαμβάνουν άλλα μικρόβια, ανθρώπους και ζώα, καθώς και μίγματα καλλιέργειών.

Μια πρώτη προσαρμογή του ορισμού έγινε από τον Havenaar (1992), σύμφωνα με τον οποίο τα προβιοτικά ορίζονται ως απλές ή μικτές καλλιέργειες ζωντανών μικροοργανισμών οι οποίοι, όταν χορηγούνται σε ανθρώπους ή ζώα, επηρεάζουν θετικά τον ξενιστή βελτιώνοντας τις ιδιότητές του. Μια μικρή αλλαγή και πρόσφατα ευρέως αποδεκτή είναι αυτή των Havenaar και Huis in't Veld (1992), όπου τα προβιοτικά ορίστηκαν ως ζωντανοί οργανισμοί (LAB) και άλλα βακτήρια και ζυμομύκητες, τα οποία όταν προστίθενται σε ένα προϊόν που έχει υποστεί ζύμωση ή όταν προστίθενται ως ξηρού προϊόντος. κυττάρων, έχουν καλή επίδραση στην υγεία του ξενιστή μέσω της πρόσληψης τροφής και βελτιώνουν τις ιδιότητες της ενδογενούς μικροβιακής χλωρίδας[24].

Ακόμη άλλες έννοιες έχουν προσπαθήσει να συμπεριλάβουν ταυτόχρονα τα σχέδια και τις λειτουργίες των προβιοτικών, όπως αυτά που αναπτύχθηκαν από τους Guamer και Schaafsma (1998), ότι τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί οι οποίοι, μέσω της πρόσληψής τους σε συγκεκριμένους αριθμούς, παράγουν ευεργετικά αποτελέσματα πέραν του ότι ο ορισμός υποστηρίζει ότι τα προβιοτικά είναι ζωντανά ανθρώπινα κύτταρα που χρησιμοποιούνται ως συμπληρώματα διατροφής ή ως φαρμακευτικά σκευάσματα που διέρχονται από το άνω τμήμα του γαστρεντερικού σωλήνα και βαθμιαία αποικοδομούν το έντερο με την προσκόλληση στον βλεννογόνο της εντερικής οδού ενώ είναι επωφελής για την υγεία.

Τέλος, εμπειρογνώμονες από τον Οργανισμό Τροφίμων και Γεωργίας του Οργανισμού Τροφίμων και Γεωργίας (ΠΟΑ) ορίζουν ως προβιοτικά ζωντανούς μικροοργανισμούς που, όταν καταναλώνονται σε επαρκείς ποσότητες ως τμήμα ενός τροφίμου, έχουν ευεργετική επίδραση στον ξενιστή. Πρέπει επομένως να τονιστεί ότι η ανθρώπινη προέλευση και η προσκόλληση δεν είναι πλέον απαραίτητες προκειμένου να θεωρηθούν προβιοτικά είδη. Αυτό που χρειάζεται είναι η ικανότητα να παραμείνει ζωντανός στη στοχευμένη περιοχή και η ικανότητα ανάπτυξης στο ανθρώπινο σώμα που καθορίζει την αποτελεσματικότητά του ή την ικανότητα να είναι ενεργός σε αυτό.

Οι ακόλουθοι ορισμοί εξασφάλισαν πλεονεκτήματα έναντι του αρχικού ορισμού του προβιοτικού από τον Fuller στον οποίο ένας μεγάλος αριθμός μικροβιακών πληθυσμών και τα γένη τους θεωρούνται προβιοτικά (Πίνακας 4.1).

Πίνακας 4.1: Μικροοργανισμοί οι οποίοι βρίσκουν εφαρμογή σαν προβιοτικά κυρίως στους ανθρώπους

Είδη Lactobacillus	Είδη bifidobacterium	Άλλα LAB (lactic acid bacteria)	«Μη γαλακτικά»
L.acidophilus	B.adolescents	Ent.faecalis	Bacillus cereus
Lamylovorus (L.casei)	B.animalis	Ent.faecium	("toyoi ")ac
	B.bifidum	Sporolactobacillus	Escherichia coli
L.crispatus	B. breve	Inulinus a	Nissle 1917e

L.delbrueckii subsp Bulgariensc	B. infantis		Propionibacterium freudenreichii,4
L.gallinarum a	B. lactisb		Saccharomyces cerevisiae (boulardiif
L.gasseri			
L.johnsonii			
L.paracasei			
L.plantarum			
L.reuteri			
L.rhamnosus			

κυρίως για ζώα

b συνώνυμο του *B.animalis*

κυρίως σε φαρμακευτικά παρασκευάσματα

Πηγή:Gibson, etal., 2017

- ✓ Δεν περιορίζουν τις προβιοτικές δραστηριότητες στο μικροβιακό κόλον του παχέος εντέρου, όπως και σε άλλες μικροβιακές περιοχές του εντέρου (στομάχι, λεπτό έντερο) και σε μικροβιακές περιοχές αλλού στο σώμα (δερματικές, οδοντικές πλάκες, προβλήματα ουρογεννητικού συστήματος)[24].
- ✓ Δεν περιορίζουν τα ευεργετικά αποτελέσματα των προβιοτικών μέσω της ιατρικής στη μικροβιακή χλωρίδα, όμως και τις ανοσολογικές παραμέτρους.
- ✓ Πρέπει να παρέχεται επαρκής δόση μικροοργανισμών προκειμένου να επιτευχθεί το επιθυμητό αποτέλεσμα.
- ✓ Το προβιοτικό, μπορεί να αποτελείται από περισσότερους από έναν μικροοργανισμούς.
- ✓ Τα προβιοτικά είναι δυνατόν να χορηγηθούν τόσο σε ανθρώπους όσο και σε ζώα.

#### **4.3 Από πού προέρχονται τα προβιοτικά βακτήρια**

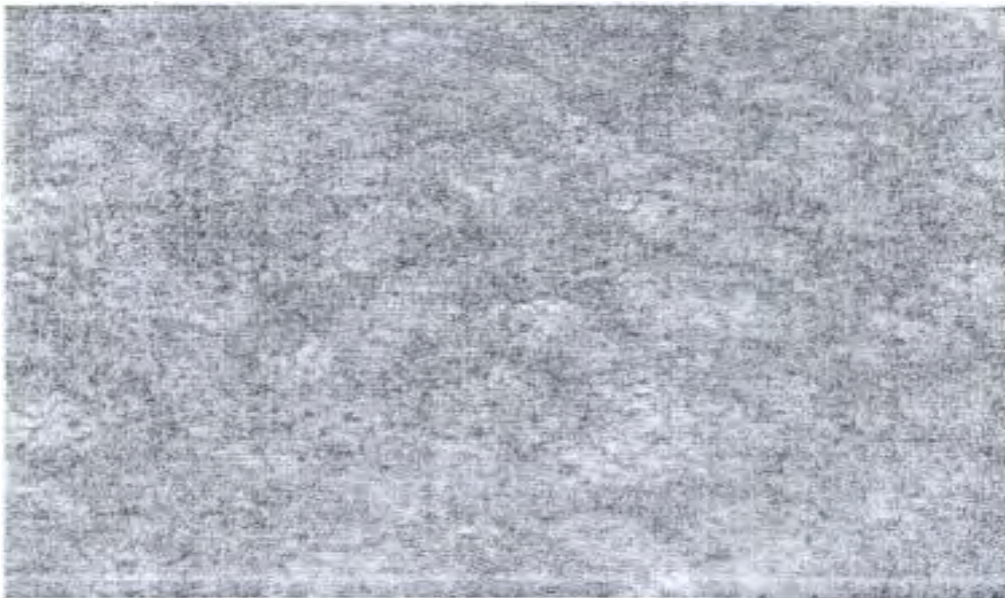
Τα εντερικά προβιοτικά ανήκουν σε μέλη του *Bifidobacterium* και του *Lactobacillus* (Εικόνα 4.5), καθώς και τα δύο έχουν μακρά ιστορία ασφαλούς χρήσης και γενικά αναγνωρίζονται ως γενικά ασφαλή (GRAS).

Διευκολύνουν επίσης την ανάπτυξη του εντέρου, αφού το στέλεχος *Bifidobacterium* είναι ο κύριος ζωντανός οργανισμός του παχέος εντέρου και ο *Lactobacillus* είναι ο κύριος ζωντανός οργανισμός του λεπτού εντέρου. Τα στελέχη συλλογής καλλιέργειας έχουν καλλιεργηθεί εκτεταμένα σε συστήματα ζύμωσης (Εικόνα 4.6), και κατά συνέπεια έχουν σχεδιαστεί προκειμένου να ταιριάζουν *in vitro*. Ωστόσο, όπως αναφέρεται από τους Havenaar et al. (1992), η επιλογή να ληφθεί ένα προβιοτικό στέλεχος εξαρτάται από τον συγκεκριμένο σκοπό της προβιοτικής χρήσης [27].



Εικ. 4.5 Lactobacillus

Πηγή: Rastall & Gibson, 2015



Εικ. 4.6 Ζύμωση σε εξέλιξη

Πηγή: Hutkins, etal., 2016

Για παράδειγμα, εάν η παροδική δραστηριότητα του προβιοτικού είναι απαραίτητη, όπως για την πέψη λακτόζης, τότε το προβιοτικό δεν χρειάζεται να έχει χαρακτηριστικά που θα του επέτρεπαν να σχηματίσει αποικίες στον ξενιστή. Οι περισσότερες από τις επιδράσεις των προβιοτικών στη γαστρεντερική οδό GIT, θα μπορούσαν να ενισχυθούν εάν το προβιοτικό ήταν ικανό να ανταγωνιστεί με την ενδογενή χλωρίδα. Αυτό απαιτεί πιο προσεκτική επιλογή στελεχών. Αν και δεν είναι γνωστά όλα τα κριτήρια για το σκοπό αυτό σε οποιοδήποτε εντερικό οργανισμό, υφίσταται μια γενική συναίνεση που διατηρεί το κριτήριο που είναι σημαντικό [28].

Η υπόθεση είναι ότι το προβιοτικό πρέπει να προέρχεται από το ίδιο είδος ζώου που προορίζεται να στοχεύσει. Τα ανθρώπινα προβιοτικά πρέπει να προέρχονται από ανθρώπινη πηγή εάν ο στόχος είναι να τροποποιηθούν αποτελεσματικά οι μικροβιακοί πληθυσμοί στις στοχευόμενες περιοχές [28].

Αξίζει να σημειωθεί ότι όταν τα εμπορικά προβιοτικά χορηγούνται σε ανθρώπους κατά τη διάρκεια ελεγχόμενων μελετών σίτισης, το προβιοτικό μπορεί να ανιχνευθεί σε μεγάλες ποσότητες στα κόπρανα κατά τη διάρκεια της περιόδου διατροφής, όμως εξαφανίζεται αμέσως μετά από διακοπή διατροφής. Ο ρυθμός της προβιοτικής μείωσης μετά τη σίτιση είναι γενικά μικρότερος από μία εβδομάδα. Μερικά προβιοτικά, όπως το *Lactobacillus rhamnosus* GG, μπορεί σε μερικές περιπτώσεις να παραμείνουν περισσότερο από μία εβδομάδα μετά τη σίτιση [29].

#### **4.4 Καθορίζοντας την έννοια πρεβιοτικά**

Η μικροχλωρίδα του κόλον είναι σημαντική για την υγεία. Η ανάπτυξη και ο μεταβολισμός των πολλών μεμονωμένων βακτηριακών ειδών που κατοικούν στο παχύ έντερο εξαρτάται κυρίως από τα υποστρώματα που είναι διαθέσιμα σε αυτά, τα περισσότερα από τα οποία προέρχονται από τη διατροφή. Αυτό οδήγησε σε προσπάθειες τροποποίησης της δομής και των μεταβολικών δραστηριοτήτων της κοινότητας μέσω διατροφής με προβιοτικά. Τα προβιοτικά είναι ζωντανά μικροβιακά συμπληρώματα διατροφής.

Τα πιο γνωστά είναι τα βακτηρίδια γαλακτικού οξέος και τα βακτήρια, τα οποία χρησιμοποιούνται ευρέως σε γιαούρτια και άλλα γαλακτοκομικά προϊόντα. Αυτοί οι οργανισμοί είναι μη παθογόνοι και μη τοξικογόνοι, διατηρούν τη βιωσιμότητα κατά την αποθήκευση και επιβιώνουν τη διέλευση μέσω του στομάχου και του λεπτού εντέρου [30].

Τα προβιοτικά είναι μη εύπεπτα συστατικά τροφίμων τα οποία διεγείρουν επιλεκτικά την ανάπτυξη ή τις δραστηριότητες, ή και τα δύο, γαλακτοβακίλλων ή διφιδοβακτηρίων στο κόλον, βελτιώνοντας έτσι την υγεία. Δεδομένου ότι τα προβιοτικά δεν αποικίζουν μόνιμα στον οργανισμό,

πρέπει να τα απορροφούν τακτικά προκειμένου να διατηρηθούν οι ιδιότητες προαγωγής της υγείας [30].

Εμπορικά προβιοτικά παρασκευάσματα είναι συνήθως μίγματα γαλακτοβακίλλων και διφωσφοβακτηρίων, αν και έχουν χρησιμοποιηθεί και ζυμομύκητες όπως σακχαρομύκητες. Τα βακτήρια παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον.

Προκειμένου να είναι αποτελεσματικά, τα πρεβιοτικά πρέπει να ξεφύγουν από την πέψη στο άνω έντερο, να φτάσουν στο παχύ έντερο και να χρησιμοποιηθούν επιλεκτικά από μια περιορισμένη ομάδα μικροοργανισμών που έχουν σαφώς προσδιορισμένες ιδιότητες προαγωγής της υγείας. Τα συστατικά τροφίμων που είναι πιθανότερο να πληρούν τα κριτήρια αυτά είναι επί του παρόντος ολιγοσακχαρίτες, συμπεριλαμβανομένων της ινουλίνης και των παραγώγων τους. Αυτοί οι υδατάνθρακες χαμηλού μοριακού βάρους εμφανίζονται φυσικά σε αγκινάρες, κρεμμύδια, σκόρδο πράσα και, σε μικρότερο βαθμό, σε δημητριακά.[26]

Άλλοι ολιγοσακχαρίτες όπως η ραφινόζη και η σταχυόζη είναι οι κύριοι υδατάνθρακες στα φασόλια και τα μπιζέλια. Αυτά τα απλά μόρια μπορούν επίσης να παραχθούν βιομηχανικά και αναπτύσσονται διάφορα νέα δυναμικά προβιοτικά για αυτήν την αγορά. [28].

#### **4.5 Τύποι προβιοτικών και η επίδραση τους στην λειτουργία του εντέρου**

Η αντίληψη ότι, συγκεκριμένες τροφές παρέχουν προστατευτικές λειτουργίες, ήταν μια παλαιά συντηρημένη αντίληψη των πληθυσμών, που καταναλώνουν ζυμωμένες τροφές όπως το γιαούρτι (Εικ. 4.7, 4.8).

Η ιδέα ότι τα βακτήρια είναι ευεργετικά μπορεί να είναι δύσκολο να κατανοηθεί. Λαμβάνονται αντιβιοτικά προκειμένου να σκοτώσουν επιβλαβείς βακτηριακές λοιμώξεις και χρησιμοποιούνται αντιβακτηριακά σαπουνία και λοσιόν περισσότερο από ποτέ. Τα λάθος βακτήρια σε λάθος μέρος μπορεί να προκαλέσουν προβλήματα, όμως τα σωστά βακτήρια στο σωστό μέρος μπορεί να έχουν οφέλη. Εδώ θέση έχουν τα προβιοτικά. Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί που μπορεί να βοηθήσουν στην πρόληψη και θεραπεία ορισμένων ασθενειών. Είναι δυνατόν να παρέχονται μέσω τροφών, ποτών και συμπληρωμάτων διατροφής όντας ιδιαίτερα ευεργετικά στη χλωρίδα του εντέρου.





Εικ: 4.7 Προβιοτικό γιαούρτι με φρούτα

Πηγή: Uyeno, etal., 2015



Εικ: 4.8 Γιαούρτι εμπλουτισμένο με προβιοτικά

Πηγή: Uyeno, etal., 2015

Η παραγωγή των αντιμικροβιακών ουσιών από το προβιοτικό, και σαν αποτέλεσμα της ανάπτυξης των ωφέλιμων μικροοργανισμών σε ένα κατάλληλο πρεβιοτικό υπόστρωμα, όχι μόνο μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα την παθολογική αδράνεια του εντέρου και να σταθεροποιεί την μικροβιακή χλωρίδα του, όμως μπορεί επίσης να προσδίδει μια σωστή σταθερότητα αποθήκευσης και διάρκεια ζωής στο ράφι τέτοιων λειτουργικών προϊόντων.[27]

Το σώμα μας έχει συνήθως αυτό που θα ονομαζόταν καλά ή χρήσιμα βακτήρια και κακά ή επιβλαβή βακτήρια. Η διατήρηση της σωστής ισορροπίας μεταξύ αυτών των βακτηρίων είναι απαραίτητη για τη βέλτιστη υγεία του εντέρου. Η ηλικία, η γενετική και η διατροφή είναι δυνατόν να επηρεάσουν τη σύνθεση των βακτηρίων στο σώμα.

#### 4.5.1 Χορήγηση και κατανάλωση των προβιοτικών

Τα περισσότερα υπάρχοντα πειραματικά δεδομένα καταδεικνύουν ότι η προβιοτική χρήση είναι ασφαλής για τους περισσότερους πληθυσμούς, όμως δεν είναι όλα τα προβιοτικά αποτελεσματικά για όλες τις ασθένειες, επομένως πρέπει να αξιολογείται αυστηρά η ασφάλεια και η λειτουργία κάθε προβιοτικού.

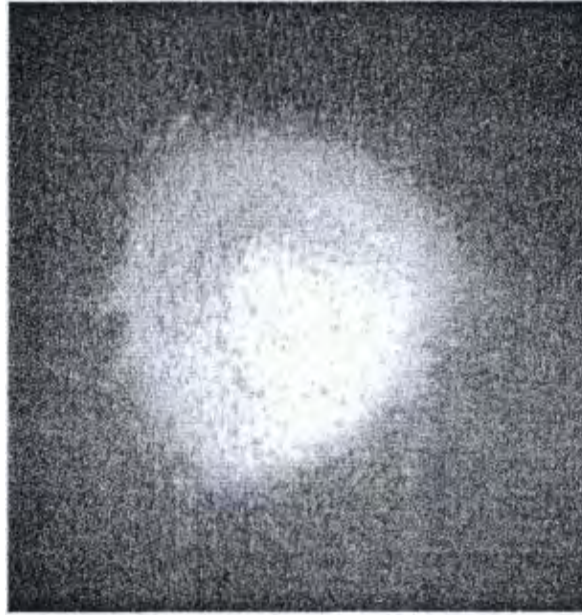
Ορισμένες μελέτες επιβεβαίωσαν ότι το μικροβιοτικό του εντέρου διαδραματίζει κεντρικό ρόλο στη διατήρηση της υγείας του ξενιστή, είτε του ανθρώπου είτε των ζώων. Τα βακτήρια του εντέρου αποδείχθηκαν ότι επηρεάζουν την πρόσληψη διατροφής, την ενεργειακή δαπάνη, τις φυσιολογικές και μεταβολικές λειτουργίες του ξενιστή και οδηγούν την ανοσοαπόκριση, συμβάλλοντας με τον τρόπο αυτό στην κατάσταση υγείας του ξενιστή [14].

Παρ'όλα αυτά, πολλοί παράγοντες είναι δυνατόν να επηρεάσουν τη σύνθεση των μικροβίων του εντέρου, όπως η διαίτα, η ηλικία, η ασθένεια και το γονίδιο. Μεταξύ αυτών των παραγόντων, η γήρανση συσχετίζεται συχνά με δυσκοιλιότητα του εντέρου που χαρακτηρίζεται από τη μείωση των ωφέλιμων μικροβίων. Αυτό με τη σειρά του προκαλεί αρνητικές επιπτώσεις στην υγεία όπως αύξηση της διάρροης του εντερικού φραγμού, υπερβολική έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών και χρόνια φλεγμονή. Τα προβιοτικά είναι δυνατόν να ρυθμίσουν την τοπική φλεγμονή ρυθμίζοντας την παραγωγή κυτοκινών όπως ο TNF- $\alpha$  και η IL-6, στη συνέχεια βελτιώνοντας την ανοσία του ξενιστή.



Εικ: 4.9 Γάλα αγελάδος εμπλουτισμένο με προβιοτικά και πρεβιοτικά

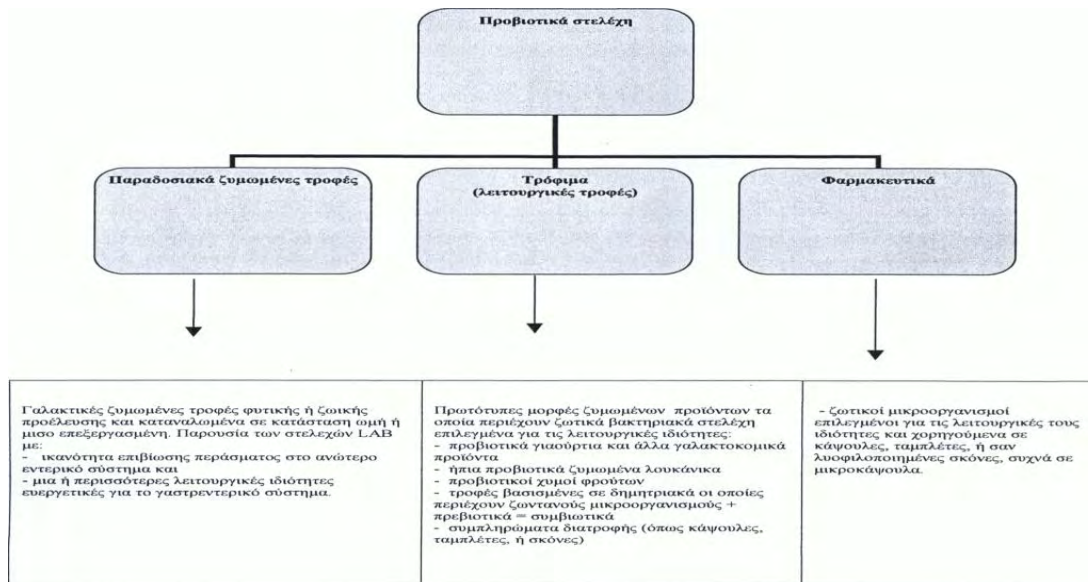
Πηγή: Bastide, etal., 2015



Εικ: 4.10 Σκόνη γάλακτος

Πηγή: Bastide, etal., 2015

Τα προβιοτικά είναι διαθέσιμα και μπορεί να χορηγούνται σε διαφορετικές μορφές, όπως να περιέχονται σε τροφές, κυρίως σε μια ζυμομένη κατάσταση, σε φαρμακευτικά παρασκευάσματα κυρίως με μορφή κάψουλας ή σε μορφή μικροκάψουλας (microencapsulated).



Σχήμα 4.1 : Χορήγηση των προβιοτικών σε διαφορετικές μορφές

Πηγή: Uyeno, etal., 2015

#### 4.6 Εστίαση των προβιοτικών

Προκειμένου τα προβιοτικά να έχουν το επιθυμητό αποτέλεσμα, πρέπει να θεωρούνται ασφαλή στους στοχευόμενους τομείς δράσης. Οι παραδοσιακές πλευρές του προβιοτικού είναι στο άνω και κάτω έντερο. Ωστόσο, αξίζει να συμπεριληφθούν ορισμένα από τα άλλα προβιοτικά στελέχη. Ένας άλλος στόχος είναι ο έλεγχος της βακτηριαμίας και τα στελέχη του λακτοβακίλλου έχουν αποδειχθεί ότι είναι πολλά υποσχόμενα προβιοτικά υποψήφια για τον σκοπό αυτό.

Οι εξελίξεις σε τέτοιες τεχνολογίες θα περιλαμβάνουν την επεξεργασία τροφίμων ώστε να ενσωματωθούν περισσότερα προβιοτικά χαρακτηριστικά για την αποτελεσματικότητα *in vivo* και όχι εκείνα που επιβιώνουν κατά τη διάρκεια της αποθήκευσης και της κίνησης του προβιοτικού μέσω του στομάχου και του δωδεκαδακτύλου. Στις ΗΠΑ, τα προβιοτικά είναι διαθέσιμα στους καταναλωτές σε ορισμένα γαλακτοκομικά προϊόντα και επίσης σε συμπληρώματα διατροφής.

Ωστόσο, οι καταναλωτές γνωρίζουν όλο και περισσότερο τις υγιεινές καλλιέργειες και ο κατάλογος των ετικετών εμφανίζεται σε μια αυξανόμενη αγορά. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα έχουν μακρά ιστορία σύνδεσης με τις καλλιέργειες και τη χορήγηση εκτός θεραπευτικών ουσιών, όπως η τοπική προβιοτική χορήγηση. Αυτή η πρόσφατη ανακάλυψη στην προβιοτική έρευνα θα μπορούσε να οδηγήσει κάποιον να πιστεύει ότι τα προβιοτικά είναι μια σχετικά νέα αντίληψη. Ωστόσο, η ιδέα αυτή υπήρξε εδώ και 100 χρόνια, από την έρευνα για λακτοβάκιλλες στο ξινόγαλα της Ellie Metchnikoff (1845-1916) και για τη θεραπεία της διάρροιας των βρεφών με *bifidobacteria* από τον Tissier (1906). Η διατήρηση ή η βελτίωση της ανθρώπινης υγείας δεν είναι ο μοναδικός στόχος των προβιοτικών.

Πρόσφατα, τα προβιοτικά έχουν συμπεριληφθεί σε πολλές ζωικές τροφές για πολλές από αυτές τις ευεργετικές ιδιότητες. Με την αυξανόμενη αντίσταση σε αυτή την πρακτική και την αυξημένη γνώση των προβιοτικών ζώων, αυτή η αγορά θα μπορούσε να έχει ένα πολύ λαμπρό μέλλον. Παρόλο που η αγορά για τα ανθρώπινα προβιοτικά είναι κάπως σημαντική στην Ευρώπη και την Ασία και ειδικά στην Ιαπωνία, μόλις πρόσφατα άρχισε να λαμβάνει την προσοχή της αμερικανικής βιομηχανίας τροφίμων [26].

Αυτές οι πιθανές ευεργετικές επιδράσεις περιλαμβάνουν αυξημένη αντοχή σε γαστρεντερικές λοιμώξεις, αποβολή της δυσκοιλιότητας, ανασύσταση υγιούς εντερικής χλωρίδας μετά από αντιβιοτική ή χημειοθεραπευτική αγωγή, διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος, μείωση χοληστερόλης στον ορό, συμπτώματα δυσανεξίας στη λακτόζη. Η έλλειψη συναίνεσης στην επιστημονική συμφωνία, στο βαθμό των ευεργετικών ιδιοτήτων που σχετίζονται με αυτά τα προβιοτικά στελέχη, έχει μειώσει την κανονιστική αποδοχή οποιωνδήποτε λειτουργικών αξιώσεων μέχρι σήμερα. Ωστόσο, με απτές ενδείξεις συγκεκριμένων ισχυρισμών για την υγεία, μπορεί σύντομα να είναι εμπορεύσιμοι επιταχυνόμενοι από το μάρκετινγκ [27].

## **4.7 Αξιολογώντας την αποτελεσματικότητα των προβιοτικών, πρεβιοτικών και συμβιωτικών στην πρόληψη ασθενειών**

### *4.7.1 Εισαγωγή: δίαιτα και γαστρεντερικές παθήσεις*

Οξείες προσβολές του γαστρεντερικού συστήματος βρίσκονται ανάμεσα στις πιο συνηθισμένες διαταραχές και αποτελούν ένα κύριο παράγοντα για την θεμελίωση της υγείας (health funding) στις αναπτυσσόμενες χώρες. Τα συμπτώματα, μπορεί να ποικίλλουν από μια ήπια μικρής χρονικής διάρκειας δυσφορία, όπως, μια απλή περίπτωση τροφικής δηλητηρίασης, και σε καταστάσεις που η ζωή απειλείται, όπως ο καρκίνος του παχέος εντέρου.

Η δίαιτα, είναι ένας από τους βασικούς περιβαλλοντικούς παράγοντες που σχετίζονται με την έναρξη των ποικίλων γαστρεντερικών προσβολών. Ο καρκίνος του ορθού (Colo-rectal cancer, CRC) και οι ενοχλητικές παθήσεις του εντέρου (IBD) για παράδειγμα, έχουν κυρίως παρατηρηθεί σε Ευρώπη και Βόρειο Αμερική όπου ένας δυτικός τρόπος διατροφής κυριαρχεί. Η πρόληψη με βάση μια διατροφή που θα χειρίζεται ώστε να αντιμετωπίσει ή θα προλάβει τέτοιες διαταραχές, και άλλες συστηματικές διαταραχές, οι οποίες επηρεάζονται από την διατροφή, μπορεί να είναι εύκολα εφαρμόσιμη για τους καταναλωτές- ασθενείς και αποτελεσματική οικονομικά για την θεμελίωση στην υγεία.

### *4.7.2 Οικονομική και ιατρική σημασία των προ-, πρε-, και συμβιωτικών*

Τα κόστη της φαρμακευτικής για ανθρώπινη χρήση έχουν αυξηθεί πολύ την τελευταία δεκαετία. Η μόδα ακολουθεί την εξέλιξη, σαν αποτέλεσμα της προηγούμενης αδιάκριτης χρήσης των αντιβιοτικών τα οποία οδήγησαν σε μια μείωση της δυναμικής τους, της επάρκειας, και ανάγκης των παθογόνων που είναι ανθεκτικά στα αντιβιοτικά. Παράλληλα, με την ανάπτυξη των φαρμάκων νέας γενιάς, εναλλακτικοί δρόμοι έχουν αναζητηθεί πρόσφατα όπως είδη λειτουργικών τροφίμων τα οποία μπορεί να προσφέρουν βελτίωση της υγείας, χωρίς την ανάγκη χορήγησης φαρμάκων.

Οι δημόσιες και βιομηχανικές αντιλήψεις περί της σημασίας μικροβιολογίας του εντέρου στην υγεία του ανθρώπου και την διατροφή, οδήγησαν σε μια κύρια αύξηση στην ανάπτυξη και χορήγηση των προβιοτικών και πρεβιοτικών προϊόντων. Έχει εκτιμηθεί, πως πάνω από 1 εκατομμύριο καταναλωτές στο Ηνωμένο Βασίλειο κάθε μέρα, καταναλώνουν προβιοτικά. Η αξία της Ευρωπαϊκής Αγοράς υπολογίζεται σε πάνω από 1 δις ευρώ το χρόνο. Για την πλήρη αγοραστική αξία που πραγματοποιείται, εντούτοις είναι επιτακτικό πως οι διαιτητικές μορφές όπως προβιοτικά, πρεβιοτικά και συμβιωτικά βασίζονται πάνω σε ηχητικές επιστημονικές αρχές οι οποίες παρέχουν αδιάμφευστα στοιχεία πάνω στην επάρκεια και την λειτουργικότητα.

Πρόσφατα στην Ευρώπη δεν υπάρχει κανένα νομικό κώλυμα για την παραγωγή πύλης για στοιχεία σχετικά με επιπτώσεις σε ανθρώπους πριν την προώθηση νέων προβιοτικών και πρεβιοτικών προϊόντων. Παρόλα αυτά, η χρήση των προβιοτικών και πρεβιοτικών στην στόχευση πληθυσμών, όπως σε παιδιά ή μεγαλύτερους ή σε περιπτώσεις ασθένειας, απαιτεί ένα επίπεδο έρευνας ίσο με αυτό της ανάπτυξης ενός νέου φαρμάκου. Οι καταναλωτές και οι νοσοκομειακοί γιατροί θα έπρεπε να είναι εξοπλισμένοι με μια αξιολόγηση φυσιολογικής, μικροβιακής και ασφαλούς πτυχής, ειδικά αν αυτά τα εργαλεία διαχείρισης είναι να χρησιμοποιηθούν σαν εναλλακτικά ή συμπληρωματικά σε παραδοσιακή θεραπεία με φάρμακα. Παρομοίως, η ανάπτυξη των συμβιωτικών προϊόντων (συνδυασμός των προβιοτικών και πρεβιοτικών) απαιτεί συγκρίσιμα στοιχεία, ώστε να διαπιστώσουμε εάν ο συνδυασμός είναι επιπρόσθετης αξίας σχετικά με την πρόσληψη των πρόσθετων ενώσεων σε διαφορετική μορφή.

#### 4.8 Μελλοντικές τάσεις

Όσο ο αριθμός των βακτηρίων που είναι ανθεκτικά στα αντιβιοτικά, αυξάνεται με γρήγορο ρυθμό, τα προβιοτικά θεωρούνται τώρα σαν εναλλακτικά των αντιβιοτικών, και μπορεί να γίνουν ένα σημαντικό θέμα στην ιατρική του κοντινού μέλλοντος. Παρόλα αυτά, η εγκυρότητα μιας τέτοιας έννοιας πρέπει να αποδειχτεί. Επιπλέον, τα εργαλεία είναι απαραίτητα να ελέγχονται, και να προσδιορίζουν την *in vivo* παρουσίαση και αποτελεσματικότητα των προβιοτικών, πρεβιοτικών και συμβιωτικών. Εφόσον φαίνεται πως τα στοιχεία κυττάρων, ενζύμων, και μεταβολικών-ζυμωμένων προϊόντων τα οποία προέρχονται από προβιοτικά *LAB*, μπορεί να συνεισφέρουν σε συγκεκριμένα ευεργετικά αποτελέσματα για την υγεία, ή ακόμη και να μεσολαβήσουν, μη βιώσιμα προβιοτικά μπορεί να είναι σημαντικά, σαν βιοθεραπευτικά [31,32].

Για παράδειγμα, όταν κύρια στοιχεία βρέθηκαν να είναι υπεύθυνα για ένα συγκεκριμένο παθογόνο, η αναστολή ή επανενεργοποίηση αυτών μπορεί να χρησιμοποιείται σαν θεραπευτικός παράγοντας. Επιπλέον, πολλές έρευνες έχουν δείξει πως τα μη ζωτικά προβιοτικά μπορούν να έχουν ευεργετικά αποτελέσματα, όπως άνοσο συντονισμό και δέσμευση καρκινογόνου στο έντερο του ξενιστή [31,32].

Είναι πιθανόν, ότι ο ορισμός, αν γίνει αποδεκτός θα διευρύνει την υγεία και την θεραπευτική δυναμικότητα των προβιοτικών στο μέλλον. Επιπλέον, η χρήση των μη ζωτικών παρασκευασμάτων, θα προσέφερε οικονομικά και κοινωνικά πλεονεκτήματα, για παράδειγμα κάνοντας πιο άνετη την χρήση τους σε αναπτυσσόμενες χώρες. Επίσης, στο μέλλον μπορεί να γίνει πιθανή η έκθεση κύριων παραπόνων τα οποία αφορούν γαστρεντερικά θέματα, επιφυλακτικά μέσα από την επιλεκτική χρήση των προβιοτικών και /ή τον επιλεκτικό στόχο στα βακτήρια του εντέρου με πρεβιοτικά ή βιοθεραπευτικά.. Γι' αυτό, εκτεταμένη έρευνα πρέπει να διεξαχθεί ώστε να διευκρινιστεί ο



μηχανισμός δράσης των συγκεκριμένων προβιοτικών εναντίον συγκεκριμένων παθογόνων. Μπορεί επίσης να είναι λόγω ότι διαφορετικές περιοχές του GIT απαιτούν διαφορετικά προβιοτικά βακτήρια. Για παράδειγμα αναφερόμενες στην ιογενή διάρροια, και γαστρίτιδα οι οποίες προκλήθηκαν από το βακτήριο *H. pylori*. Στην συνέχεια, το ίδιο προβιοτικό μπορεί να αναστέλλει διαφορετικά παθογόνα με διαφορετικούς μηχανισμούς.

Εναλλακτικά, η γενετική μηχανική μπορεί να ενισχύσει την δραστηριότητα των προβιοτικών, με το να ενώνει την ικανότητα επιβίωσης στο γαστρεντερικό σύστημα, με την ικανότητα να παράγει μεταβολίτες οι οποίοι είναι υπεύθυνοι για το προβιοτικό αποτέλεσμα και επίσης με την ενίσχυση των χαρακτηριστικών το οποίο θεωρείται απαραίτητο για τον λειτουργικό και *in vivo* ρόλο. Συμπεραίνοντας λοιπόν, θα έπρεπε να ενθυμόμαστε πως οι μελέτες ζώων και οι μελέτες *in vitro* δεν μπορούν να μεταφέρονται συχνά σε ανθρώπους. Το αποτέλεσμα *in vivo*, ή αποτέλεσμα που αφορά τα ζώα, δεν παρατηρείται απαραίτητα *in vivo* στους ανθρώπους. Γι αυτό οποιοδήποτε θέμα ασαφές, ή άλυτο μπορεί να διευκρινιστεί μόνο με καλά σχεδιασμένες και καλά ελεγχόμενες κλινικές δοκιμές (τυχαιοποιημένες, ελεγχόμενες με ψυχοφάρμακα, διπλές-τυφλές, εδραιωμένα τελικά σημεία, πολύκεντρα).

## Κεφάλαιο 5<sup>ο</sup> Σταθερές ιδιότητες

Τα προβιοτικά είτε όταν πωλούνται σαν ξηρές καλλιέργειες, είτε σαν πρόσθετα σε τροφές, πρέπει να έχουν μια επαρκή διάρκεια ζωής στο ράφι, ώστε να ικανοποιούν τις υψηλές απαιτήσεις του καταναλωτή, σε μεγάλες συγκεντρώσεις και σε μια ζωντανή κοινωνία. Τα λυοφιλικά ή κατεψυγμένα παρασκευάσματα των προβιοτικών, έχουν το πλεονέκτημα της μεγάλης διάρκειας ζωής στο ράφι και δεν χρειάζονται κατάψυξη. Τα ξηράς μορφής παρασκευάσματα καλλιιεργειών του στελέχους *L. acidophilus* NCFM βρέθηκαν να είναι ζωτικά μέχρι και 8 μήνες [33]. Σταθερότητα του ίδιου στελέχους σε γιαούρτια ή άλλες τροφές, είναι επίσης εξαιρετική, όμως ο μεταφορέας τροφίμου συνήθως υποβιβάζεται πριν το προβιοτικό χάσει σημαντικά την ζωτικότητα του.

### 5.1 Πρόληψη ασθενειών

Τα προβιοτικά βακτήρια έχουν ένα σημαντικό αριθμό επιδράσεων θετικών στην υγεία του ανθρώπου. Οι πιθανές θετικές επιδράσεις στην υγεία, περιλαμβάνουν την διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος, τη μείωση των επιπέδων της χοληστερόλης στο αίμα, και μια πιθανή προφυλακτική δράση έναντι του καρκίνου. Επιπλέον, υπάρχουν πολλές θετικές επιδράσεις όσον αφορά την πρόληψη ασθενειών:

#### 5.1.1 Αντιμετώπιση της διάρροιας

Έχει αποδειχτεί πέρα από κάθε αμφιβολία η επίδραση των προβιοτικών στην αντιμετώπιση της διάρροιας. Αυτό γίνεται με την επίδρασή τους στο ανοσοποιητικό σύστημα. Επίσης προφυλάσσουν από μολύνσεις, επειδή ανταγωνίζονται με τους παθογόνους μικροοργανισμούς για να καταλάβουν θέση μέσα στην γαστρεντερική οδό και τα επιθηλιακά κύτταρα [34].

#### 5.1.2 Χοληστερόλη

Εργαστηριακές μελέτες, έχουν δείξει ότι τα προβιοτικά βακτήρια μειώνουν το ποσοστό της χοληστερόλης μέσα στο μέσο το οποίο καλλιιεργούνται.[35]. Τα αποτελέσματα των μελετών είναι αντιφατικά.

#### 5.1.3 Αντικαρκινική δράση

Πολλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα για τον ρόλο των προβιοτικών στην πρόληψη και την αντιμετώπιση του καρκίνου. Τα προβιοτικά μπορεί να αναστέλλουν την ανάπτυξη βακτηριδίων που μετατρέπουν προκαρκινογόνα συστατικά σε καρκινογόνες ουσίες. Το αποτέλεσμα



της δράσης είναι η μείωση της συγκέντρωσης καρκινογόνων συστατικών στο έντερο. Βραχύχρονες μελετών δείχνει, ότι η πρόσληψη γαλακτοβάκιλων μπορεί να μειώσει την απορρόφηση μεταλλαξιόγόνων συστατικών από την πεπτική οδό. Αν αυτό βοηθά στην αποφυγή ή την μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου είναι κάτι που απαιτεί παραπέρα διερεύνηση.

#### 5.1.4 Προβιοτικά και φλεγμονές

Τα προβιοτικά μπορεί ακόμα να είναι χρήσιμα στη θεραπεία και την πρόληψη πολλών φλεγμονωδών παθήσεων της γαστρεντερικής οδού. Είναι γνωστό ότι είναι χρήσιμα στην θεραπεία φλεγμονών που σχετίζονται με αυξημένη ανάπτυξη των βακτηριδίων που βρίσκονται στο έντερο.

#### 5.1.5 Παθήσεις του αναπνευστικού

Πρώιμα δεδομένα αρχίζουν σιγά σιγά να φανερώνουν ένα νέο πεδίο δράσης των προβιοτικών.

#### 5.1.6 Διατροφή

Ο ρόλος της διατροφής σήμερα είναι διαφορετικός απ' ότι ήταν στο παρελθόν. Η επιστήμη των λειτουργικών τροφίμων υπολογίζει την δυνατότητα ενίσχυσης των τροφών με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά έτσι ώστε να βελτιωθεί η υγεία του ανθρώπου και να μειωθεί ο κίνδυνος εμφάνισης διάφορων παθήσεων. Ένα από τα πρώτα ερωτήματα που πρέπει να απαντηθούν είναι ποιος είναι ο καταλληλότερος τρόπος χορήγησης. Η συνήθης μορφή είναι αυτή της κάψουλας ή της προσθήκης στα τρόφιμα. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχει ικανοποιητική χορήγηση προβιοτικών με την προσθήκη στην τροφή [36]. Απαιτούνται όμως παραπέρα μελέτες που να δείχνουν την ποσότητα ή την σωστή αναλογία προσθήκης προβιοτικών στα τρόφιμα για να επιτευχθεί ο στόχος τους, δηλαδή η προφυλακτική ή θεραπευτική τους δράση. Σαν κύριο μέσο πρόσληψης των προβιοτικών χρησιμοποιούνται τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Νέα προϊόντα με τους ειδικούς αυτούς μικροοργανισμούς εμφανίζονται στην αγορά. Σε αρκετές επίσης περιπτώσεις χρησιμοποιούνται παραδοσιακές ονομασίες προϊόντων.

Οι προϋποθέσεις που πρέπει να εκπληρώνουν οι μικροοργανισμοί που χρησιμοποιούνται ως καλλιέργειες από τις βιομηχανίες γάλακτος στην παρασκευή γαλακτοκομικών προϊόντων, είναι ότι οι ίδιοι πρέπει να είναι ασφαλείς, να μην παράγουν τοξικές ουσίες και να προσδίδουν στα προϊόντα επιθυμητά ποιοτικά χαρακτηριστικά. Στους προβιοτικούς μικροοργανισμούς έχουν περιληφθεί μικροοργανισμοί που αναπτύσσονται εύκολα στο γάλα, όπως οι παραδοσιακοί μικροοργανισμοί του γιαουρτιού *Streptococcus thermophilus* και *Lactobacillus delbrueckii subsp. bulgaricus* και άλλοι που αναπτύσσονται λιγότερο εύκολα (*L. acidophilus*) ή περισσότερο δύσκολα (*Bifidobacteria*).

## 5.2 Απόδειξη της ασφάλειας των προβιοτικών

Μια μεγάλη ποσότητα χρημάτων και ενέργειας μπορεί να ξοδευτεί στην αξιολόγηση του κινδύνου κάθε προβιοτικού στελέχους. Ένα χαμηλό ρίσκο, μπορεί να είναι αποδεκτό, όμως ο κίνδυνος του ωφέλιμου ποσοστού πρέπει να εξεταστεί προσεκτικά. Αυτό απαιτεί πληροφορίες, που αφορούν την αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια του προϊόντος [37]. Τα *LAB* βακτήρια (Πίνακας 5.1) επιδεικνύουν φυσική και αντιβιοτική ευαισθησία αλλά και ανθεκτικότητα. Στις περισσότερες περιπτώσεις, η ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά, δεν είναι τύπος μεταδιδόμενος, αλλά αντιπροσωπεύει ένα φυσικό είδος ή γένος με συγκεκριμένα χαρακτηριστικά του οργανισμού.

Πίνακας 5.1: Κατάταξη των προβιοτικών (Gasser, 1994; Donohue and Salminen, 1996)

Οργανισμός	Πιθανότητα μόλυνσης (προσβολής)
Lactobacillus	Κυρίως μη παθογόνα, μερικές ευκαιριακές προσβολές (συνήθως σε ανοσοκατασταλαμένους ασθενείς)
Lactococcus	Κυρίως μη παθογόνα
Leuconosioc	Κυρίως μη παθογόνα, μερικές απομονωμένες περιπτώσεις προσβολής
Streptococcus	Στοματικοί στρεπτόκοκκοι κυρίως μη παθογόνοι (περιλαμβάνοντας το είδος <i>S. Thermophilus</i> ) μερικά μπορεί να προκαλέσουν ευκαιριακές μολύνσεις
Enterococcus	Μερικά στελέχη είναι ευκαιριακά παθογόνα με αιμολυτική δραστηριότητα και ανθεκτικότητα στα αντιβιοτικά
Bifidobacterium	Κυρίως μη παθογόνα, μερικές μεμονωμένες περιπτώσεις ανθρώπινης προσβολής
Saccharomyces	Κυρίως μη παθογόνα, μερικές μεμονωμένες περιπτώσεις ανθρώπινης προσβολής

## **B' ΜΕΡΟΣ ΕΙΔΙΚΟ**

### **Εισαγωγή**

Εμπειρογνώμονες από τον Οργανισμό Τροφίμων και Γεωργίας του Οργανισμού Τροφίμων και Γεωργίας (ΠΟΑ) ορίζουν ως προβιοτικά ζωντανούς μικροοργανισμούς που, όταν καταναλώνονται σε επαρκείς ποσότητες ως τμήμα ενός τροφίμου, έχουν ευεργετική επίδραση στον ξενιστή. Πρέπει επομένως να τονιστεί ότι η ανθρώπινη προέλευση και η προσκόλληση δεν είναι πλέον απαραίτητες προκειμένου να θεωρηθούν προβιοτικά είδη. Αυτό που χρειάζεται είναι η ικανότητα να παραμείνει ζωντανός στη στοχευμένη περιοχή και η ικανότητα ανάπτυξης στο ανθρώπινο σώμα που καθορίζει την αποτελεσματικότητά του ή την ικανότητα να είναι ενεργός σε αυτό.

Τα προβιοτικά φαίνεται να βελτιώνουν την εικόνα του καρκίνου του παχέος εντέρου και της παρενέργειας του καρκίνου. Πολλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα για τον ρόλο των προβιοτικών στην πρόληψη και την αντιμετώπιση του καρκίνου. Τα προβιοτικά μπορεί να αναστέλλουν την ανάπτυξη βακτηριδίων που μετατρέπουν προκαρκινογόνα συστατικά σε καρκινογόνες ουσίες. Το αποτέλεσμα της δράσης είναι η μείωση της συγκέντρωσης καρκινογόνων συστατικών στο έντερο. Η παρούσα έρευνα έχει στόχο να διερευνήσει μέσα από τη συστηματική ανασκόπηση τις επιδράσεις των προβιοτικών στον κολοορθικό καρκίνο.

### **Περίληψη**

Εισαγωγή : Τα προβιοτικά φαίνεται να βελτιώνουν την εικόνα του καρκίνου του παχέος εντέρου και της παρενέργειας του καρκίνου. Η παρούσα έρευνα έχει στόχο να διερευνήσει μέσα από τη συστηματική ανασκόπηση τις επιδράσεις των προβιοτικών στον κολοορθικό καρκίνο.

Υλικό – Μέθοδος: Η παρούσα έρευνα πραγματοποιήθηκε με βάση τα PRISMA. Διεξήχθη συστηματική ανασκόπηση σε συνολικά 21 άρθρα.

Αποτελέσματα: Οι περισσότερες μελέτες αναφέρονται στα ευεργετικά αποτελέσματα των προβιοτικών στην πρόληψη αλλά και θεραπεία του καρκίνου, στον κολοορθικό καρκίνο και γενικά στην υγεία του ανθρώπου.

Συμπεράσματα: Η χρήση των προβιοτικών ενδείκνυται στην πρόληψη και τη θεραπεία του κολοορθικού καρκίνου.

## Κεφάλαιο 6<sup>ο</sup> Υλικό και μεθοδολογία

### ➤ Πρωτόκολλο μελέτης

Η παρούσα εργασία πραγματοποιήθηκε με βάση τα PRISMA (Προτεινόμενα Στοιχεία Αναφοράς για Συστηματικές Ανασκοπήσεις και Μετα-Αναλύσεις) είναι ένα ελάχιστο σύνολο στοιχείων που βασίζονται σε τεκμήρια και στοχεύουν στο να βοηθήσουν τους συγγραφείς να αναφέρουν μια ευρεία σειρά συστηματικών αναθεωρήσεων και μετα-αναλύσεων που αξιολογούν τα οφέλη και τις βλάβες μιας παρέμβασης στην υγειονομική περίθαλψη. Η PRISMA επικεντρώνεται στους τρόπους με τους οποίους οι δημιουργοί μπορούν να εξασφαλίσουν μια διαφανή και πλήρη αναφορά αυτού του τύπου έρευνας.

### ➤ Πρωταρχικός στόχος της μελέτης

Η παρούσα μελέτη αποτελεί συστηματική ανασκόπηση έρευνας η οποία θα ασχοληθεί με το θέμα που αφορά τα προβιοτικά στον κολοορθικό καρκίνο.

### ➤ Στρατηγική αναζήτησης

Προκειμένου να συλλεχθεί το υλικό της παρούσης έρευνας αναζητήθηκαν εκτενώς άρθρα στην αγγλική γλώσσα από τη διεθνή βάση δεδομένων PUBMED. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν φαίνονται στον πίνακα 6-1 (βλ. παράρτημα 1).

### ➤ Κριτήρια επιλεξιμότητας και αποκλεισμού

Τα κριτήρια ένταξης που τέθηκαν ήταν: α) το έτος διεξαγωγής της έρευνας στο άρθρο, β) η γλώσσα του άρθρου, γ) το είδος της εμπειρικής έρευνας και δ) η θεματολογία του άρθρου. Αναλυτικά:

α) Όσον αφορά στο έτος διεξαγωγής της έρευνας στο άρθρο επιλέχθηκαν άρθρα που είχαν εκπονηθεί από το 2011 μέχρι και το 2019,

β) Αναφορικά με τη γλώσσα του άρθρου επιλέχθηκαν άρθρα γραμμένα στην αγγλική,

γ) Τα άρθρα που επιλέχθηκαν είχαν διεξάγει πρωτογενή εμπειρική έρευνα, είτε ποσοτική, είτε ποιοτική, είτε συστηματική ανασκόπηση,

δ) Τέλος επιλέχθηκαν άρθρα που αφορούσαν στα προβιοτικά και στον κολοορθικό καρκίνο.

Τα κριτήρια αποκλεισμού αφορούσαν:

- 1) μελέτες που δεν συμμετείχαν άνθρωποι,
- 2) άρθρο που δεν είναι γραμμένο στα αγγλικά,
- 3) κανένα αποτέλεσμα ενδιαφέροντος,
- 4) ομάδα σύγκρισης,
- 5) αποτελέσματα επιστολών, περιλήψεων, συντάξεων ή περιλήψεων συνεδρίων.

➤ **Αποτελέσματα**

Από την αναζήτηση προέκυψαν 350 σχετικά δεδομένα που αξιολογήθηκαν με βάση τα κριτήρια ένταξης που έχουν τεθεί. Ο πίνακας 6-2 (βλ. παράρτημα 1) παρουσιάζει τα αποτελέσματα που βρέθηκαν.

Από τα 350 συνολικά άρθρα επιλέχθηκαν τα 21 καθώς: 60 άρθρα εμφανίστηκαν πάνω από δύο φορές, 71 άρθρα ήταν βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις, 66 άρθρα δεν είχαν περίληψη, 50 ήταν γραμμένα σε γλώσσα άλλη από την αγγλική και τέλος 102 ήταν δημοσιευμένα πριν από το 2011. Γράφημα 6.1 (βλ. παράρτημα 1)

Τα αποτελέσματα που εξήχθησαν υποδηλώνουν ότι στην ανάπτυξη του θέματος θα ληφθεί υπόψη ο τίτλος του άρθρου, οι συγγραφείς, το έτος έκδοσης, ο στόχος της έρευνας, η μεθοδολογία και τα αποτελέσματα, η πολιτική ασφάλειας και τέλος ο στόχος αυτής.

Τα άρθρα που αναλύθηκαν παρουσιάζονται στον πίνακα 6-3 (βλ. παράρτημα 1).

## Κεφάλαιο 7<sup>ο</sup> Αποτελέσματα Συστηματικής Ανασκόπησης

Οι Ambalam και συν. [38] μελέτησαν τον ρόλο των προβιοτικών και των πρεβιοτικών στην πρόληψη του κολοορθικού καρκίνου και διαπίστωσαν ότι η διαμόρφωση μικροχλωρίδας εντέρου με προβιοτικά και πρεβιοτικά, είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό, θα μπορούσε να επηρεάσει θετικά την διασταυρούμενη επικοινωνία μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος και της μικροχλωρίδας, κάτι που θα ήταν επωφελές στην πρόληψη της φλεγμονής και του κολοορθικού καρκίνου.

Οι Zaharuddin και συν.[39] διερεύνησαν την επίδραση της κατανάλωσης προβιοτικών σε ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο. Αποδείχθηκε ότι τα προβιοτικά είναι ασφαλή μετά τη χειρουργική επέμβαση σε τέτοιους ασθενείς. Συγκεκριμένα τα προβιοτικά μπορούν να τροποποιήσουν το εντερικό μικροπεριβάλλον με αποτέλεσμα την πτώση των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών.

Από την άλλη οι Azcárate-Peril και συν.[40] μελέτησαν τους παράγοντες του τρόπου ζωής που αυξάνουν τον κίνδυνο για κολοορθικό καρκίνο λαμβάνοντας υπόψη τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος, την παχυσαρκία και την μειωμένη σωματική δραστηριότητα. Σε αυτό το πλαίσιο, έχει προταθεί ότι οι δίαιτες με υψηλή περιεκτικότητα σε φρούτα και χαμηλή περιεκτικότητα σε κρέας θα μπορούσαν να έχουν προστατευτική επίδραση, μειώνοντας την επίπτωση των ορθοκολικών αδενωμάτων. Σύμφωνα με τη μελέτη η χρήση προβιοτικών λειτουργεί προληπτικά στον κολοορθικό καρκίνο.

Το 2013 οι Arthur και συν. [41] υποστηρίζουν ότι παρόλο που τα προβιοτικά έχουν επιτυχία στην πρόληψη της ανάπτυξης κολοορθικού καρκίνου (CRC) που σχετίζεται με την κολίτιδα, τα ευεργετικά αποτελέσματα της παρέμβασης είναι σχετικά άγνωστα. Ως εκ τούτου καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι απαιτούνται περαιτέρω μελέτες για την διερεύνηση των θετικών επιδράσεων των προβιοτικών στον κολοορθικό καρκίνο.

Οι Bassaganya-Riera και συν. [42] αναφέρουν ότι η φλεγμονώδης νόσος του εντέρου αυξάνει τον κίνδυνο κολοορθικού καρκίνου. Η μελέτη τους στόχευσε στη διερεύνηση των κυτταρικών και μοριακών μηχανισμών που αποτελούν τη βάση της αποτελεσματικότητας των προβιοτικών βακτηρίων σε μοντέλα καρκίνου μυών. Συμπέραναν θετικές επιδράσεις των προβιοτικών στον κολοορθικό καρκίνο.

Ο Chong [43] διερεύνησε από τι εξαρτάται η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στην πρόληψη του κολοορθικού καρκίνου. Διαπίστωσε ότι η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στην πρόληψη αυτού, εξαρτάται από το στέλεχος του μικροοργανισμού, ενώ η βιωσιμότητα μπορεί να μην αποτελεί προϋπόθεση για ορισμένους προβιοτικούς αντικαρκινικούς μηχανισμούς. Τα αναδυόμενα δεδομένα υποδηλώνουν ότι τα συμβιοτικά είναι μια πιο αποτελεσματική προσέγγιση από ότι τα προβιοτικά ή τα πρεβιοτικά μόνο.

Σκοπός της ανασκόπησης των Dos Reis και συν.[44] ήταν να συζητηθούν οι πιθανοί μηχανισμοί δράσης των προβιοτικών στην πρόληψη του κολοορθικού καρκίνου. Συμπέραναν ότι η σύνθεση της εντερικής μικροχλωρίδας θεωρείται ως σημαντικός παράγοντας κινδύνου στην ανάπτυξη του κολοορθικού καρκίνου και τα προβιοτικά είναι σε θέση να τροποποιήσουν θετικά τη σύνθεση αυτής της μικροχλωρίδας.

Οι Durko και Malecka-Panas [45] μελέτησαν πως ο δυτικός τρόπος ζωής και οι διατροφικοί παράγοντες μπορεί να ευθύνονται για την υψηλή συχνότητα εμφάνισης κολοορθικού καρκίνου στις βιομηχανικές χώρες. Η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος και η χαμηλή πρόσληψη φυτικών ινών και πολλαπλών προστατευτικών φυτοχημικών που απαντώνται σε φρούτα, λαχανικά και ολόκληρα δημητριακά μπορεί να ευθύνεται για την υψηλή συχνότητα εμφάνισης αυτού του νεοπλάσματος στον δυτικό κόσμο. Επιπλέον, η παχυσαρκία, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, η χρήση καπνού και αλκοόλ, η στέρηση ύπνου και άλλοι παράγοντες έχουν αποδειχθεί ότι αυξάνουν περαιτέρω τον κίνδυνο εμφάνισής του. Ο εντοπισμός και η κατανόηση των μηχανισμών μέσω των οποίων επηρεάζουν την κολοορθική καρκινογένεση είναι απαραίτητοι για την εισαγωγή συστάσεων για έναν προστατευτικό τρόπο ζωής.

Το 2015 ο Gao και συν.[46] μέσα από την ανασκόπηση μελετών που χρησιμοποιούν ζωικά μοντέλα έδειξαν ότι τα προβιοτικά μπορεί να έχουν ευεργετικό ρόλο στην πρόληψη του καρκίνου. Ωστόσο, ο υποκείμενος μηχανισμός των ευεργετικών αποτελεσμάτων της επεμβατικής προβιοτικής αγωγής στην μικροχλωρίδα του εντέρου παραμένει ασαφής.

Οι Asa Hakansson και συν. [47] αξιολόγησαν την επίδραση των προβιοτικών στην κολοορθική καρκινογένεση και στην επακόλουθη βλάβη του ήπατος. Συμπέραναν ότι τα προβιοτικά αμβλύνουν τις ηπατικές βλάβες μειώνοντας την παρεγχυματική διείσδυση και τη συχνότητα της στάσης και της μετατόπισης. Επίσης η χρήση προβιοτικών καθυστερεί την καρκινογένεση στο κόλον.

Ο Jacouton και συν. [48] μελέτησαν πως η μικροχλωρίδα του εντέρου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην υγεία του εντέρου και μία ανισορροπία στη σύνθεσή της μπορεί να οδηγήσει σε χρόνια φλεγμονή του εντέρου και σε μια προδιάθεση για την ανάπτυξη του κολοορθικού καρκίνου. Επιπλέον, η κατανάλωση αυτών των ευεργετικών βακτηρίων μπορεί επίσης να ρυθμίζει ευνοϊκά τη σύνθεση της μικροχλωρίδας του εντέρου, η οποία έχει περιγραφεί σε αρκετές μελέτες ότι διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κολοορθική καρκινογένεση. Στόχος της μελέτης τους, ήταν να εκτιμηθεί το προστατευτικό αποτέλεσμα της, από του στόματος θεραπείας με *Lactobacillus casei* BL23. Συνολικά, τα αποτελέσματα καταδεικνύουν τις υψηλές δυνατότητες του *L. casei* BL23 στην ανάπτυξη νέων στρατηγικών βάσει προβιοτικών στην καταπολέμηση του κολοορθικού καρκίνου.

Ο Kahouli και συν.[49] θέλησαν να μελετήσουν κατά πόσο τα προβιοτικά σκευάσματα υπόσχονται πολλά στην αντιμετώπιση του κολοορθικού καρκίνου σε προληπτικό και πρώιμο θεραπευτικό στάδιο. Σύμφωνα με τα συμπεράσματά τους τα προβιοτικά σκευάσματα δείχνουν να υπόσχονται πολλά στην αντιμετώπιση του κολοορθικού καρκίνου ως προληπτικό και πρώιμο θεραπευτικό στάδιο.

Οι Lee και συν. [50] μελέτησαν αν τα προβιοτικά μπορεί να βοηθήσουν στην επίλυση των συμπτωμάτων του εντέρου και στη βελτίωση της ποιότητας ζωής. Από την έρευνα προέκυψε πως τα προβιοτικά βελτίωσαν τα συμπτώματα του εντέρου και την ποιότητα ζωής στους επιζώντες του κολοορθικού καρκίνου.

Το 2013 ο Liu και συν.[51], μελέτησαν πως η ζονουλίνη μία πρόσφατα ανακαλυφθείσα πρωτεΐνη διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση της διαπερατότητας του εντέρου. Στόχος τους ήταν να προσδιοριστούν τα αποτελέσματα της περιεγχειρητικής χορήγησης προβιοτικών σε συγκεντρώσεις ζονουλίνης σε ορό και η επακόλουθη επίδραση στις μετεγχειρητικές λοιμώδεις επιπλοκές σε ασθενείς που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση του παχέος εντέρου. Κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι τα προβιοτικά ελάττωσαν τη συγκέντρωση ζονουλίνης στον ορό, τη διάρκεια της μετεγχειρητικής πυρεξίας, τη διάρκεια της αντιβιοτικής θεραπείας και το ποσοστό των μετεγχειρητικών μολυσματικών επιπλοκών. Η περιεγχειρητική προβιοτική θεραπεία μπορεί να μειώσει το ποσοστό της μετεγχειρητικής σηψαιμίας και σχετίζεται με μειωμένες συγκεντρώσεις ζονουλίνης στον ορό σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κολεκτομή.

Σύμφωνα με τους Peitsidou , Karantanos και Theodoropoulos [52] η συμπλήρωση με προ-/πρε-/συμβιοτικά φαίνεται να παρέχει ευεργετικά αποτελέσματα σε διάφορες πτυχές της κοιλιακής παθολογίας. Η ανασκόπησή τους παρουσίασε τις πιθανές κλινικές εφαρμογές των προ-/πρε-/συμβιοτικών στην χειρουργική επέμβαση κολοορθικού καρκίνου. Συμπέραναν πως παρά τα θετικά αποτελέσματα και την πληθώρα των παραγόντων, οι συνδυασμοί και οι συγκεντρώσεις των βακτηρίων, η ασυνέπεια στη χορήγηση, η ανομοιογένεια των συγκριτικών ομάδων και η έλλειψη αυστηρών κλινικών παραμέτρων παραμένουν εμπόδια στην προσπάθεια καθιέρωσης μιας οριστικής κλινικής στρατηγικής αυτή τη στιγμή. Απαιτείται περαιτέρω εργασία για να κατανοηθεί η κλινική τους αξία σε ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο.

Οι Raman και συν.[53] στήριξαν την μελέτη τους στο γεγονός ότι τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί που, όταν λαμβάνονται σε επαρκή ποσότητα, προσφέρουν υγιεινή ωφέλεια στον ξενιστή τους. Συμπέραναν ότι η αντικαρκινική δραστηριότητα των προβιοτικών είναι διαπιστευμένη κυρίως (1) στην αδρανοποίηση των καρκινογόνων ενώσεων, (2) στη μείωση του εντερικού pH, (3) στη διαφοροποίηση και ενίσχυση της έμφυτης ανοσίας του ξενιστή μέσω της έκκρισης των αντιφλεγμονωδών μορίων, (4) αλλοίωση της εντερική μικροχλωρίδας, (5) αντιπολλαπλασιαστικά αποτελέσματα μέσω ρύθμισης της απόπτωσης και της διαφοροποίησης των



κυττάρων και (6) αναστολή των οδών σηματοδότησης της τυροσίνης της κινάσης. Το αντιφλεγμονώδες *Faecalibacterium prausnitzii* θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως ένα πιθανό προβιοτικό έναντι της κολίτιδας και του κολορθικού καρκίνου.

Οι Zhang και συν. [54] μελέτησαν τις επιδράσεις των από του στόματος τριπλών βιώσιμων προβιοτικών *Bifidus* σε ασθενείς με κολορθικό καρκίνο. Εξήντα ασθενείς που υποβλήθηκαν σε ριζική εκτομή του ορθοκολικού γονιδίου ανατέθηκαν τυχαία σε προεγχειρητική προβιοτική θεραπεία τριών ημερών (ημέρες  $-5$  έως  $-3$ ) (ομάδα A, n=30) ή σε εικονικό φάρμακο (ομάδα B, n=30). Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης τα προεγχειρητικά από του στόματος τριπλά βίωσιμα προβιοτικά *Bifidus* ελαχιστοποιούν την μετεγχειρητική εμφάνιση μολυσματικών ασθενειών.

Οι Myung και Joo [55] στην ανασκόπησή τους, μελέτησαν τον πολυπαραγοντικό ρόλο της εντερικής μικροχλωρίδας στον κολορθικό καρκίνο και τον ρόλο των προβιοτικών στην πρόληψη αυτού. Η εντερική μικροχλωρίδα και το μικροβίωμά της σχηματίζουν μια ποικιλόμορφη και πολύπλοκη οικολογική κοινότητα που επηρεάζει βαθιά την εντερική ομοιόσταση και τις ασθένειες. Γίνεται ολοένα και πιο προφανές ότι ο μεγάλος και πολύπλοκος βακτηριακός πληθυσμός του παχέος εντέρου διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην κολορθική καρκινογένεση. Πολλές μελέτες κολορθικού δείχνουν ότι η ανοσία και η φλεγμονή του εντέρου έχουν αντίκτυπο στην ανάπτυξη του καρκίνου. Επιπλέον, τα βακτήρια έχουν συνδεθεί με τον κολορθικό καρκίνο από την παραγωγή τοξικού και γονιδιοτοξικού βακτηριακού μεταβολίτη.

Οι Sharma and Shukla [56] μελέτησαν από που προέρχονται οι ευεργετικές επιδράσεις των προβιοτικών. Συμπέραναν ότι η δυναμική των προβιοτικών στελεχών κατά του κολορθικού καρκίνου οφείλεται στα μεταβιοτικά που έχουν επιγενετικές, αντιμεταλλακτικές, ανοσορρυθμιστικές, αποπτωτικές και αντιμεταστατικές επιδράσεις.

Οι Uccello και συν. [57] μελέτησαν εάν τα προβιοτικά μπορούν να λειτουργήσουν ως προληπτικοί παράγοντες στον κολορθικό καρκίνο. Συμπέραναν από τις *in vivo* και μοριακές μελέτες ότι τα προβιοτικά μπορούν να λειτουργήσουν για την πρόληψη του κολορθικού καρκίνου.

Τέλος οι Zhong, Zhang and Covasa [58], μελέτησαν κατά πόσο τα προβιοτικά λειτουργούν προληπτικά και θεραπευτικά στον κολορθικό καρκίνο. Διαπίστωσαν ότι η χρήση προβιοτικών αυξάνεται σε δημοτικότητα τόσο για την πρόληψη όσο και για τη θεραπεία ποικίλων ασθενειών.

## Συζήτηση

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της συστηματικής ανασκόπησης συμπεραίνεται ότι οι περισσότερες μελέτες συμφωνούν για τα οφέλη των προβιοτικών στην πρόληψη αλλά και θεραπεία του καρκίνου [38, 39, 42, 44, 46, 48, 49, 50-58]. Συγκεκριμένα οι Ambalam και συν. [38], Dos Reis και συν.[44], Myung και Joo [55], Sharma και Shukla [56], Uccello και συν. [57] και Zhong και συν. [58] συμφωνούν ότι η χρήση προ και πρε βιοτικών διαμορφώνει με τέτοιο τρόπο τη μικροχλωρίδα του εντέρου ώστε δυναμώνοντας το ανοσοποιητικό προλαμβάνει φλεγμονές και τον κολοορθικό καρκίνο. Οι Bassaganya-Riera και συν. [42] συμπέραναν συγκεκριμένους μοριακούς μηχανισμούς που προλαμβάνουν τον καρκίνο αυτό. Τα παραπάνω συμφωνούν με τη βιβλιογραφική ανασκόπηση του θέματος. Συγκεκριμένα πολλές μελέτες έχουν πραγματοποιηθεί μέχρι σήμερα για τον ρόλο των προβιοτικών στην πρόληψη και την αντιμετώπιση του καρκίνου. Τα προβιοτικά μπορεί να αναστέλλουν την ανάπτυξη βακτηριδίων που μετατρέπουν προκαρκινογόνα συστατικά σε καρκινογόνες ουσίες. Το αποτέλεσμα της δράσης είναι η μείωση της συγκέντρωσης καρκινογόνων συστατικών στο έντερο.

Επίσης οι Jacouton και συν. [48] έδειξαν ότι το *L. casei* BL23 προστατεύει σημαντικά από την ανάπτυξη του κολοορθικού όγκου. Ειδικότερα, η θεραπεία με *L. casei* BL23 μείωσε τις ιστολογικές βαθμολογίες και τις τιμές του δείκτη πολλαπλασιασμού. Επιπλέον, η ανάλυση αποκάλυψε ότι το *L. casei* BL23 άσκησε μία ανοσορρυθμιστική επίδραση, μεσολαβούμενη από την ρύθμιση προς τα κάτω της κυταροκίνης IL-22 και από μία αντιπολλαπλασιαστική επίδραση, με μεσολάβηση της αύξησης της κασπάσης-7, της κασπάσης-9 και της Bik. Τέλος, η θεραπεία με *L. casei* BL23 έτεινε να εξισορροπήσει την προκαλούμενη από τον κολοορθικό καρκίνο δυσβακτηρίωση, όπως καταδεικνύεται από την ανάλυση μικροβίων στα κόπρανα. Συνολικά, τα αποτελέσματα καταδεικνύουν τις υψηλές δυνατότητες του *L. casei* BL23 στην ανάπτυξη νέων στρατηγικών βάσει προβιοτικών στην καταπολέμηση του κολοορθικού καρκίνου.

Τα παραπάνω συμφωνούν με τη βιβλιογραφική ανασκόπηση του θέματος. Σε μελέτη με 48 ασθενείς με καρκίνο στην ουροδόχο κύστη τους χορηγήθηκε συμπλήρωμα *L. casei*. Μετά από 1 χρόνο χορήγησης συμπληρώματος οι όγκοι είχαν επανεμφανιστεί στην ομάδα ελέγχου σε ποσοστό 83% (19 από τους 23) ενώ στην ομάδα που πήρε το συμπλήρωμα το ποσοστό ήταν 57% (12 από τους 21) [59].

Οι Kahouli και συν. [49] υποστήριξαν ότι τα προβιοτικά σκευάσματα δείχνουν να υπόσχονται πολλά στην αντιμετώπιση του κολοορθικού καρκίνου ως προληπτικό και πρώιμο θεραπευτικό στάδιο. Οι Lee και συν. [50] συμπέραναν ότι η χορήγηση προβιοτικών μείωσε σημαντικά το ποσοστό των ασθενών που πάσχουν από συμπτώματα ευερέθιστου εντέρου (0 εβδομάδα έναντι 12 εβδομάδων, 67,9% έναντι 45,7%,  $p = 0,03$ ), βελτίωσε τη FACT που σχετίζεται με τον κολοορθικό καρκίνο (γραμμή βάσης έναντι 12 εβδομάδων:  $19,79 \pm 4,66$  έναντι  $21,18 \pm 3,67$ ,  $p = 0,04$ ) και την FACT που σχετίζεται με την κόπωση (γραμμή βάσης έναντι 12 εβδομάδων:  $43,00$

(36,50-45,50) έναντι 44,50 (38,50-49,00),  $p = 0,02$ ) και τις βαθμολογίες PHQ-9 (0 εβδομάδες έναντι 12 εβδομάδων, 3,00 (0-8,00) έναντι 1,00 (0-3,00),  $p = 0,01$ ). Διαπιστώθηκαν σημαντικές διαφορές στις αναλογίες των ασθενών με συμπτώματα του εντέρου ( $p < 0,05$ ), στις βαθμολογίες λειτουργικής ευεξίας ( $p = 0,04$ ) και στις βαθμολογίες FACT που σχετίζονται με τον καρκίνο ( $p = 0,04$ ) μεταξύ των δύο ομάδων. Τα προβιοτικά βελτίωσαν τα συμπτώματα του εντέρου και την ποιότητα ζωής στους επιζώντες του κολοορθικού καρκίνου. Τα παραπάνω συμφωνούν με τη βιβλιογραφική ανασκόπηση του θέματος. Παρόμοια μελέτη με των Westhoff et al.[59] πραγματοποιήθηκε σε 125 ασθενείς. Αυτοί ταξινομήθηκαν ανάλογα με τον αριθμό επανεμφάνισης των όγκων. Συμπερασματικά βραχύχρονες μελέτες δείχνουν ότι η πρόσληψη γαλακτοβάκιλων μπορεί να μειώσουν την απορρόφηση μεταλλαξιγόνων συστατικών από την πεπτική οδό. Αν αυτό βοηθά στην αποφυγή ή την μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου είναι κάτι που απαιτεί παραπέρα διερεύνηση.

Οι Liu και συν [51] υποστήριξαν ότι τα προβιοτικά ελάττωσαν τη συγκέντρωση ζονουλίνης στον ορό ( $P, 0.001$ ), τη διάρκεια της μετεγχειρητικής πυρεξίας, τη διάρκεια της αντιβιοτικής θεραπείας και το ποσοστό των μετεγχειρητικών μολυσματικών επιπλοκών (όλα  $P, 0.05$ ). Η οδός σηματοδότησης της πρωτεϊνικής κινάσης που ενεργοποιείται από μιτογόνο p38 αναστέλλεται από τα προβιοτικά. Η περιεγχειρητική προβιοτική θεραπεία μπορεί να μειώσει το ποσοστό της μετεγχειρητικής σηψαιμίας που σχετίζεται με μειωμένες συγκεντρώσεις ζονουλίνης στον ορό σε ασθενείς που υποβάλλονται σε κολεκτομή.

Οι Peitsidou, Karantanos και Theodoropoulos [52] ανέδειξαν ενθαρρυντικά αποτελέσματα για τον προστατευτικό ρόλο τους έναντι της διάρροιας που προκαλείται από την επικουρική (χημιο) ακτινοβολία. Τέτοια συμπληρώματα μπορούν επίσης να επιφέρουν βελτίωση της ποιότητας ζωής μετά τη γαστρεντερική κολεκτομή. Παρά τα θετικά αποτελέσματα και την πληθώρα των παραγόντων, οι συνδυασμοί και οι συγκεντρώσεις των βακτηρίων, η ασυνέπεια στη χορήγηση, η ανομοιογένεια των συγκριτικών ομάδων και η έλλειψη αυστηρών κλινικών παραμέτρων παραμένουν εμπόδια στην προσπάθεια καθιέρωσης μιας οριστικής κλινικής στρατηγικής αυτή τη στιγμή. Απαιτείται περαιτέρω εργασία για να κατανοηθεί η κλινική τους αξία σε ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο.

Οι Raman και συν. [53] ανέδειξαν την αντικαρκινική δραστηριότητα των προβιοτικών. Τέλος οι Zhang και συν [54] συμπέραναν ότι τα προεγχειρητικά από του στόματος τριπλά βιώσιμα προβιοτικά Bifidus ελαχιστοποιούν την μετεγχειρητική εμφάνιση μολυσματικών επιπλοκών, με πιθανούς μηχανισμούς που αποδίδονται στη διατήρηση της εντερικής χλωρίδας και τον περιορισμό της βακτηριακής μετατόπισης από το έντερο.

Αναφορικά με την πρόληψη του κολοορθικού καρκίνου οι Zaharuddin και συν. [39] που αφορούν μελέτη της παρούσης συστηματικής ανασκόπησης διαπίστωσαν ότι τα προβιοτικά μπορούν να τροποποιήσουν το εντερικό μικροπεριβάλλον με αποτέλεσμα την πτώση των προ-φλεγμονωδών

κυτταροκινών. Συγκεκριμένα διαπίστωσαν σημαντική μείωση του επιπέδου των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών, TNF- $\alpha$ , IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-17C και IL-22 σε ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο που έλαβαν προβιοτικά σε σύγκριση με το επίπεδο προ της θεραπείας ( $P < 0,05$ ). Αναλυτικά, τα προβιοτικά που περιέχουν έξι μικροοργανισμούς των στελεχών *Lactobacillus* και *Bifidobacteria* είναι ασφαλή για κατανάλωση στις τέσσερις εβδομάδες μετά τη χειρουργική επέμβαση σε ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο και έχουν μειώσει τις προ-φλεγμονώδεις κυτταροκίνες (εκτός από την IFN- $\gamma$ ).

Με το παραπάνω συμφωνούν και οι οι Ambalam και συν. [38] βάσει των οποίων η διαμόρφωση μικροχλωρίδας εντέρου με προβιοτικά και πρεβιοτικά, είτε μεμονωμένα είτε σε συνδυασμό, θα μπορούσε να επηρεάσει θετικά την διασταυρούμενη επικοινωνία μεταξύ του ανοσοποιητικού συστήματος και της μικροχλωρίδας, κάτι που θα ήταν επωφελές στην πρόληψη της φλεγμονής και του κολοορθικού καρκίνου. Επίσης και οι Gao και συν[46], τόνισαν ότι τα προβιοτικά βελτιώνουν την σύνθεση της μικροχλωρίδας του βλεννογόνου και μειώνουν σημαντικά την πληθώρα των παθογόνων που σχετίζονται με τον βλεννογόνο σε ασθενείς με κολοορθικό καρκίνο. Οι παρατηρήσεις της μελέτης τους έδειξαν ότι η μικροβιακή δομή του καρκινικού ιστού διέφερε σημαντικά από αυτή των υγιών ατόμων και ότι η μικροχλωρίδα στον κολοορθικό καρκίνο εμφάνισε μικρότερη ποικιλομορφία. Αναφέρθηκε ότι η παρεμβατική θεραπεία με προβιοτικά αύξησε την πυκνότητα και ποικιλομορφία των μικροβίων του βλεννογόνου και τροποποίησε την μικροχλωρίδα που σχετίζεται με τον βλεννογόνο. Η πυροαλληλούχιση έδειξε ότι τα προβιοτικά μείωσαν σημαντικά (5 φορές) την αφθονία μίας βακτηριακής ταξινομικής ομάδας που αποδόθηκε στο γένος *Fusobacterium*, το οποίο είχε προηγουμένως προταθεί ως ένας παράγοντας που συμβάλλει στην αύξηση της ογκογένεσης.

Σύμφωνα με την παρούσα συστηματική ανασκόπηση οι Azcárate-Peril και συν. [40] τα προβιοτικά, τα οποία ορίζονται ως «ζωντανοί μικροοργανισμοί που, όταν χορηγούνται σε επαρκείς ποσότητες, προσφέρουν ένα όφελος για την υγεία στον ξενιστή», είναι ικανά για παροδική διαφοροποίηση της μικροχλωρίδας και τα ευεργετικά τους αποτελέσματα περιλαμβάνουν την ενίσχυση των φυσικών αμυντικών μηχανισμών και την προστασία έναντι των γαστρεντερικών διαταραχών. Οι ίδιοι συμπέραναν ότι τα προβιοτικά έχουν χρησιμοποιηθεί με επιτυχία στη διαχείριση της διάρροιας και σε φλεγμονώδεις νόσους του εντέρου. Έχει αποδειχτεί πέρα από κάθε αμφιβολία η επίδραση των προβιοτικών στην αντιμετώπιση της διάρροιας. Αυτό γίνεται με την επίδρασή τους στο ανοσοποιητικό σύστημα. Επίσης προφυλάσσουν από μολύνσεις, επειδή ανταγωνίζονται με τους παθογόνους μικροοργανισμούς για να καταλάβουν θέση μέσα στην γαστρεντερική οδό και τα επιθηλιακά κύτταρα [34,61]. Η κατανάλωση *Lactobacillus GG*, μείωσε την διάρροϊκή φάση κατά μέσο όρο από 3.5-2.5 μέρες σε νοσηλευόμενα παιδιά. [62] ή σε παιδιά που νοσηλεύτηκαν στο σπίτι [63]. Παραπέρα, οι Bertelt & Guerrant [64] έδειξαν ότι η ανοσολογική αντίδραση στον εμβολιασμό από το στόμα με ζωντανό στέλεχος *rotavirus*, ήταν καλύτερη σε παιδιά που πήραν συμπλήρωμα

*Lactobacillus GG* συγκριτικά με την ομάδα ελέγχου. Αναφορικά με τις φλεγμονές τα προβιοτικά μπορεί ακόμα να είναι χρήσιμα στη θεραπεία και την πρόληψη πολλών φλεγμονωδών παθήσεων της γαστρεντερικής οδού. Στελέχη του *Lactobacillus reuteri* και *Lactobacillus plantarum* χρησιμοποιήθηκαν για να προφυλάξουν φλεγμονώδεις αλλαγές σχετιζόμενες με εντεροκολίτιδα σε ποντικούς [65]. Η χορήγηση γαλακτοβάκिलων προκάλεσε μείωση της συγκέντρωσης στο έντερο μυελοπεροξυδάσης, η οποία σχετίζεται με φλεγμονές. Παράλληλα δε μείωσε την τοποθέτηση εντερικών μικροοργανισμών σε εκτός εντέρου τοποθεσίες. Είναι επίσης γνωστό ότι τα προβιοτικά είναι χρήσιμα στην θεραπεία φλεγμονών που σχετίζονται με αυξημένη ανάπτυξη των βακτηριδίων που βρίσκονται στο έντερο.

Από την άλλη ο Chong [43] έθεσε τον περιορισμό ότι η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στην πρόληψη του κολοορθικού καρκίνου εξαρτάται από το στέλεχος του μικροοργανισμού και η βιωσιμότητα μπορεί να μην αποτελεί προϋπόθεση για ορισμένους προβιοτικούς αντικαρκινικούς μηχανισμούς. Επίσης οι Arthur και συν. [41] διαπίστωσαν ότι η επεμβατική θεραπεία με προβιοτικά VSL#3 αλλάζει την προσκολλημένη στον βλεννογόνο μικροχλωρίδα του αυλού, αλλά δεν προστατεύει κατά της φλεγμονής ή ογκογένεσης στο μοντέλο αζοξυμεθανίου (AOM)/Π102/2 μυών με κολοορθικό καρκίνο που σχετίζεται με κολίτιδα. Σύμφωνα με τα αποτελέσματα το VSL#3 (109 CFU/ζώο/ημέρα) ενίσχυσε την διηθητικότητα του όγκου, την πολλαπλότητα, τις βαθμολογίες ιστολογικής δυσπλασίας και την εισβολή αδενοκαρκινώματος σε σχέση με τους μύες που δεν υποβλήθηκαν σε αγωγή με VSL#3. Η αλληλούχιση Illumina 16S κατέδειξε ότι το VSL#3 μείωσε σημαντικά (16 φορές) την αφθονία μιας βακτηριακής ταξινομικής ομάδας που αποδόθηκε στο γένος *Clostridium* στην προσκολλημένη στον βλεννογόνο μικροχλωρίδα. Ως εκ τούτου η επεμβατική θεραπεία με VSL#3 μπορεί να μεταβάλει τη σύνθεση της μικροβιακής κοινότητας και να ενισχύσει την ογκογένεση στο μοντέλο AOM/Π102/2.

### **Περιορισμοί της μελέτης**

Η παρούσα συστηματική ανασκόπηση υπόκειται σε κάποιους περιορισμούς. Συγκεκριμένα το γεγονός ότι χρησιμοποιήθηκε μόνο μία βάση δεδομένων η PUBMED αποτελεί έναν περιορισμό. Επίσης το γεγονός ότι επιλέχθηκαν άρθρα μόνο στα αγγλικά αποτελεί έναν ακόμη περιορισμό.

## Συμπεράσματα

Ο στόχος της παρούσης μελέτης, ήταν να διασαφηνίσει το αν τα προβιοτικά παίζουν αποτρεπτικό ρόλο στην εμφάνιση καρκίνου παχέος εντέρου ή αν η λήψη τους είναι απλά προληπτική. Η παρούσα μελέτη αποτέλεσε συστηματική ανασκόπηση έρευνας η οποία ασχολήθηκε με το θέμα που αφορά τα προβιοτικά στον κολοορθικό καρκίνο.

Ολοκληρώνοντας την παρούσα συστηματική ανασκόπηση συμπεραίνεται ότι όλες οι μελέτες αναφέρονται στα ευεργετικά αποτελέσματα των προβιοτικών στην πρόληψη αλλά και θεραπεία του καρκίνου, στον κολοορθικό καρκίνο και γενικά στην υγεία του ανθρώπου. Τα προβιοτικά μπορεί να αναστέλλουν την ανάπτυξη βακτηριδίων που μετατρέπουν προκαρκινογόνα συστατικά σε καρκινογόνες ουσίες. Το αποτέλεσμα της δράσης είναι η μείωση της συγκέντρωσης καρκινογόνων συστατικών στο έντερο. Τέλος τα προβιοτικά μπορούν να τροποποιήσουν το εντερικό μικροπεριβάλλον με αποτέλεσμα την πτώση των προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών.

Βέβαια δύο από τις 21 μελέτες έθεσαν τον περιορισμό ότι η αποτελεσματικότητα των προβιοτικών στην πρόληψη του κολοορθικού καρκίνου εξαρτάται από το στέλεχος του μικροοργανισμού και η βιωσιμότητα μπορεί να μην αποτελεί προϋπόθεση για ορισμένους προβιοτικούς αντικαρκινικούς μηχανισμούς. Τέλος διαπιστώθηκε ότι η επεμβατική θεραπεία με προβιοτικά VSL#3 αλλάζει την προσκολλημένη στον βλεννογόνο μικροχλωρίδα του αυλού, αλλά δεν προστατεύει κατά της φλεγμονής ή ογκογένεσης στο μοντέλο αζοξυμεθανίου (AOM)/Π102/2 μυών με κολοορθικό καρκίνο που σχετίζεται με κολίτιδα.

## Βιβλιογραφικές Αναφορές

1. Torre, L. A., Bray, F., Siegel, R. L., Ferlay, J., Lortet-Tieulent, J., & Jemal, A. (2015). Global cancer statistics, 2012. *CA: a cancer journal for clinicians*, 65(2), 87-108.
2. Siegel, R. L., Miller, K. D., & Jemal, A. (2016). Cancer statistics, 2016. *CA: a cancer journal for clinicians*, 66(1), 7-30.
3. Jemal, A., Ward, E. M., Johnson, C. J., Cronin, K. A., Ma, J., Ryerson, A. B., ... & Anderson, R. N. (2017). Annual report to the nation on the status of cancer, 1975–2014, featuring survival. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 109(9), djx030.
4. Hendler, R., & Zhang, Y. (2018). Probiotics in the treatment of colorectal cancer. *Medicines*, 5(3), 101.
5. Delia, P., Sansotta, G., Donato, V., Frosina, P., Messina, G., De Renzis, C., & Famularo, G. (2017). Use of probiotics for prevention of radiation-induced diarrhea. *World journal of gastroenterology: WJG*, 13(6), 912.
6. Mego, M., Chovanec, J., Vochyanova-Andrejalova, I., Konkolovsky, P., Mikulova, M., Reckova, M., ...& Lagin, A. (2015). Prevention of irinotecan induced diarrhea by probiotics: a randomized double blind, placebo controlled pilot study. *Complementary therapies in medicine*, 23(3), 356-362.
7. Σαχίνου, Ι., (2003), «Καρκίνος», ανάκτηση από: στο [www.medlok.gr](http://www.medlok.gr)
8. DeSantis, C. E., Lin, C. C., Mariotto, A. B., Siegel, R. L., Stein, K. D., Kramer, J. L., ... & Jemal, A. (2014). Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. *CA: a cancer journal for clinicians*, 64(4), 252-271.
9. Postow, M. A., Callahan, M. K., & Wolchok, J. D. (2015). Immune checkpoint blockade in cancer therapy. *Journal of clinical oncology*, 33(17), 1974.
10. Greenstein, J. P. (2016). *Biochemistry of cancer*. Elsevier.
11. Mur, P., Sánchez-Cuartielles, E., Aussó, S., Aiza, G., Valdés-Mas, R., Pineda, M., ... & Moreno, V. (2016). Scarce evidence of the causal role of germline mutations in *UNC5C* in hereditary colorectal cancer and polyposis. *Scientific reports*, 6, 20697.
12. Katsiki, N., Mikhailidis, D. P., & Mantzoros, C. (2018). Non-alcoholic fatty liver disease and colorectal cancer: A marker of risk or common causation?. *Metabolism-Clinical and Experimental*, 87, A10-A13.
13. Papastergiou, V., Karatapanis, S., & Georgopoulos, S. D. (2016). *Helicobacter pylori* and colorectal neoplasia: Is there a causal link?. *World journal of gastroenterology*, 22(2), 649.

14. Bastide, N. M., Chenni, F., Audebert, M., Santarelli, R. L., Taché, S., Naud, N., ... & Kuhnle, G. G. (2015). A central role for heme iron in colon carcinogenesis associated with red meat intake. *Cancer research*, 75(5), 870-879.
15. Bettini, S., Boutet-Robinet, E., Cartier, C., Coméra, C., Gaultier, E., Dupuy, J., ...& Thieriet, N. (2017). Food-grade TiO<sub>2</sub> impairs intestinal and systemic immune homeostasis, initiates preneoplastic lesions and promotes aberrant crypt development in the rat colon. *Scientific Reports*, 7, 40373.
16. Reddy, B. S. (2018). Diet and colon cancer: evidence from human and animal model studies. In *Diet, nutrition and cancer: a critical evaluation* (pp. 47-66). CRC Press.
17. O'Neill, A. M., Burrington, C. M., Gillaspie, E. A., Lynch, D. T., Horsman, M. J., & Greene, M. W. (2016). High-fat Western diet-induced obesity contributes to increased tumor growth in mouse models of human colon cancer. *Nutrition research*, 36(12), 1325-1334.
18. Vipperla, K., & O'Keefe, S. J. (2016). Diet, microbiota, and dysbiosis: a 'recipe' for colorectal cancer. *Food & function*, 7(4), 1731-1740.
19. Grosso, G., Bella, F., Godos, J., Sciacca, S., Del Rio, D., Ray, S., ... & Giovannucci, E. L. (2017). Possible role of diet in cancer: Systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. *Nutrition reviews*, 75(6), 405-419.
20. Van Blarigan, E. L., & Meyerhardt, J. A. (2015). Role of physical activity and diet after colorectal cancer diagnosis. *Journal of Clinical Oncology*, 33(16), 1825.
21. Fasanelli, F., Giraud, M. T., Vineis, P., Fiano, V., Fiorito, G., Grasso, C., ... & Mattiello, A. (2019). DNA methylation, colon cancer and Mediterranean Diet: results from the EPIC-Italy cohort. *Epigenetics*, (just-accepted).
22. Griffin, L. E., Djuric, Z., Angiletta, C. J., Mitchell, C. M., Baugh, M. E., Davy, K. P., & Neilson, A. P. (2019). A Mediterranean diet does not alter plasma trimethylamine N-oxide concentrations in healthy adults at risk for colon cancer. *Food & function*, 10(4), 2138-2147.
23. Markowiak, P., & Śliżewska, K. (2017). Effects of probiotics, prebiotics, and synbiotics on human health. *Nutrients*, 9(9), 1021.
24. Gibson, G. R., Hutkins, R., Sanders, M. E., Prescott, S. L., Reimer, R. A., Salminen, S. J., ... & Verbeke, K. (2017). Expert consensus document: The International Scientific Association for Probiotics and Prebiotics (ISAPP) consensus statement on the definition and scope of prebiotics. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 14(8), 491.
25. Pandey, K. R., Naik, S. R., & Vakil, B. V. (2015). Probiotics, prebiotics and synbiotics-a review. *Journal of food science and technology*, 52(12), 7577-7587.
26. Uyeno, Y., Shigemori, S., & Shimosato, T. (2015). Effect of probiotics/prebiotics on cattle health and productivity. *Microbes and environments*, ME14176.



27. Rastall, R. A., & Gibson, G. R. (2015). Recent developments in prebiotics to selectively impact beneficial microbes and promote intestinal health. *Current Opinion in Biotechnology*, 32, 42-46.
28. Hutkins, R. W., Krumbeck, J. A., Bindels, L. B., Cani, P. D., Fahey Jr, G., Goh, Y. J., ... & Vaughan, E. (2016). Prebiotics: why definitions matter. *Current opinion in biotechnology*, 37, 1-7.
29. Kerry, R. G., Patra, J. K., Gouda, S., Park, Y., Shin, H. S., & Das, G. (2018). Benefaction of probiotics for human health: A review. *Journal of food and drug analysis*, 26(3), 927-939.
30. Krumbeck, J. A., Maldonado-Gomez, M. X., Ramer-Tait, A. E., & Hutkins, R. W. (2016). Prebiotics and synbiotics: dietary strategies for improving gut health. *Current opinion in gastroenterology*, 32(2), 110-119.
31. Rivera-Espinoza, Y., & Gallardo-Navarro, Y. (2010). Non-dairy probiotic products. *Food microbiology*, 27(1), 1-11.
32. Alok, A., Singh, I. D., Singh, S., Kishore, M., Jha, P. C., & Iqbal, M. A. (2017). Probiotics: A new era of biotherapy. *Advanced biomedical research*, 6.
33. Whelan, K. (2014). Prebiotics and gastrointestinal health. *Advanced Nutrition and Dietetics in Gastroenterology*, 87-92.
34. Ashraf, R., & Shah, N. P. (2014). Immune system stimulation by probiotic microorganisms. *Critical reviews in food science and nutrition*, 54(7), 938-956.
35. Tomaro-Duchesneau, C., Jones, M. L., Shah, D., Jain, P., Saha, S., & Prakash, S. (2014). Cholesterol assimilation by Lactobacillus probiotic bacteria: an in vitro investigation. *BioMed research international*, 2014.
36. Behnsen, J., Deriu, E., Sassone-Corsi, M., & Raffatellu, M. (2013). Probiotics: properties, examples, and specific applications. *Cold Spring Harbor perspectives in medicine*, 3(3), a010074.
37. Cushen, M., Kerry, J., Morris, M., Cruz-Romero, M., & Cummins, E. (2012). Nanotechnologies in the food industry—Recent developments, risks and regulation. *Trends in food science & technology*, 24(1), 30-46.
38. Ambalam, P., Raman, M., Purama, R. K., & Doble, M. (2016). Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, 30(1), 119-131.
39. Zaharuddin, L., Mokhtar, N. M., Nawawi, K. N. M., & Ali, R. A. R. (2019). A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer. *BMCgastroenterology*, 19(1), 131.

40. Azcárate-Peril, M. A., Sikes, M., & Bruno-Bárcena, J. M. (2011). The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer?. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, *301*(3), G401-G424.
41. Arthur, J. C., Gharaibeh, R. Z., Uronis, J. M., Perez-Chanona, E., Sha, W., Tomkovich, S., ... & Jobin, C. (2013). VSL# 3 probiotic modifies mucosal microbial composition but does not reduce colitis-associated colorectal cancer. *Scientific reports*, *3*(1), 1-9.
42. Bassaganya-Riera, J., Viladomiu, M., Pedragosa, M., De Simone, C., & Hontecillas, R. (2012). Immunoregulatory mechanisms underlying prevention of colitis-associated colorectal cancer by probiotic bacteria. *PloS one*, *7*(4).
43. Chong, E. S. L. (2013). A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: review of possible mechanisms of action. *World Journal of Microbiology and Biotechnology*, *30*(2), 351-374.
44. Dos Reis, S. A., da Conceição, L. L., Siqueira, N. P., Rosa, D. D., da Silva, L. L., & Maria do Carmo, G. P. (2016). Review of the mechanisms of probiotic actions in the prevention of colorectal cancer. *Nutrition Research*, *37*, 1-19.
45. Durko, L., & Malecka-Panas, E. (2014). Lifestyle modifications and colorectal cancer. *Current colorectal cancer reports*, *10*(1), 45-54.
46. Gao, Z., Guo, B., Gao, R., Zhu, Q., Wu, W., & Qin, H. (2015). Probiotics modify human intestinal mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *Molecular medicine reports*, *12*(4), 6119-6127.
47. Hakansson, Å., Bränning, C., Molin, G., Adawi, D., Hagslätt, M. L., Jeppsson, B., ... & Ahrne, S. (2012). Blueberry husks and probiotics attenuate colorectal inflammation and oncogenesis, and liver injuries in rats exposed to cycling DSS-treatment. *PLoS One*, *7*(3).
48. Jacouton, E., Chain, F., Sokol, H., Langella, P., & Bermudez-Humaran, L. G. (2017). Probiotic strain *Lactobacillus casei* BL23 prevents colitis-associated colorectal cancer. *Frontiers in immunology*, *8*, 1553.
49. Kahouli, I., Tomaro-Duchesneau, C., & Prakash, S. (2013). Probiotics in colorectal cancer (CRC) with emphasis on mechanisms of action and current perspectives. *Journal of medical microbiology*, *62*(8), 1107-1123.
50. Lee, J. Y., Chu, S. H., Jeon, J. Y., Lee, M. K., Park, J. H., Lee, D. C., ... & Kim, N. K. (2014). Effects of 12 weeks of probiotic supplementation on quality of life in colorectal cancer survivors: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. *Digestive and Liver Disease*, *46*(12), 1126-1132.

51. Liu, X., Liu, W., Zhang, Q., Tian, F., Wang, G., Zhang, H., & Chen, W. (2013). Screening of lactobacilli with antagonistic activity against enteroinvasive *Escherichia coli*. *Food Control*, 30(2), 563-568.
52. Peitsidou, K., Karantanos, T., & Theodoropoulos, G. E. (2012). Probiotics, prebiotics, synbiotics: is there enough evidence to support their use in colorectal cancer surgery?. *Digestive surgery*, 29(5), 426-438.
53. Raman, M., Ambalam, P., & Doble, M. (2016). Probiotics and colorectal cancer. In *Probiotics and bioactive carbohydrates in colon cancer management* (pp. 15-34). Springer, New Delhi.
54. Zhang, J. W., Du, P., Yang, B. R., Gao, J., Fang, W. J., & Ying, C. M. (2012). Preoperative probiotics decrease postoperative infectious complications of colorectal cancer. *The American journal of the medical sciences*, 343(3), 199-205.
55. Myung, D. S., & Joo, Y. E. (2012). Gut microbial influence and probiotics on colorectal cancer. *The Korean Journal of Gastroenterology*, 60(5), 275-284.
56. Sharma, M., & Shukla, G. (2016). Metabiotics: one step ahead of probiotics; an insight into mechanisms involved in anticancerous effect in colorectal cancer. *Frontiers in microbiology*, 7, 1940.
57. Uccello, M., Malaguarnera, G., Basile, F., D'agata, V., Malaguarnera, M., Bertino, G., ... & Biondi, A. (2012). Potential role of probiotics on colorectal cancer prevention. *BMC surgery*, 12(S1), S35.
58. Zhong, L., Zhang, X., & Covasa, M. (2014). Emerging roles of lactic acid bacteria in protection against colorectal cancer. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(24), 7878.
59. Westhoff, E., Witjes, J. A., Fleshner, N. E., Lerner, S. P., Shariat, S. F., Steineck, G., ... & Vrieling, A. (2018). Body mass index, diet-related factors, and bladder cancer prognosis: a systematic review and meta-analysis. *Bladder Cancer*, 4(1), 91-112.
60. Azcárate-Peril, M. A., Sikes, M., & Bruno-Bárcena, J. M. (2011). The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer?. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, 301(3), G401-G424.
61. O'Callaghan, A., & van Sinderen, D. (2016). Bifidobacteria and their role as members of the human gut microbiota. *Frontiers in microbiology*, 7, 925.
62. Pandiyan, P., Balaraman, D., Thirunavukkarasu, R., George, E. G. J., Subaramaniyan, K., Manikkam, S., & Sadayappan, B. (2013). Probiotics in aquaculture. *Drug Invention Today*, 5(1), 55-59.

63. Gonzalez-Ochoa, G., Flores-Mendoza, L. K., Icedo-Garcia, R., Gomez-Flores, R., & Tamez-Guerra, P. (2017). Modulation of rotavirus severe gastroenteritis by the combination of probiotics and prebiotics. *Archives of microbiology*, *199*(7), 953-961.
64. Bartelt, L. A., & Guerrant, R. L. (2014). Antibiotics help control rotavirus infections and enhance antirotaviral immunity: are you serious?.
65. Krishna Rao, R., & Samak, G. (2013). Protection and restitution of gut barrier by probiotics: nutritional and clinical implications. *Current Nutrition & Food Science*, *9*(2), 99-107.

## Παραρτήματα

### Παράρτημα 1

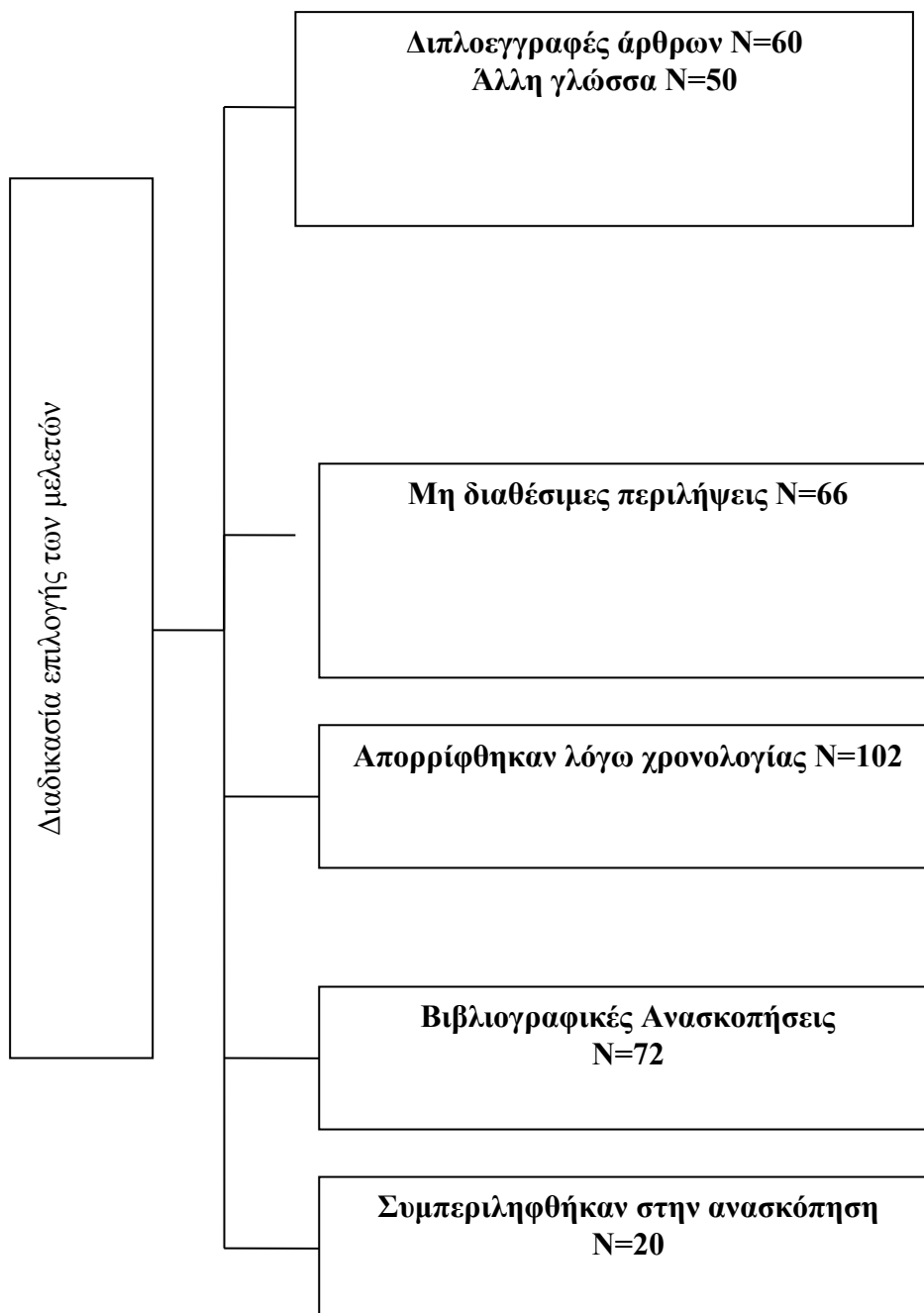
Πίνακας 6.1-Λέξεις Κλειδιά

Λέξεις Κλειδιά
1. probiotics
2. cancer
3. probiotics and cancer
4. colon cancer
5. probiotics and colon cancer

Πίνακας 6.2 -Παρουσίαση αποτελεσμάτων αναζήτησης

Τίτλοι αναζήτησης	Αποτελέσματα μελετών
1. probiotics	100
2. cancer	50
3. probiotics and cancer	20
4. colon cancer	20
5. probiotics and colon cancer	20
1. probiotics	60
2. cancer	30
3. probiotics and cancer	50
Σύνολο Αποτελεσμάτων Αναζήτησης	350

Γράφημα 6.1- Εξαγωγή των αποτελεσμάτων



Πίνακας 6.3- Άρθρα που έχουν μελετηθεί

Συγγραφείς	Τίτλος	Έτος έκδοσης	Χώρα Διεξαγωγής	Μεθοδολογία
Padma Ambalam, PhD, Assistant Professor , Maya Raman, PhD, Research Scientist , Ravi Kiran Purama, PhD, Assistant Professor , Mukesh Doble, PhD, Professor	Probiotics, prebiotics and colorectal cancer prevention	2016	India	microbiome research
Liyana Zaharuddin, Norfilza Mohd Mokhtar, Khairul Najmi Muhammad Nawawi and Raja Affendi Raja Ali	A randomized double-blind placebocontrolled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer	2019	Malaysia	Statistical analysis
M. Andrea Azcárate-Peril, Michael Sikes, and José M. Bruno-Bárcena	The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer?	2011	USA	Bibliographic research
Janelle C. Arthur, Raad Z. Gharaibeh, Joshua M. Uronis, Ernesto Perez-Chanona, Wei Sha, Sarah Tomkovich, Marcus Muñhlbauer, Anthony A. Fodor & Christian Jobin	VSL#3 probiotic modifies mucosal microbial composition but does not reduce colitis-associated colorectal cancer	2013	USA	Mediation analysis by linear models
Josep Bassaganya-Riera, Monica Viladomiu, Mir eia Pedragos, Claudio De Simone, Raquel Hontecillas	Immunoregulatory Mechanisms Underlying Prevention of Colitis-Associated Colorectal Cancer by Probiotic Bacteria	2012	Italy	Animal procedures and experimental diets

Esther Swee Lan Chong	A potential role of probiotics in colorectal cancer prevention: review of possible mechanisms of action	2013	New Zealand	Emerging data
Sandra A. dos Reis, Lisiane L. da Conceic, Nathane P. Siqueira, Damiana D. Rosa, Let'icia L. da Silva, Maria do Carmo G. Peluzio	Review of the mechanisms of probiotic actions in the prevention of colorectal cancer	2016	Brazil	Bibliographic research
Lukasz Durko & Ewa Malecka-Panas	Lifestyle Modifications and Colorectal Cancer	2014	Poland	Bibliographic research
Zhiguang Gao, Bomin Guo, Renyuan Gao, Qingchao Zhu, Wen Wu and Huanlong Qin	Probiotics modify human intestinal mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer	2015	China	Bioinformatics analysis of sequencing data
Asa Ha kansson, Camilla Brannin, Goran Molin, Diya Adawi, Marie-Louise Hagslatt, Bengt Jeppsson, Margareta Nyman, Siv Ahrne	Blueberry Husks and Probiotics Attenuate Colorectal Inflammation and Oncogenesis, and Liver Injuries in Rats Exposed to Cycling DSS-Treatment	2012	Canada	qualitative and quantitative histological judgement
Elsa Jacouton, Florian Chain, Harry Sokol, Philippe Langella and Luis G. Bermúdez-Humarán	Probiotic strain Lactobacillus casei B123 Prevents colitis-associated colorectal cancer	2017	France	cytokine analysis
Imen Kahouli, Catherine Tomaro-Duchesneau a and Satya Prakash ,	Probiotics in colorectal cancer (CRC) with emphasis on mechanisms of action and current perspectives	2013	Canada	Bibliographic research
Jee-Yon Leea, Sang-Hui Chub, Justin Y. Jeonc, Mi-Kyung Leec, Ji-Hye Parkc, Duk-Chul Leea, Ji-Won Leea, Nam-Kyu Kimd	Effects of 12 weeks of probiotic supplementation on quality of life in colorectal cancer survivors: A double-blind, randomized, placebo-controlled trial	2014	Korea	a double-blind, randomized, placebo-controlled trial



Zhi-Hua Liu, Mei-Jin Huang, Xing-Wei Zhang, Lei Wang, Nan-Qi Huang, Hui Peng, Pin Lan, Jun-Sheng Peng, Zhen Yang, Yang Xia, Wei-Jie Liu, Jun Yang, Huan-Long Qin, and Jian-Ping Wang	The effects of perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial	2013	USA	Statistical analysis
Kiriaki Peitsidou Theodoros Karantanos George E. Theodoropoulos	Probiotics, Prebiotics, Synbiotics: Is There Enough Evidence to Support Their Use in Colorectal Cancer Surgery?	2012	Greece	A literature search of electronic databases
M. Raman et al.	Probiotics and Colorectal Cancer	2016	India	culture-dependent methods
Dae Seong Myung and Young Eun Joo	Gut Microbial Influence and Probiotics on Colorectal Cancer	2012	Korea	Bibliographic research
Mridul Sharma and Geeta Shukla	Metabiotics: One Step ahead of Probiotics; an Insight into Mechanisms Involved in Anticancerous Effect in Colorectal Cancer	2016	India	Bibliographic research
Mario Uccello, Giulia Malaguarnera, Francesco Basile, Velia D'agata, Michele Malaguarnera, Gaetano Bertino, Marco Vacante, Filippo Drago, Antonio Biondi	Potential role of probiotics on colorectal cancer prevention	2012	Italy	A meta-analysis of 15 prospective studies

Ji-Wei Zhang, MD, Peng Du, MD, Jun Gao, MD, Bao-Ren Yang, MD, Wei-Jia Fang, MD and Chun-Mei Ying, MD	Preoperative Probiotics Decrease Postoperative Infectious Complications of Colorectal Cancer	2012	China	Statistical Analysis
Li Zhong, Xufei Zhang, Mihai Covasa	Emerging roles of lactic acid bacteria in protection against colorectal cancer	2014	China	cytometry analysis