



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ-ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

**ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗ ΑΛΚΟΟΛ ΚΑΙ ΕΚΔΗΛΩΣΗ ΤΟΥ
ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΠΑΧΕΟΣ ΕΝΤΕΡΟΥ :
ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ - ΜΑΡΤΥΡΩΝ**

Πτυχιακή Εργασία

Khudokonenko Vladlena

ΑΘΗΝΑ 2011

Τριμελής Επιτροπή

Παναγιωτάκος Δημοσθένης, *Αναπληρωτής Καθηγητής Βιοστατιστικής – Επιδημιολογίας της Διατροφής*, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Πολυχρονόπουλος Ευάγγελος, *Επίκουρος Καθηγητής Διαιτολογίας-Διατροφής και Προληπτικής Ιατρικής*, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Φραγκοπούλου Ελισάβετ, *Λέκτορας Βιολογικής Χημείας Φυσικών Προϊόντων*, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω τον Καθηγητή μου Δημοσθένη Παναγιωτάκο, Αναπληρωτή Καθηγητή Βιοστατιστικής – Επιδημιολογίας του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών, ο οποίος είχε την άμεση επίβλεψη αυτής της εργασίας, για την πολύτιμη βοήθεια, την αμέριστη υποστήριξη του, την ενεργή του καθοδήγηση και τις συμβουλές του αλλά και για το χρόνο που αφιέρωσε και το ενδιαφέρον του σε όλη τη διάρκεια της συνεργασίας μας. Παράλληλα ευχαριστώ τους καθηγητές μου Ευάγγελο Πολυχρονόπουλο και Ελισάβετ Φραγκοπούλου για την υποστήριξη και το ενδιαφέρον τους για τη διόρθωση και την αξιολόγηση της εργασίας. Τέλος, ευχαριστώ την κ. Κόντου Νίκη, υποψήφια Διδάκτορα του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου καθώς και όλους τους συνεργάτες αυτής έρευνας, για την πολύτιμη βοήθεια και την υποστήριξή τους.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της πρόσληψης αλκοολούχων ποτών και παρουσίας καρκίνου του παχέος εντέρου. **Υλικό-Μέθοδος:** Πρόκειται για μελέτη ασθενών – μαρτύρων. Κατά την διάρκεια του 2009-2010 συλλέχθηκαν 206 διαδοχικοί ασθενείς (μέσης ηλικίας 63 ± 11 ετών, 61%) και 250 μάρτυρες (μέσης ηλικίας 55 ± 13 ετών), εξομοιωμένοι ως προς την ηλικία (κατά 5 έτη) και το φύλο. Έγινε συλλογή πληροφοριών για κοινωνικοδημογραφικά χαρακτηριστικά, ενώ η κατανάλωση αλκοόλ και άλλων διατροφικών συνηθειών έγινε με τη χρήση ημι-ποσοτικού ερωτηματολογίου κατανάλωσης τροφίμων. **Αποτελέσματα:** Η πολυπαραγοντική ανάλυση έδειξε πως υπάρχει στατιστικά σημαντική, θετική συσχέτιση μεταξύ της προσλαμβανόμενης ποσότητας αλκοόλ και της εμφάνισης ή όχι καρκίνου παχέος εντέρου ($p < 0.001$). Όμως, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (1-2 ή 3-4 ποτήρια/ημέρα) φαίνεται να συσχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα παρουσίας του καρκίνου παχέος εντέρου, αφού λήφθηκαν υπόψη συγχυτικοί παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, η φυσική δραστηριότητα, το MedDietScore, το οικογενειακό ιστορικό και τον δείκτη μάζας σώματος. Επίσης η ανάλυση έδειξε ότι όλα τα βασικά είδη ποτών που μελετήθηκαν φαίνεται να έχουν προστατευτική δράση στην παρουσία του καρκίνου παχέος εντέρου, αφού λήφθηκαν υπόψη οι συγχυτικοί παράγοντες που αναφέρθηκαν προηγουμένως, ενώ πιο σημαντική επίδραση φαίνεται να έχει η κατανάλωση του κόκκινου κρασιού. **Συμπεράσματα:** Από τα ευρήματα που παρουσιάστηκαν στην παρούσα εργασία, φαίνεται πως τελικά δεν παίζει ρόλο η κατανάλωση αλλά η ποσότητα κατανάλωσης του αλκοόλ. Συγκεκριμένα μέτρια κατανάλωση φαίνεται να δρα προστατευτικά σε σχέση με την καθόλου κατανάλωση, αφού ελέγχθηκαν διάφοροι συγχυτικοί παράγοντες. Από τα είδη των ποτών όλα έχουν προστατευτική δράση αλλά την μεγαλύτερη φαίνεται να την έχει το κόκκινο κρασί.

Λέξεις κλειδιά: αλκοόλ, καρκίνος, παχύ έντερο, διατροφή, Μεσογειακή διατροφή

ABSTRACT

Aim: The aim of this project was to investigate the relationship between the use of alcoholic drinks and the likelihood of colon cancer. **Methods:** It was a case-control study. During 2009-2010, 206 consecutive patients had been gathered (about 63 years old, ± 11 years, 63% males) and 250 controls (55 ± 13 years), who were matched to the patients according to their age (± 5 yrs) and sex. Information was collected on social, demographic, lifestyle, clinical and dietary characteristics, including alcohol intake, using a validated semi-quantitative FFQ. **Results:** The logistic regression models showed a significant association between alcohol drinking and the presence or not of colon cancer ($p < 0.001$). However, moderate alcohol consumption (1-2 or 3-4 glasses per day) as compared with none, seems to be associated with lower likelihood of having colon cancer, after adjusting for several confounders such as age, sex, smoking, natural activity, MedDietScore, family history and BMI. Furthermore, the analysis showed that all the basic types of alcoholic beverages that have been studied appeared to have a protective action in developing colon cancer, after adjusting for several confounders, while the consumption of red wine seems to have the most prominent influence. **Conclusions:** From the findings presented here, it seems that it is not the consumption of alcohol itself, but the quantity of it that it is important; moderate consumption of less than 4 wineglasses /day seems to act protectively in relation to no consumption, after adjusting for several confounders. All kinds of drinks have a protective influence but the most important one seems to be the red wine.

Key words: alcohol, colon cancer, diet, Mediterranean diet

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ.....	3
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	4
ABSTRACT.....	5
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	7
1.1 Επιδημιολογία καρκίνου	7
1.1.1 Η επίπτωση του καρκίνου στον κόσμο	7
1.1.2 Η επίπτωση του καρκίνου στην Ελλάδα	14
1.1.3. Αιτιολογικοί παράγοντες.....	17
1.1.3.1.Γενετικοί παράγοντες	18
1.1.3.2.Κάπνισμα.....	21
1.1.3.3 Διατροφή	24
2. ΣΚΟΠΟΣ.....	30
3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ	31
3.1 ΥΛΙΚΟ	31
3.2 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά	31
3.2.1 Στοιχεία εισόδου	32
3.2.2 Βιοχημικοί δείκτες	32
3.2.2 Δημογραφικά χαρακτηριστικά	33
3.2.4 Φυσική δραστηριότητα	33
3.2.5 Ανθρωπομετρικά στοιχεία.....	33
3.2.6 Κάπνισμα.....	34
3.2.7 Διατροφικές Συνήθειες.....	34
3.2.8 Ψυχολογική Αξιολόγηση	36
3.2.9 Κλινικό Ιστορικό & Εργαστηριακά Στοιχεία.....	37
3.3 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	38
4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	40
4.1 Περιγραφικά Χαρακτηριστικά	40
4.2 Πολυπαραγοντική ανάλυση	42
5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	45
5.1 Περιορισμοί της έρευνας	48
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	48
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	50

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ο καρκίνος καταλαμβάνει μια από τις υψηλότερες θέσεις νοσηρότητας και θνησιμότητας στον πλανήτη στις μέρες μας και αποτελεί ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα δημόσιας υγείας που παρατηρούνται σήμερα στις αναπτυγμένες χώρες. Οι στατιστικές δείχνουν ότι αποτελεί την δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου μετά τα καρδιαγγειακά.

Φυσικές ή ημισυνθετικές ουσίες μπορούν να χρησιμοποιηθούν για να μπλοκάρουν ή και να προλάβουν την ανάπτυξη νεοπλασιών. Η καρκινογένεση δημιουργεί το βιολογικό υπόβαθρο για την ταυτοποίηση κάποιων ουσιών πρόληψης, την αξιολόγηση της δράσης τους και τελικά, την αποτυχία ή επιτυχία της θεραπείας.

Ήδη το 480 π.χ., ο Ιπποκράτης αναγνώρισε πολλά από τα στοιχεία που σήμερα αυτό που περιλαμβάνονται με τον όρο τρόπος ζωής, η τροποποίηση των οποίων δύναται να εξασφαλίσει την καλή υγεία του οργανισμού. Συγκεκριμένα, ο Ιπποκράτης λέγεται ότι έχει πει:

«Η καλή υγεία προϋποθέτει καλή γνώση της δομής του ανθρώπινου οργανισμού καθώς και των δυνάμεων ποικίλων τροφίμων, συμπεριλαμβανομένων και των φυτικών αλλά και των τροφίμων εκείνων των οποίων η παραγωγή βασίζεται στην ανθρώπινη ικανότητα».

Αυτό που αποκαλεί ο Ιπποκράτης «δομή» αντιπροσωπεύει σήμερα τη γενετική ενώ, «τα τρόφιμα των οποίων η παραγωγή βασίζεται στην ανθρώπινη ικανότητα» φαίνεται να αντιστοιχούν στις διατροφικές συνήθειες της εποχής μας.

1.1 Επιδημιολογία καρκίνου

1.1.1 Η επίπτωση του καρκίνου στον κόσμο

Σύμφωνα με τα στοιχεία του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.) 1-στους-3 κατοίκους του πλανήτη θα νοσήσει από καρκίνο κατά τη διάρκεια της ζωής του. Ο καρκίνος μπορεί να εμφανισθεί σε οποιαδήποτε ηλικία και μας αφορά όλους, παρότι η συχνότητα εμφάνισής του είναι υψηλότερη στους ανθρώπους μεγαλύτερης ηλικίας.

Δυο εκατομμύρια νέες περιπτώσεις με καρκίνο διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο. Αυτός ο αριθμός αναμένεται να αυξηθεί και εκτιμάται ότι θα φτάσει τα 16 εκατομμύρια μέχρι το 2020, ενώ υπολογίζεται ότι το 2030 ο αριθμός αυτός θα εκτοξευτεί στα 20 και το 70% αυτών συμβαίνουν στις χώρες με χαμηλό και μεσαίο εισόδημα. Σύμφωνα με τα στοιχεία του Π.Ο.Υ.,

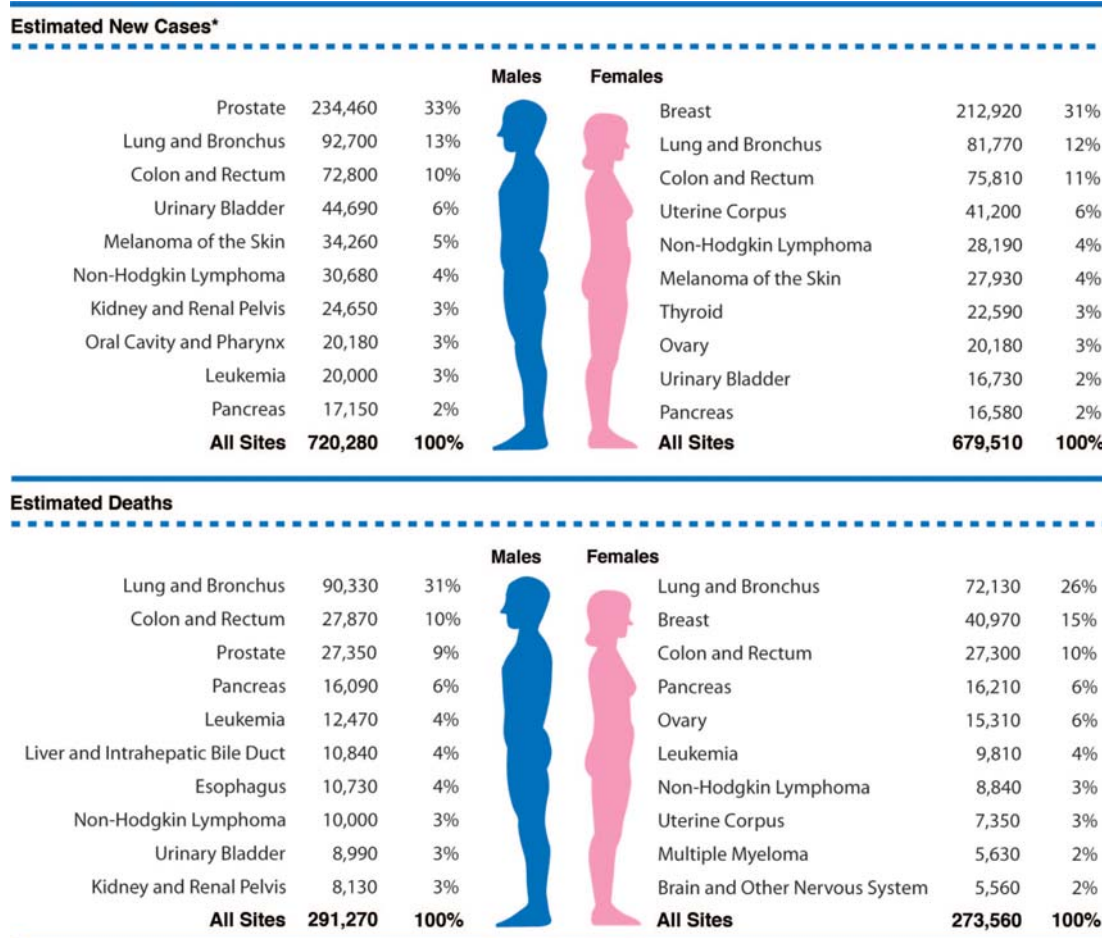
στο σύνολο των 58 εκατομμυρίων θανάτων το 2005, τα 7,6 εκατομμύρια (ή 13%) αφορούσαν τον καρκίνο, αριθμός ο οποίος αναμένεται να ξεπεράσει τα 10 εκατομμύρια το 2020. Στις περισσότερες χώρες του κόσμου, όπως και στην Ελλάδα, ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα (IARC 2008).

Οι πιο συχνές αιτίες θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως είναι :

- Ο καρκίνος του πνεύμονα με 1,3 εκατομμύρια θανάτους το χρόνο
- Ο καρκίνος του στομάχου με σχεδόν 1 εκατομμύριο θανάτους το χρόνο
- Ο καρκίνος του ήπατος με 662.000 θανάτους το χρόνο
- Ο καρκίνος του παχέος εντέρου με 665.000 θανάτους το χρόνο
- Ο καρκίνος του μαστού με 502.000 θανάτους το χρόνο (WHO 2006).

Όσον αφορά στους άνδρες, οι πιο συχνές αιτίες θανάτου, με βάση τον αριθμό των θανάτων παγκοσμίως, είναι : ο καρκίνος του πνεύμονα, του στομάχου, του ήπατος, του παχέος εντέρου, του οισοφάγου και του προστάτη. Οι πιο συχνές αιτίες θανάτου στις γυναίκες είναι ο καρκίνος του μαστού, του πνεύμονα, του στομάχου, του παχέος εντέρου και της μήτρας.

Στο **Σχήμα 1** απεικονίζονται ο επιπολασμός και η θνησιμότητα από τους διάφορους τύπους καρκίνου για άνδρες και γυναίκες για το 2006. Στους άνδρες ο καρκίνος του προστάτη, των πνευμόνων και του παχέος εντέρου αντιπροσωπεύει περίπου το 56% της συνολικής επίπτωσης του καρκίνου. Στις γυναίκες ο καρκίνος του μαστού, των πνευμόνων και του παχέος εντέρου αντιπροσωπεύει το 54% της συνολικής επίπτωσης του καρκίνου.



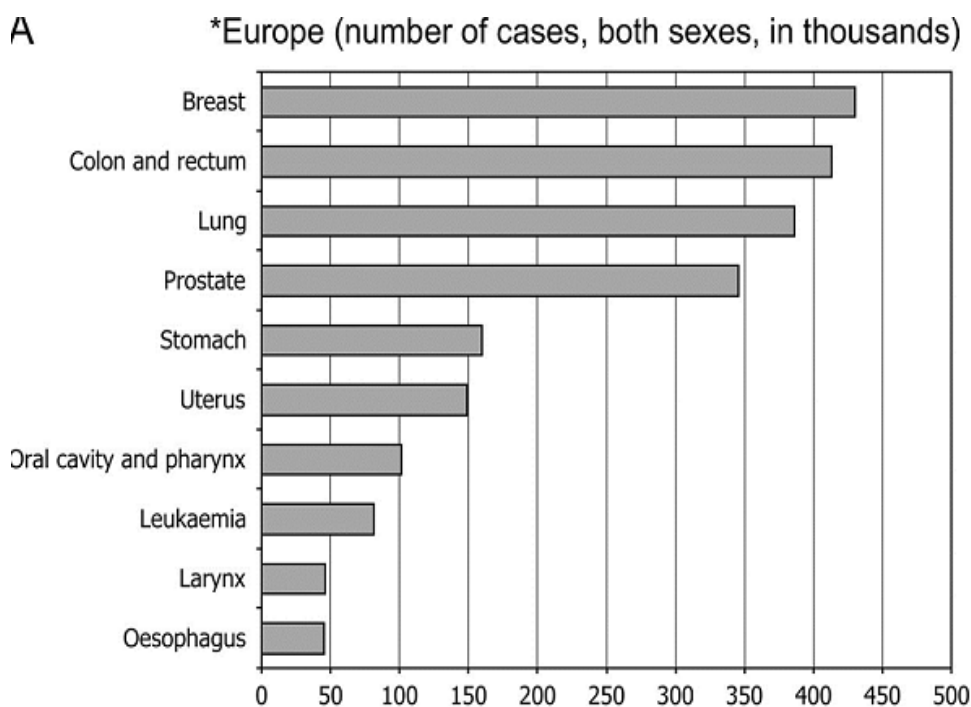
Σχήμα 1. Δέκα τύποι κύριων καρκίνων που προϋποθέτουν νέες περιπτώσεις καρκίνων και θανάτων, ανά φύλο, ΗΠΑ, 2006.

Το 2006 στην Ευρώπη διαγνώστηκαν 3.191.600 νέες περιπτώσεις καρκίνου (συμπεριλαμβανομένου και των διαφόρων τύπων καρκίνου του δέρματος, πλην του μελανώματος) και 1.703.000 θάνατοι από καρκίνο, δηλαδή 300.000 περισσότερες περιπτώσεις από τις αντίστοιχες εκτιμήσεις του 2004, εκ των οποίων το 53% είναι άνδρες και 47% γυναίκες και 1,7 εκατομμύρια θάνατοι (56% στους άνδρες και 44% στις γυναίκες) (Ferlay et.al. 2007).

Οι πιο συχνές μορφές καρκίνου ήταν ο καρκίνος του μαστού (429.900 περιπτώσεις, το 13,5% της συνολικής επίπτωσης του καρκίνου), ακολουθούμενος από τον καρκίνο του παχέος εντέρου (412.900, 12,9%) και τον καρκίνο του πνεύμονα (386.300, 12,1%) (**Σχήμα 2**).

Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η πρώτη αιτία θανάτου από καρκίνο, με 334.800 θανάτους (19,7%) ετησίως, υπεύθυνος για το 1/5 των συνολικών θανάτων (Ferlay et al,

2007), ακολουθούμενος από τον καρκίνο του παχέος εντέρου (207.400 θάνατοι), μαστού (131.900) και στομάχου (118.200). Ο καρκίνος παραμένει ένα σημαντικό κοινωνικό πρόβλημα υγείας στην Ευρώπη και με την γήρανση του πληθυσμού που θα προκαλεί συνεχή αύξηση των αριθμών αυτών, πρέπει να ληφθούν μέτρα πρόληψης του καρκίνου.



Σχήμα 2. Εκτιμώμενη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου στην Ευρώπη και την Ευρωπαϊκή Ένωση, το 2006 (Ferlay et al, 2007).

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι η δεύτερη συνηθέστερη αιτία θανάτου από καρκίνο σε άνδρες και γυναίκες (Boyle P, Ferlay J, 2005).

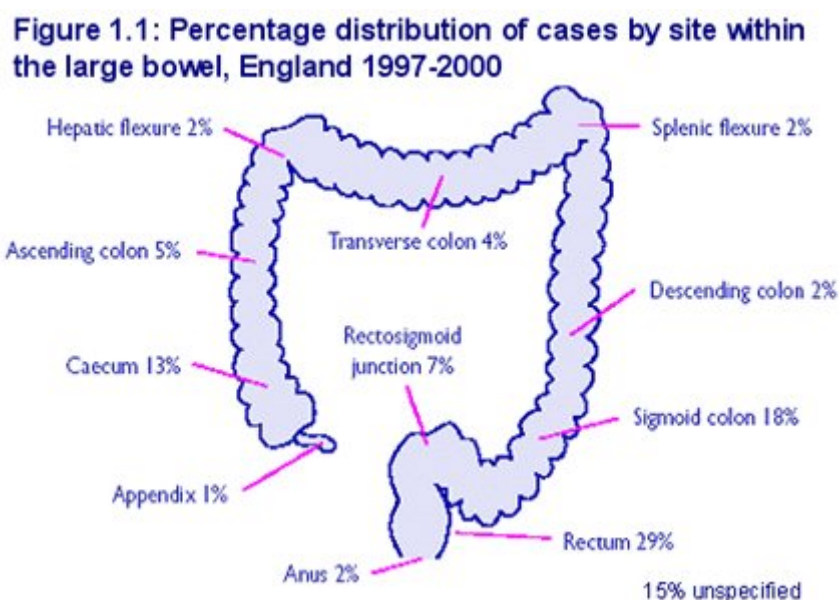
Τα υπάρχοντα επιδημιολογικά δεδομένα για τον καρκίνο του παχέος εντέρου διατίθενται συχνά ξεχωριστά για το κόλον και για το ορθό. Πάντως θάνατοι από αυτά τα νεοπλάσματα, συχνά αναφέρονται ως «καρκίνοι παχέος εντέρου». Για το λόγο αυτό, τα στοιχεία παραθέτονται συνδυασμένα. Η συχνότητα καρκίνου στο κόλον είναι μεγαλύτερη, σε όλες σχεδόν τις χώρες του κόσμου, σε σχέση με την συχνότητα του καρκίνου του ορθού και αυτό ισχύει τόσο στους άνδρες, όσο και στις γυναίκες.

Περίπου 106 νέες περιπτώσεις του καρκίνου παχέος εντέρου έχουν εντοπιστεί στο Ηνωμένο Βασίλειο και είναι ο τρίτος πιο κοινός καρκίνος μετά τον καρκίνο του μαστού και του πνεύμονα. Το 2007 υπήρξαν 38.608 νέες περιπτώσεις του καρκίνου του παχέος εντέρου

από τις οποίες τα 2/3 (24.274) ήταν στο κόλον και το 1/3 (14.334) του ορθού (Cancer Statistics registrations 2007).

Τις τελευταίες δεκαετίες έχει παρατηρηθεί σε αρκετές χώρες αύξηση της συχνότητας εντόπισης στο δεξί κόλον (τυφλό, ανιόν, δεξιά κολική καμπή) έως και 25%, ενώ έχει ελαττωθεί η εντόπιση στο ορθό έως και 15%. Αυτό ίσως να οφείλεται στη συστηματική αφαίρεση των πολυπόδων.

Στο **Σχήμα 3** απεικονίζονται όλες οι περιπτώσεις καρκίνου. Η δεξιά πλευρά του εντέρου επηρεάζεται λιγότερο συχνά από ότι η αριστερή: οι όγκοι στο σιγμοειδές, την ορθοσιγμοειδική σύνδεση και το ορθό έντερο μαζί, ευθύνονται για πάνω από τις μισές όλων των περιπτώσεων (CancerStats Monograph 2004).



Σχήμα 3. Ποσοστιαία κατανομή των περιπτώσεων ανά περιοχή του παχέος εντέρου, Αγγλία 1997-2000

Ο καρκίνος του παχέος εντέρου συσχετίζεται έντονα με την ηλικία. Το 90% των περιπτώσεων καρκίνου του παχέος εντέρου εμφανίζεται σε άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 50 ετών, με τη μέγιστη επίπτωση να παρατηρείται στην ηλικία των 70 ετών, και τα ανάλογα με την ηλικία ποσοστά επίπτωσης αυξάνονται από δεκαετία σε δεκαετία (Jemal et al, 2005).

Μέχρι και την ηλικία 50 ετών οι άνδρες και οι γυναίκες έχουν παρόμοια ποσοστά επίπτωσης του καρκίνου του παχέος εντέρου, όμως σε ηλικίες πάνω από 50 ετών φαίνεται πως το ποσοστό των επίπτωσης στους άνδρες υπερισχύει. Αριθμητικά, εντούτοις, υπάρχουν

περισσότερες περιπτώσεις γυναικών στα γηρατειά, λόγω του ότι καταλαμβάνουν μεγαλύτερο μέρος στο γενικό πληθυσμό.

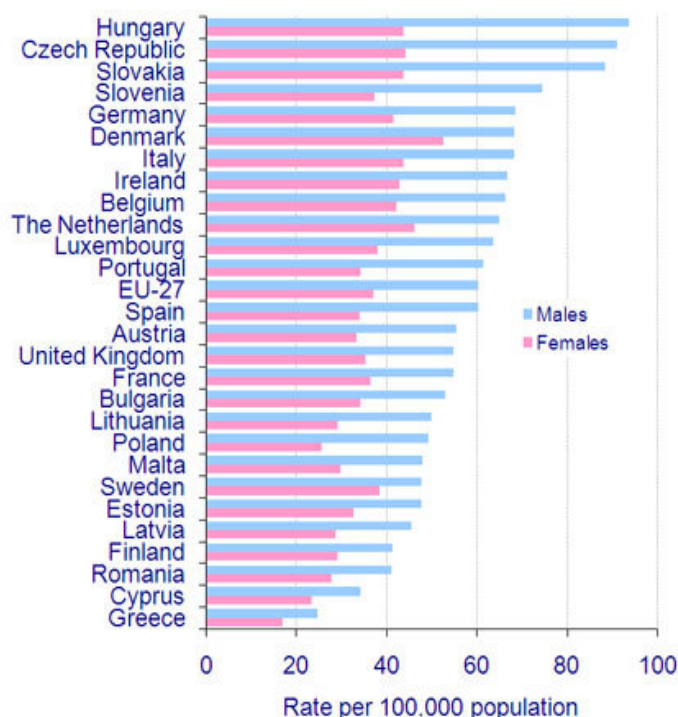
Αυτή τη στιγμή ο καρκίνος του παχέος εντέρου και του ορθού είναι ο δεύτερος πιο κοινός καρκίνος στις γυναίκες μετά τον καρκίνο του μαστού, ενώ στους άνδρες είναι ο τρίτος πιο κοινός καρκίνος μετά τον καρκίνο του προστάτη και του πνεύμονα.

Το ποσοστό σε άνδρες είναι μεγαλύτερο από ότι σε γυναίκες σε εμφάνιση καρκίνου στον ορθό και στο κόλον (Πίνακας 1.2) (Cancer Research UK).

Πίνακας 1.2 Περιπτώσεις του καρκίνου παχέος εντέρου και ορθού, ανά φύλο, HB, 2007				
		Περιπτώσεις	Περιπτώσεις σταθμισμένες, ανά ηλικία στον πληθυσμό	Περιπτώσεις σταθμισμένες, ανά ηλικία στην Ευρωπαϊκή Ένωση
Παχύ έντερο	άνδρες	12,560	42.0	33.3
	γυναίκες	11,714	37.7	24.3
Ορθό	άνδρες	8,454	28.3	23.3
	γυναίκες	5,880	18.9	13.1

Το 2008 υπήρξαν 333.330 νέες περιπτώσεις του καρκίνου του παχέος εντέρου στην Ευρωπαϊκή Ένωση (Ferlay J et al, 2008). Τα χαμηλότερα ποσοστά και για τους άνδρες και για τις γυναίκες παρατηρήθηκαν στην Ελλάδα. Τα υψηλότερα ποσοστά για τους άνδρες ήταν στην Ουγγαρία και για τις γυναίκες στην Δανία (**Σχήμα 4**) (Ferlay J, et al, 2008).

Figure 1.4: Age-standardised (European) incidence rates, bowel cancer, EU-27, by sex, 2008 estimates



Σχήμα 4. Ποσοστά περιστατικών σταθεροποιημένης ηλικίας, καρκίνος του εντέρου, ΕΕ-27, ανά φύλο, εκτιμήσεις του 2008

Στην Ευρώπη η εμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου και ορθού αυξάνεται, ιδιαίτερα στην Νότια και Ανατολική Ευρώπη, όπου τα ποσοστά ήταν αρχικά χαμηλότερα απ' ότι στη Δυτική Ευρώπη. Στις ΗΠΑ η επίπτωση είχε αυξηθεί μέχρι τα μέσα της δεκαετίας του '80 αλλά τις τελευταίες δεκαετίες τα ποσοστά έχουν πέσει και για τους άνδρες και για τις γυναίκες (National Cancer Institute, 2006).

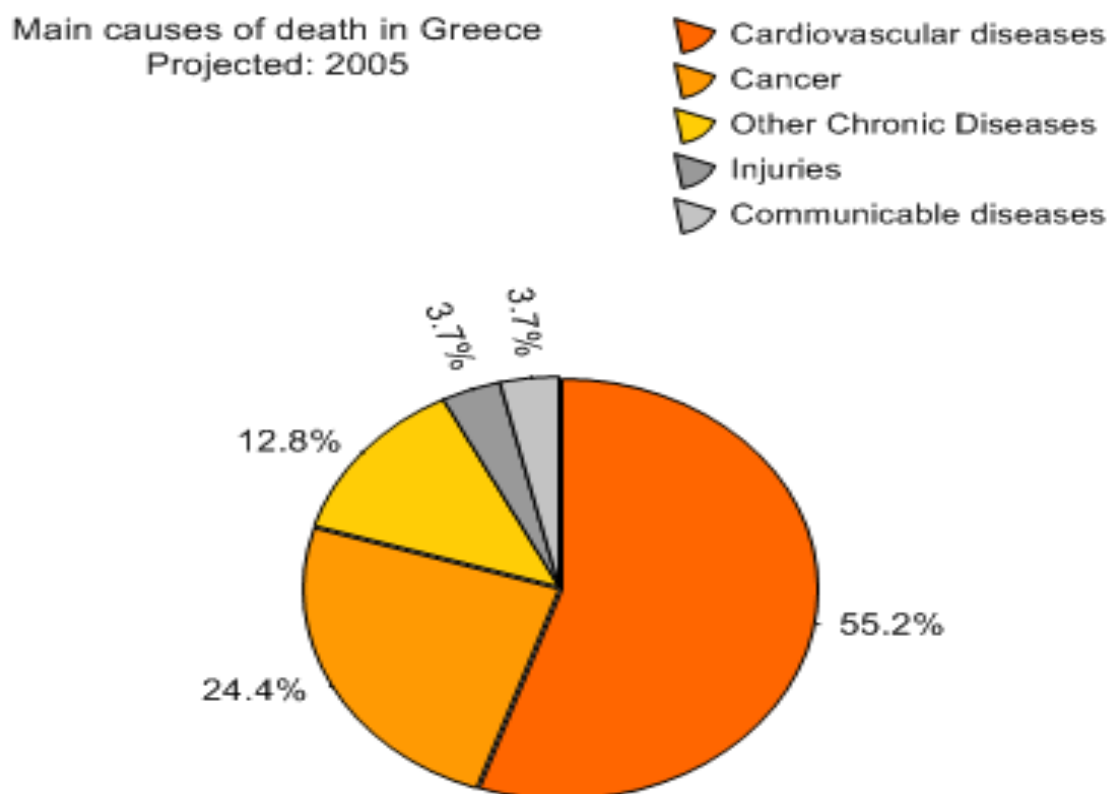
Η επίπτωση του καρκίνου, η έγκαιρη διάγνωση του καθώς και η επιβίωση από αυτόν σχετίζονται αντιστρόφως με την εκπαίδευση, το εισόδημα, την κοινωνική τάξη και τη λευκή φυλή. Πιο συγκεκριμένα, τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου είναι υψηλότερα ανάμεσα στους ανθρώπους με χαμηλό μορφωτικό και κοινωνικοοικονομικό επίπεδο.

Επίσης ο προσυμπτωματικός έλεγχος για τον καρκίνο του παχέος εντέρου έχει αποδεχθεί αποτελεσματικός (Faivre J, et al 2004), και σαφώς υπάρχει ανάγκη για οργανωμένα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου για τον καρκίνο του παχέος εντέρου σε ολόκληρη την Ευρώπη.

1.1.2 Η επίπτωση του καρκίνου στην Ελλάδα

Στην Ελλάδα, ο καρκίνος αποτελεί την δεύτερη αιτία θανάτου, αμέσως μετά τις παθήσεις του καρδιαγγειακού συστήματος (ΕΣΥΕ). Ο καρκίνος του παχέος εντέρου είναι πολύ συχνός στις αναπτυγμένες χώρες, ενώ στη χώρα μας αποτελεί την 3^η αιτία θανάτου. Απ' ότι φαίνεται συχνότερα προσβάλλονται οι άνδρες και τούτο είναι πιο έκδηλο όσον αφορά τον καρκίνο του ορθού (Μπεσμπέας Σ, 2002).

Στην Ελλάδα σύμφωνα με τα στοιχεία του Οργανισμού για την Οικονομική Συνεργασία και Ανάπτυξη (Ο.Ο.Σ.Α.), η θνησιμότητα από καρκίνο παραμένει γενικά χαμηλότερη από ότι στις αναπτυγμένες χώρες της Δυτικής και Κεντρικής Ευρώπης, του Καναδά και της Ν. Ζηλανδίας (OECD 2007).



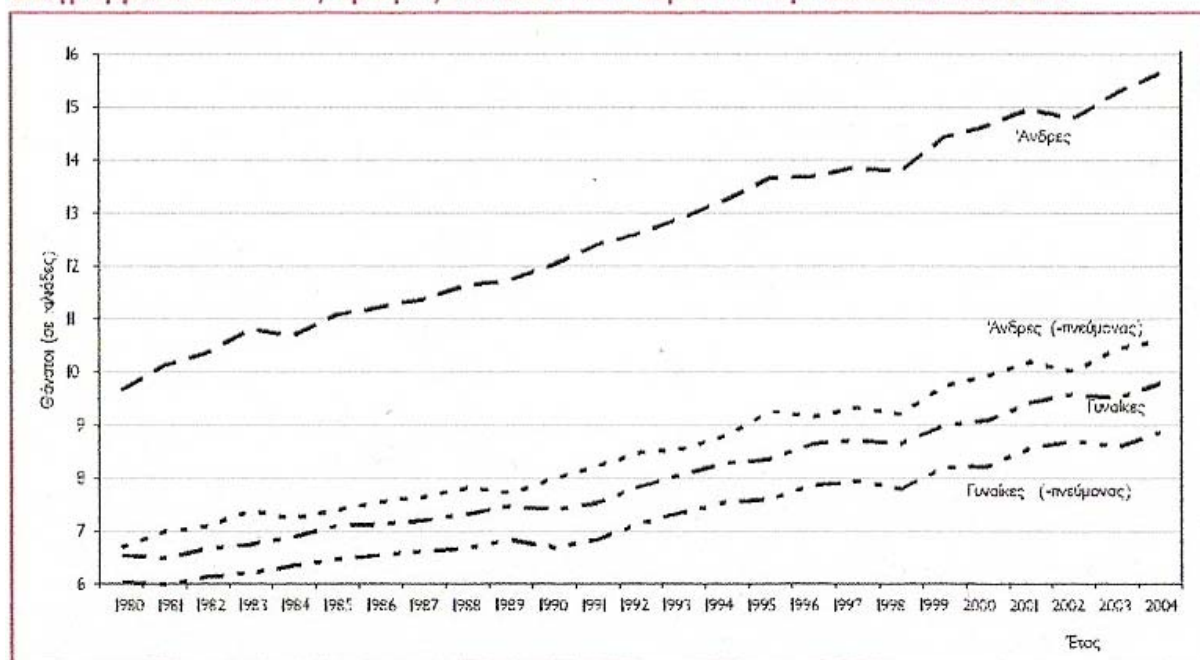
Σχήμα 5. Κυριότερες αιτίες θανάτου στην Ελλάδα το 2005

Συγκεκριμένα, μεταξύ 27 χωρών, η Ελλάδα κατατασσόταν το 2005, στην 19^η θέση ως προς την θνησιμότητα στους άνδρες με προτυποποιημένο για την ηλικία δείκτη θνησιμότητας ίσο με 209/100.000 πληθυσμό και στην 23^η θέση ως προς την θνησιμότητα στις γυναίκες με

108/100.000 πληθυσμό. Η ευνοϊκή θέση της χώρας μας είναι σε κάποιο βαθμό πραγματική και σε κάποιο βαθμό πλασματική. Οι διαγνωστικές ελλείψεις και τα σφάλματα ταξινόμησης, καθώς και οι δυσκολίες στη διαπίστωση και στην πιστοποίηση της αιτίας του θανάτου οδηγούν κατά κανόνα σε υποεκτίμηση της ειδικής κατά αιτία θνησιμότητας. Ο καταλληλότερος τρόπος παρακολούθησης της διαχρονικής εξέλιξης της νόσου είναι η καταγραφή των περιπτώσεων καρκίνου βάσει των αρχείων νεοπλασιών σε εθνικό ή τοπικό επίπεδο. Δυστυχώς όμως, στη χώρα μας δεν υπάρχουν αξιόπιστα στοιχεία για την επίπτωση του καρκίνου και ως εκ τούτου η επιδημιολογική παρακολούθηση γίνεται έμμεσα μέσω των στοιχείων θνησιμότητας.

Το **Σχήμα 6** απεικονίζει τη σταθερή αυξητική τάση στους θανάτους από καρκίνο, τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες την 20ετία από το 1980 έως και το 2004, φαινόμενο το οποίο είναι ιδιαίτερα ανησυχητικό εάν λάβουμε υπόψη μας ότι οι δείκτες θνησιμότητας από καρκίνο ακολουθούν πτωτικές τάσεις στις περισσότερες οικονομικά αναπτυγμένες χώρες από τα μέσα του 1980 (Levi et al. 2002).

Διάγραμμα Ι: Συνολικός αριθμός θανάτων από καρκίνο στην Ελλάδα. 1980-2004

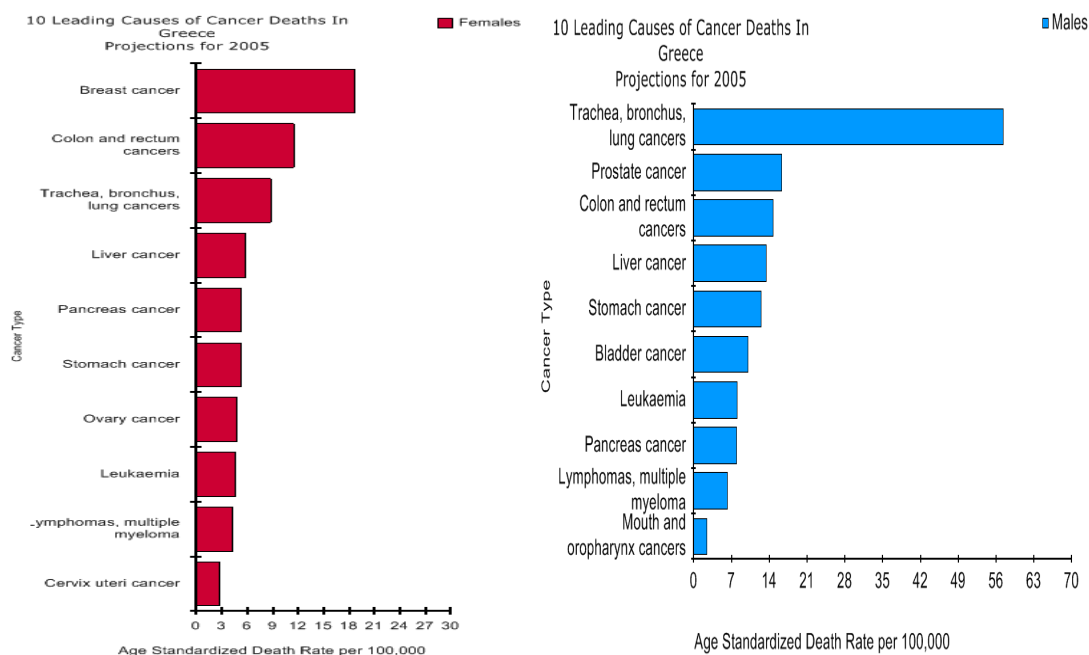


Πηγή: www.depiarc.fr/WHO_mortality_data_base

Σχήμα 6. Αριθμός θανάτων από καρκίνο, στην Ελλάδα (1980-2004)

Στο **Σχήμα 7** παρουσιάζονται οι διαχρονικές τάσεις για τους συχνότερους καρκίνους στους άνδρες και στις γυναίκες. Ο καρκίνος του πνεύμονα είναι η πρώτη αιτία θανάτου στους

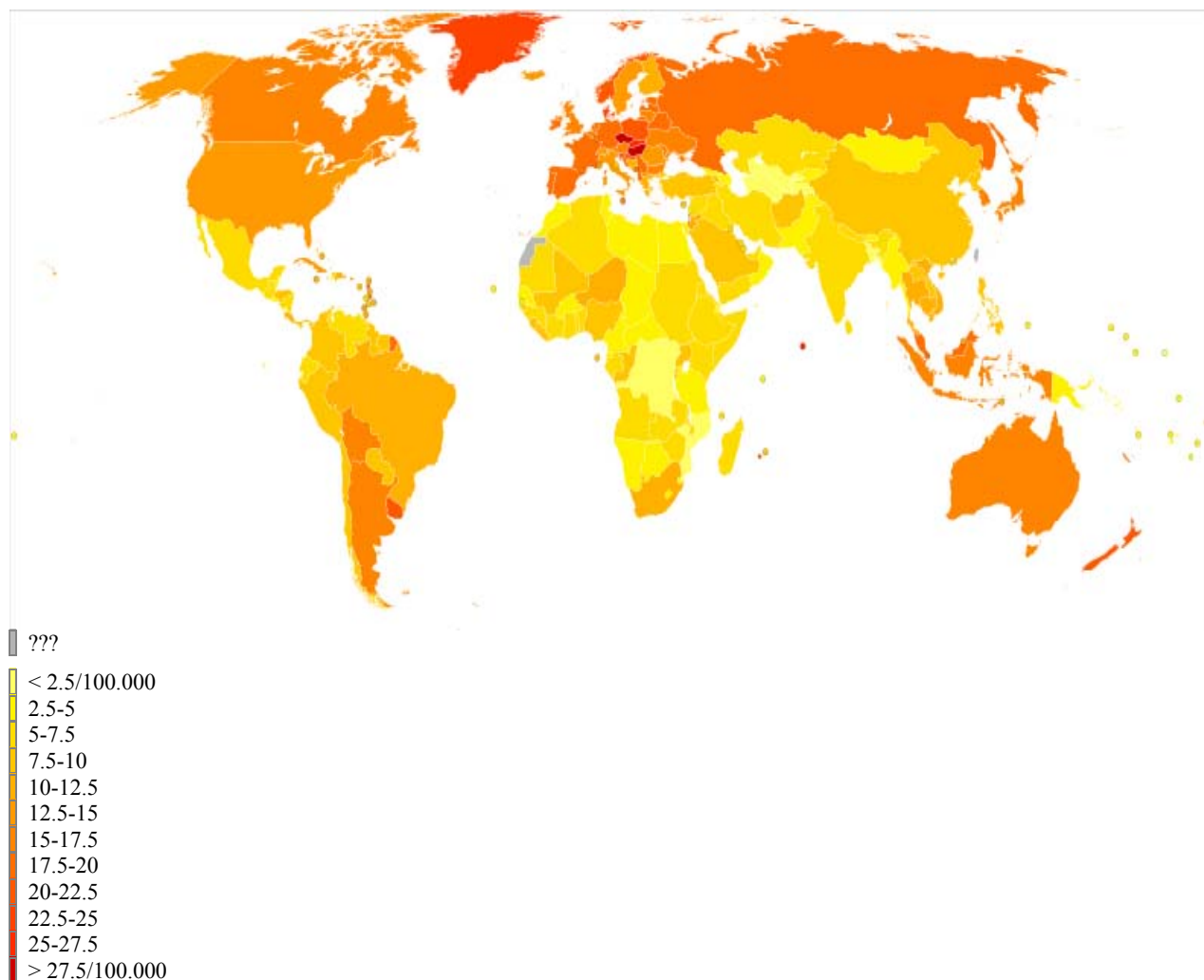
άνδρες με μεγάλη διαφορά από τις υπόλοιπες μορφές καρκίνου. Ακολουθούν ο καρκίνος του προστάτη και του παχέος εντέρου, οι οποίοι παρουσιάζουν σταθερά αυξητικές τάσεις.



Σχήμα 7. Νέες περιπτώσεις καρκίνου στην Ελλάδα το 2005

Στις γυναίκες η πιο συχνή αιτία θανάτου είναι ο καρκίνος του μαστού, ακολουθούν ο καρκίνος του πνεύμονα και του παχέος εντέρου με σταθερά αυξητικές τάσεις. Στην Ελλάδα τα στατιστικά στοιχεία από το Π.Ο.Υ. δείχνουν στα 100.000 άτομα, 18,9 άνδρες και 8,9 γυναίκες νοσούν από καρκίνο του στομάχου, 31 άνδρες και 21,3 γυναίκες από καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού, 88,7 άντρες και 12,7 γυναίκες από καρκίνο παγκρέατος, 81,8 γυναίκες από καρκίνο του μαστού, 21,3 γυναίκες από καρκίνο μήτρας και 81 άντρες από καρκίνο προστάτη.

Γενικά 423,9 άντρες και 259,5 γυναίκες νόσησαν το 2006 στα 100.000 άτομα που μελετήθηκαν. Τα αντίστοιχα ποσοστά θνησιμότητας για τα 100.000 άτομα ήταν 12,3 άντρες και 5,9 γυναίκες για τον καρκίνο του στομάχου, 15,5 άντρες και 10,8 γυναίκες για τον καρκίνο παχέος εντέρου και ορθού, 69 άντρες και 11,4 γυναίκες για τον καρκίνο παγκρέατος, 21,7 γυναίκες για τον καρκίνο του μαστού, 5,1 γυναίκες για τον καρκίνο μήτρας και 18,8 άντρες για τον καρκίνο του προστάτη (WHO Global Infobase).



Σχήμα 8. Ο παγκόσμιος χάρτης της εμφάνισης καρκίνου του πεπτικού (Πηγή: WHO 2004).

1.1.3. Αιτιολογικοί παράγοντες

Οι καρκινογόνοι παράγοντες μπορούν να ταξινομηθούν με πολλούς τρόπους. Ερευνητές τους ταξινόμησαν σε ατομικούς, περιβαλλοντικούς και κληρονομικούς καρκινογόνους παράγοντες που αφορούν το γενικό πληθυσμό (Τριχοπούλου Α. 1986).

Ατομικοί παράγοντες , είναι οι ατομικές συνήθειες και ο τρόπος ζωής του σύγχρονου ανθρώπου, όπως για παράδειγμα το κάπνισμα, η υπερβολική κατανάλωση οινοπνεύματος, η κακή διατροφή κ.α.

Περιβαλλοντικοί παράγοντες, είναι αυτοί που δεν εξαρτώνται από τη θέληση και τις συνήθειες του ατόμου. Σε αυτούς περιλαμβάνονται η γενετική προδιάθεση ή

κληρονομικότητα, η ηλικία, διάφορες χημικές ουσίες όπως είναι ο αμίαντος και το βενζόλιο, η υπεριώδης και η ιονίζουσα ακτινοβολία, οι ακτίνες χ, η περιβαλλοντική ρύπανση, το βεβαρημένο εργασιακό περιβάλλον κ.α.

Κληρονομικοί παράγοντες Οι οικογενειακοί καρκίνοι αναπτύσσονται συχνά σε νέα άτομα, όπως συμβαίνει σε κληρονομικούς καρκίνους του εντέρου, του μαστού, των ωοθηκών. Ωστόσο, η παρουσία μίας κληρονομικής γονιδιακής διαταραχής δεν συνεπάγεται πάντα την εμφάνιση καρκίνου. Σήμερα με την πρόοδο της γενετικής, ορισμένα κληρονομικά γονίδια που προδιαθέτουν για την ανάπτυξη καρκίνου, έχουν ανακαλυφθεί και ανιχνεύονται με ειδικές εξετάσεις (Thomas et al., 2003).

1.1.3.1. Γενετικοί παράγοντες

Ο καρκίνος είναι ένα σύνολο πάνω από 100 ασθενειών που χαρακτηρίζεται από την ανεξέλεγκτη κυτταρική διαίρεση και αύξηση σαν αποτέλεσμα των αλλαγών στη γενετική πληροφορία των κυττάρων. Τα κύτταρα και οι ιστοί είναι περίπλοκα συστήματα που απαιτούν εξειδικευμένα στάδια και διαδικασίες για να εξασφαλίσουν τη φυσιολογική αύξηση, ανάπτυξη και λειτουργία. Φυσιολογικά η διαίρεση, η διαφοροποίηση και ο θάνατος των κυττάρων είναι στενά συνδεδεμένα. Όλοι οι τύποι καρκίνου ξεκινούν από ένα μοναδικό κύτταρο που χάνει τον έλεγχο της φυσιολογικής αύξησης και της διαδικασίας της αντιγραφής.

Περίπου το 5-10% των τύπων καρκίνου είναι άμεσο αποτέλεσμα κληρονομούμενων γονιδίων σχετιζόμενων με τον καρκίνο, αλλά η πλειοψηφία περιλαμβάνει τροποποιήσεις ή καταστροφές που συμβαίνουν με την πάροδο του χρόνου στο γενετικό υλικό των κυττάρων. Οι αιτίες της καταστροφής μπορεί να είναι τόσο ενδογενείς (εσωτερικές), όσο και εξωγενείς (περιβαλλοντικές). Στις ενδογενείς αναφέρουμε το οξειδωτικό στρες, την ανάφλεξη και τις ορμόνες και στις εξωγενείς την ακτινοβολία, τα χημικά, μολυσματικούς παράγοντες όπως ιούς και βακτήρια, τη φαρμακευτική αγωγή και το κάπνισμα. Η τροφή, η διατροφή και η φυσική άσκηση είναι σημαντικοί περιβαλλοντικοί παράγοντες για την ανάπτυξη του καρκίνου. Ο ρόλος της διατροφής στον καρκίνο εξαρτάται από το πώς επιδρά στις κυρίαρχες κυτταρικές διαδικασίες περιλαμβάνοντας το κυτταρικό κύκλο.

Για να κατανοήσουμε την βιολογία του καρκίνου πρέπει πρώτα να κατανοήσουμε τις φυσιολογικές κυτταρικές διαδικασίες. Η ακεραιότητα των ιστών και των οργάνων εξαρτάται από την ύπαρξη ισορροπίας ανάμεσα στο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και θάνατο, όπως επίσης και από την κυτταρική διαφοροποίηση. Αυτή ισορροπία ελέγχεται από διαφορετικούς

τύπους γονιδίων που περιλαμβάνουν ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά, καθώς επίσης και παράγοντες του κυτταρικού περιβάλλοντος που επηρεάζουν την έκφρασή τους.

Τα ογκογονίδια και τα ογκοκατασταλτικά βρίσκονται σε όλα τα κύτταρα και στη φυσιολογική, μη μεταλλαγμένη μορφή, συμβάλλουν στην κανονική κυτταρική διαίρεση και θάνατο. Στο καρκίνο και οι δυο τύποι γονιδίων πολύ συχνά μεταλλάσσονται και αυτές οι αλλαγές προωθούν την καρκινική διαδικασία. Η συνδυασμένη επίδραση της ενεργοποίησης των ογκογονιδίων και της απενεργοποίησης των ογκοκατασταλτικών είναι ο σημαντικότερος παράγοντας της προόδου του καρκίνου. Τα ογκογονίδια αυξάνουν το ποσοστό του μετασχηματισμού ενός φυσιολογικού κυττάρου σε μη φυσιολογικό. Η εκάστοτε μετάλλαξη αλλάζει τη λειτουργία του ογκογονιδίου έτσι ώστε το πρωτεϊνικό προϊόν να παράγεται, είτε σε μεγαλύτερες ποσότητες ή με αυξημένη λειτουργία. Η φυσιολογική, μη μεταλλαγμένη μορφή, ενός ογκογονιδίου καλείται πρώτοογκογονίδιο. Όσον αφορά τα ογκοκατασταλτικά, αυτά αποτρέπουν την ανεξέλεγκτη αύξηση ενός κυττάρου, είτε ελέγχοντας το κυτταρικό πολλαπλασιασμό ή ελέγχοντας την επιδιόρθωση του DNA και τη γονιδιακή σταθερότητα. Η μετάλλαξη ενός ογκοκατασταλτικού έχει ως αποτέλεσμα την απώλεια λειτουργίας του πρωτεϊνικού προϊόντος. Το πιο γνωστό ογκοκατασταλτικό είναι το γονίδιο p53 το οποίο εμπλέκεται σε πολλαπλές διαδικασίες όπως είναι ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η επιδιόρθωση του DNA, η απόπτωση και η αγγειογένεση. Συμπεραίνουμε, άρα, ότι η συνδυασμένη δράση των ογκογονιδίων και των ογκοκατασταλτικών επηρεάζουν την εμφάνιση του καρκίνου.

Ο καρκίνος σπάνια είναι αποτέλεσμα μόνο μίας μετάλλαξης ή απώλειας ενός κατασταλτικού αλληλόμορφου γονιδίου. Ορισμένοι συμπαγείς όγκοι, όπως ο καρκίνος του παχέος εντέρου, προκύπτουν από διαδοχικά γεγονότα που συμβαίνουν στο διάστημα πολλών χρόνων. Τα μοριακά φαινόμενα που επισυμβαίνουν μεταξύ της ανάπτυξης του αδενωματώδους πολύποδα και της μεταγενέστερης εξαλλαγής του σε αδenoκαρκίνωμα του παχέος εντέρου, έχουν προσδιορισθεί. Κατά την αρχική ανάπτυξη νεοπλασμάτων του παχέος εντέρου έχουν αναγνωρισθεί επίκτητες μεταλλάξεις στο ογκογονίδιο *kras* (στο χρωμόσωμα 12p) και στα κατασταλτικά των όγκων γονίδια APC (αδενωματώδη πολυποδίαση coli) (στο χρωμόσωμα 5q), p53 (στο χρωμόσωμα 17p) και DCC (στο χρωμόσωμα 18q). Η συχνότητα και ο αριθμός των μεταλλάξεων αυξάνεται καθώς αυξάνονται το μέγεθος και η προκαρκινική δυσπλασία των αδενωμάτων. Οι επικρατείς κληρονομικές μεταλλάξεις στα «γονίδια επανόρθωσης ασύμβατων ενώσεων», τα οποία ελέγχουν την επανόρθωση των βλαβών του DNA, συνεπάγονται την ανάπτυξη κληρονομικού μη οφειλόμενου σε πολυποδίαση

ορθοκολικού καρκίνου και οι μεταλλάξεις στο κατασταλτικό των όγκων γονίδιο APC οδηγούν στην οικογενή αδενωματώδη πολυποδίαση. Τα γεγονότα αυτά εξελίσσονται μέσα στον αυξανόμενο πολύποδα. Η αφαίρεση των πολυπόδων πριν από την επέλευση της νεοπλασματικής εξαλλαγής θα πρέπει να μειώσει ή να εξαλείψει τη μεταγενέστερη ανάπτυξη καρκίνου του παχέος εντέρου (Thomas et al.,2003).

Βλάβες του DNA και επιδιόρθωση.

Η διατήρηση της αλληλουχίας του DNA και της δομής των κυττάρων καθώς αυτά διαιρούνται, είναι πολύ σημαντική: τα κύτταρα εξειδικεύονται να επιτελέσουν την αντίστοιχη λειτουργία τους μέσω μιας διαδικασίας γνωστής ως διαφοροποίηση. Παρ' όλο που σε κάθε κύτταρο περιέχεται ολόκληρο το γονιδίωμα με τα ίδια γονίδια, μόνο μερικά γονίδια είναι ενεργά σε κάθε κύτταρο κάθε χρονική στιγμή. Η γονιδιακή έκφραση ελέγχει τον τύπο των γονιδίων που εκφράζονται και το χρόνο της έκφρασης, διαχωρίζοντας έτσι τον έναν κυτταρικό τύπο από τον άλλο, εξασφαλίζοντας την εκάστοτε δομή και λειτουργία. Σε διάφορα στάδια της διαφοροποίησης τα κύτταρα γίνονται ευαίσθητα σε διαφορετικούς αυξητικούς παράγοντες. Στην καρκινική διαδικασία ένα χαρακτηριστικό των κυττάρων που συσσωρεύουν τις βλάβες του DNA, είναι ότι αποδιαφοροποιούνται, ενώ πολλά γονίδια μπορεί να αποσιωπηθούν λόγω της τροποποίησης της χρωματίνης. Κάθε φορά που κάθε κύτταρο διαιρείται σε δυο θυγατρικά, υπάρχει πιθανότητα λάθους στην αντιγραφή του DNA. Αυτές οι μεταλλάξεις επιδρούν σε μη λειτουργικά γονίδια ή σε πρωτεΐνες που μπορούν να αλλάξουν την κυτταρική λειτουργία. Το DNA είναι συνεχόμενα εκτεθειμένο σε καταστροφές από προϊόντα του φυσιολογικού ενδοκυτταρικού μεταβολισμού, περιλαμβάνοντας ενεργές όξινες ρίζες, υπεροξείδιο του υδρογόνου και άλλους παράγοντες. Για να αντιμετωπιστεί η ανωτέρω κατάσταση υπάρχουν πολλοί μηχανισμοί επιδιόρθωσης του DNA, μια δυναμική άμυνα στη διατήρηση της κυτταρικής ακεραιότητας και στην αποτροπή της μετατροπής ενός φυσιολογικού κυττάρου σε καρκινικό.

Πολλές έρευνες έχουν δείξει ότι οι διατροφικές επιλογές και οι κατανάλωση συγκεκριμένων συστατικών μπορεί να επηρεάσουν την επιδιόρθωση του DNA. Δεδομένα από έρευνες προτείνουν ότι ο υποσιτισμός μπορεί να εξασθενήσει την επιδιόρθωση του DNA. Ο μηχανισμός απομάκρυνσης των νουκλεοτιδίων έχει βρεθεί να είναι εξασθενημένος σε ενήλικες με μειωμένη πρόσληψη φυλικού οξέος (Prynne CJ, et al.,2005). Ενώ έρευνες σε υγιείς ασθενείς που καταναλώνουν ακτινίδια (Rivera JA, 2003), μαγειρεμένα καρότα(Sekula W et al.,2005) ή συμπληρώματα συνενζύμου Q10 έχουν παρουσιάσει ισχυρούς μηχανισμούς

επιδιόρθωσης DNA in vitro. Το σελήνιο ενισχύει το μηχανισμό επιδιόρθωσης in vitro για την ενεργοποίηση του γονιδίου p53 (Shetty PS., 2002). Στοιχεία δείχνουν ότι ο μηχανισμός επιδιόρθωσης είναι πιο ισχυρός σε άτομα που επιλέγουν μια δίαιτα βασισμένη σε λαχανικά συγκριτικά με το κρέας (Steptoe A et al., 2002).

Παρ' όλο που οι διαδικασίες της κυτταρικής ανάπτυξης, της σηματοδότησης και της επιδιόρθωσης του DNA είναι αυστηρά ελεγχόμενες, λάθη μπορεί να συμβούν κατά την διάρκεια της κυτταρικής διαίρεσης σε όλη την διάρκεια της ζωής. Αυτό μπορεί να έχει σαν αποτέλεσμα ένα μη φυσιολογικό πολλαπλασιασμό ή αποτυχία των κατεστραμμένων κυττάρων να πεθάνουν. Αυτές οι αλλαγές μπορούν να προσδώσουν στο μεταλλαγμένο κύτταρο το πλεονέκτημα της αύξησης έναντι των υπόλοιπων φυσιολογικών κυττάρων του ιστού, με την πιθανότητα της μετατροπής του σε καρκινικό.

Συμπερασματικά, καταλήγουμε στο ότι έχει γίνει μεγάλη πρόοδος από τα μέσα 1990 στην κατανόηση της καρκινικής διαδικασίας. Στοιχεία που έχουν συγκεντρωθεί δείχνουν ότι η τροφή, η διατροφή και η φυσική άσκηση, καθώς και σχετιζόμενοι παράγοντες, είναι σημαντικοί στην τροποποίηση του καρκίνου. Επιπρόσθετα, υπάρχουν έντονες ενδείξεις ότι συγκεκριμένα συστατικά τροφής και ποτά μπορούν να προστατεύσουν ενάντια στον καρκίνο, όχι μόνο πριν ξεκινήσει η διαδικασία αλλά και στην εξέλιξη του. Το να κατανοήσουμε τους μηχανισμούς που ελέγχουν την κυτταρική δομή και λειτουργία, και έτσι επηρεάζουν την καρκινική πορεία, θα μας βοηθήσει να κατανοήσουμε τον καρκίνο τόσο ολικά, όσο και να αναπτύξουμε στρατηγικές πρόληψης.

1.1.3.2. Κάπνισμα

Αναγνωρίζεται πλέον απ' όλους ότι ο καπνός του τσιγάρου περιέχει γύρω στις 12.000 ουσίες που οι περισσότερες είναι άγνωστες. Ανάμεσα στις τόσες ουσίες σίγουρα υπάρχουν και κάποιες πολύ πιο βλαβερές απ' ότι είναι οι γνωστές μας νικοτίνη και βενζοπυρίνη, τα δυο συνθετικά του καπνού που απασχόλησαν τους μελετητές. Είναι γνωστό ότι το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα που προκαλεί αρκετές ασθένειες, κυρίως καρκίνο του πνεύμονα, καρκίνο του λαιμού, καρδιαγγειακά και αναπνευστικά προβλήματα.

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (Π.Ο.Υ.) εκτιμά ότι το ένα τρίτο του παγκόσμιου ενήλικου πληθυσμού, δηλαδή 1,1 δισεκατομμύρια άνθρωποι, είναι καπνιστές και ότι ο καπνός προκαλεί 3,5 εκατομμύρια θανάτους ετησίως σε παγκόσμιο επίπεδο.

Με τον τρέχοντα ρυθμό εξέλιξης, μέχρι το τέλος τις δεκαετίας του 2020, οι θάνατοι θα έχουν αυξηθεί σε περίπου 10 εκατομμύρια ετησίως. Το κάπνισμα προκαλεί τουλάχιστον 25

απειλητικές για τη ζωή ασθένειες ή ομάδα ασθενειών και αποτελεί μείζονα παράγοντα κινδύνου σε 8 από τις 16 κύριες αιτίες θανάτου ανθρώπων ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών. Επίσης, το άμεσο και το έμμεσο κόστος της θεραπείας των νοσημάτων που σχετίζονται με το κάπνισμα αποτελεί τεράστια επιβάρυνση για τον προϋπολογισμό της υγείας, παγκοσμίως (WHO 2007).

Αν και το κάπνισμα δεν είναι ένας από τους σημαντικότερους παράγοντες που σχετίζονται με τον καρκίνο του ορθού, ωστόσο έχει προταθεί μια πιθανή σχέση ύστερα από διάφορες μελέτες που έγιναν.

Ο καπνός παράγει τις πολυάριθμες γενοτοξικές ενώσεις, συμπεριλαμβανομένων των πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων, τις ετεροκυκλικές αρωματικές αμίνες, και τις ν-νιτρώδο ενώσεις (Hoffmann D, 1997). Αυτές οι καρκινογόνες ουσίες μπορούν να προκαλέσουν την αμετάκλητη ζημιά στο ορθοκολικό βλεννογόνο μέσω της κυκλοφορίας μετά από τη βρογχοκυψελιδική απορρόφηση στην κυκλοφορία του αίματος ή από την άμεση επαφή μετά από την κατάποση του σαλιού (Giovannucci E. 2001).

Εκτιμώντας ότι διάφορες μελέτες βρήκαν μια συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και του καρκίνου του παχέος εντέρου και ορθού (Giovannucci E. 2001), άλλοι όχι (Wakai K et al. 2003). Κατά συνέπεια, το IARC και οι γενικές εκθέσεις αμερικάνων χειρουργών κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι αυτή τη στιγμή υπάρχουν ανεπαρκή στοιχεία για την συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και του ορθοκολικού καρκίνου, γιατί η εμφάνιση του καρκίνου μπορεί να προκληθεί και από άλλους συγχυτικούς παράγοντες (π.χ. οينوπνευματώδη ποτά) (IARC. 2004).

Δυο μεγάλες μελέτες συσχέτισης είχαν συγκεντρώσει στοιχεία μεταξύ των Ιαπώνων, των Καυκασίων, των κατοίκων της Χαβάης, των Φιλιππινέζων και των Κινέζων που ζουν στη Χαβάη για να γίνει μια περιεκτική ανάλυση συσχέτισης του καπνίσματος με τον καρκίνο του παχέος εντέρου και του ορθού (Lüchtenborg M. et al., 2007). Η πρώτη μελέτη έγινε μεταξύ του Ιανουαρίου του 1987 και Δεκεμβρίου 1991 και η δεύτερη έγινε μεταξύ του Ιανουαρίου 1994 και Αυγούστου 1997. Στις δυο μελέτες τα άτομα που επιλέχθηκαν κατοικούσαν στο Oahu και όλοι ήταν κάτω των 85 ετών. Συνολικά και οι δυο μελέτες περιελάμβαναν 1960 άτομα (άνδρες, γυναίκες). Οι αναλογίες πιθανοτήτων με αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης 95%, καρκίνου σύμφωνα με τα διάφορα μέτρα του καπνίσματος προήλθαν από τις εξής μεταβλητές: πρότυπα, συμπεριλαμβανομένων των συνθηκών για το φύλο, ηλικία, συνολική λήψη θερμίδων και επιλεγμένες διαιτητικές μεταβλητές, κατανάλωση οينوπνεύματος και οικογενειακό ιστορικό καρκίνου. Φαίνεται πως και οι άνδρες και οι

γυναίκες που κάπνιζαν πάντα έτειναν να έχουν έναν ελαφρώς αυξανόμενο κίνδυνο, σε σχέση με τους μη καπνιστές (ΣΛ, 1.23; 95% ΔΕ, 0,99-1,52 για τους άνδρες και ΣΛ, 1,27; 95% ΔΕ, 1,01-1,59 για τις γυναίκες).

Στους άνδρες που καπνίζουν πάνω από 30 τσιγάρα/ημέρα βρέθηκε να έχουν αυξημένο κίνδυνο για το καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού, αλλά δεν υπήρξε καμία σαφής επίδραση της χρονικής διάρκειας του καπνίσματος. Στις γυναίκες που καπνίζουν βρέθηκε να παίζει πιο σημαντικό ρόλο η διάρκεια του καπνίσματος στην εμφάνιση του ορθοκολικού καρκίνου παρά ο αριθμός των τσιγάρων/ημέρα. Μετά όμως την ρύθμιση των άλλων πιθανών παραγόντων σύγχυσης, όπως η εισαγωγή του οίνοπνεύματος, σωματικής δραστηριότητας και πρόσληψη ασβεστίου, το κάπνισμα φαίνεται να μην είναι ένας από τους αξιόλογους παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Τα στοιχεία από αυτήν την μελέτη μας δείχνουν μια μικρή συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και του καρκίνου του παχέος εντέρου. Επίσης προτείνει μια συσχέτιση ανάμεσα στο κάπνισμα και στο είδος του τσιγάρου που καπνίζουν (με φίλτρο, χωρίς φίλτρο). Αλλά παρ' όλα αυτά απαιτείται περεταίρω διερεύνηση στο θέμα που αφορά το κάπνισμα και το καρκίνο του παχέος εντέρου, γιατί τα αποτελέσματα απ' ότι φαίνεται δεν ήταν στατιστικά σημαντικά.

Στην δεκαετία του 1950 και τη δεκαετία του 1960 για τα άτομα που κάπνιζαν, δεν βρέθηκε ότι το κάπνισμα συνδέεται με το καρκίνο του παχέος εντέρου (Hammond E et al., 1958). Στην δεκαετία όμως του 1980 και τη δεκαετία του 1990 μελετήθηκαν τα ορθοκολικά αδενώματα, τα οποία καθιερώθηκαν ως αρχικό στάδιο του καρκίνου (Brown L et al., 2009) και βρέθηκε ότι οι καπνιστές έχουν υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Μια πιθανή εξήγηση αυτού μπορεί να είναι ότι οι καρκινογόνες ουσίες προκαλούν την αμετάκλητη γενετική ζημιά στο κανονικό ορθοκολικό βλεννογόνο, αλλά πολλά έτη απαιτούνται για την ολοκλήρωση όλων των καρκινογόνων σταδίων. Σε αυτήν την περίπτωση, οι πρώτες μελέτες μπορεί να μην είχαν εξετάσει μια αρκετά μακροχρόνια καθυστέρηση μεταξύ της έναρξης του καπνίσματος και τον κίνδυνο που προκαλεί.

Αν και το ποσό των τσιγάρων φαίνεται να είναι σημαντικό κριτήριο, είναι σημαντική επίσης και η διάρκεια του καπνίσματος. Μια μελέτη από Nagata et al (Nagata C., et al., 1999) βρήκε έναν υψηλό κίνδυνο μεταξύ εκείνων που κάπνιζαν για 30 χρόνια και πάνω (RR2, 1.60; ΔΕ, 1,02-2,62) αλλά όχι λιγότερο από 30 χρόνια (RR, 1.10; 95% ΔΕ, 0.69-1.84). Σε αντίθεση με πολλές μελέτες που είχαν βρει μια συσχέτιση μεταξύ του καπνίσματος και του καρκίνου του παχέος εντέρου, μια από αυτές τις μελέτες (Sandler R. S., et al., 1993), που πραγματοποιήθηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες, βρήκε ένα μη στατιστικά σημαντικό, αλλά παρ'

όλα αυτά αυξανόμενο κίνδυνο, στις γυναίκες ($\Sigma\Lambda^1$, 2.13; 95% ΔΕ, 0.83-5.52), αλλά καμία συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε στους άνδρες.

Η σύνδεση μεταξύ καρκίνου και καπνίσματος έχει επίσης ερευνηθεί χρησιμοποιώντας τα στοιχεία από μια μελέτη περίπτωση-ελέγχου που πραγματοποιήθηκε στη βόρεια Ιταλία μεταξύ 1985-1991 με 955 περιπτώσεις του καρκίνου του παχέος εντέρου και 629 περιπτώσεις του καρκίνου του ορθού (D'Avanzo, et al., 1995).

Καμία σύνδεση μεταξύ καπνίσματος και καρκίνου παχέος εντέρου δεν παρατηρήθηκε. Έναντι των ανθρώπων που δεν είχαν καπνίσει ποτέ, ο γενικός πολλών μεταβλητών $\Sigma\Lambda$ για τον ορθοκολικό καρκίνο ήταν 0,9 στους πρώην καπνιστές και 0,7 στους τρέχοντες καπνιστές.

Καμία σχέση δεν βρέθηκε με τον αριθμό των τσιγάρων που καπνίστηκαν ($\Sigma\Lambda = 0,7$ για < 15 και 15-24, και 0,8 για $\Rightarrow$ τσιγάρα/ημέρα), την ηλικία που ξεκίνησαν ($\Sigma\Lambda = 0,7$ για < 20 , 0,8 για 20-29, και 0,9 για $\Rightarrow 30$ ετών) τη διάρκεια ($\Sigma\Lambda = 0,8$ για < 10 , 0,7 για 10-19, 0,8 για $\Rightarrow 30$ ετών) και το χρόνο από την έναρξη ($\Sigma\Lambda = 0,7$ για < 30 , 0,8 για $\Rightarrow 30$ έτη) και από την παύση ($\Sigma\Lambda = 1,1$ για < 10 , 0,7 για $\Rightarrow 10$ χρόνια). Δεν υπήρξε κανένα στοιχείο για αυξημένη τάση στον κίνδυνο, με τα αυξημένα πακέτα ανά χρόνο καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής ($\Sigma\Lambda$ για $\Rightarrow 40$ πακέτα/έτος = 0,8 για το παχύ έντερο και το ορθό), πακέτο/έτος πριν την ηλικία των 30 ($\Sigma\Lambda = 0,7$ για $\Rightarrow 20$ πακέτο/έτος), ή πακέτα/έτος μετά τα 30 ($\Sigma\Lambda = 0,8$ για $>$ ή $= 30$ πακέτο/έτος). Τα αποτελέσματα ήταν παρόμοια για άνδρες και γυναίκες.

Συμπερασματικά, στις προαναφερόμενες έρευνες δεν βρέθηκε σημαντική συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου του παχέος εντέρου και του καπνίσματος. Το μόνο σίγουρο είναι ότι βοηθά στην εμφάνισή του.

Για αυτό το λόγο στην ΕΕ έχουν ενεργοποιηθεί οι κατάλληλοι φορείς των κρατών για τη λήψη νομοθετικών μέτρων όσον αφορά την πρόληψή του. Όσο αυξάνεται η ευαισθητοποίηση του κοινού, οι ευπαθείς ομάδες του πληθυσμού ζητούν ολοένα περισσότερο να προστατευτούν από τους κινδύνους των ασθενειών, της αναπηρίας και του θανάτου που συνδέονται με την έκθεση στον καπνό.

1.1.3.3 Διατροφή

Το περιβάλλον συμβάλλει σημαντικά στη καρκινογένεση. Η ακτινοβολία, ο ήλιος, ο αμύαντος, η μολυσμένη ατμόσφαιρα και το κάπνισμα αποτελούν κύριους παράγοντες που σε

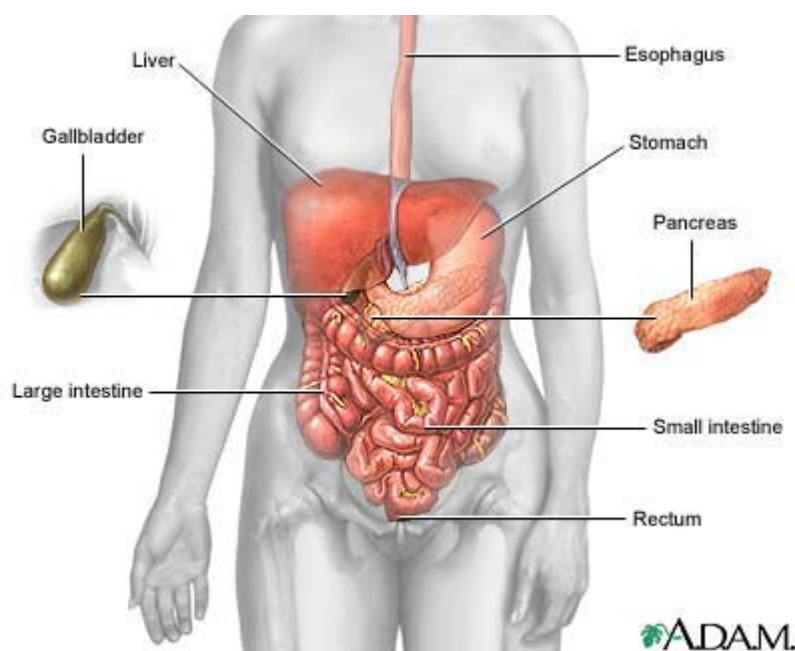
¹ $\Sigma\Lambda$ = σχετικός λόγος

ορισμένα άτομα συμβάλλουν στην ανάπτυξη του καρκίνου. Ένας όμως από τους σπουδαιότερους παράγοντες είναι η διατροφή.

Ο καρκίνος αποτελεί μια αποτρέψιμη ασθένεια καθότι η μεγάλη πλειοψηφία όλων των θανάτων από καρκίνο οφείλεται σε περιβαλλοντικούς τροποποιήσιμους παράγοντες όπως το κάπνισμα, η διατροφή και η παχυσαρκία. Η πρωτογενής πρόληψη το 2000 είχε σαν αποτέλεσμα μείωση κατά 13% των θανάτων από καρκίνο και μια επιπλέον μείωση της τάξης του 6% αποδόθηκε στο συνδυασμένο αποτέλεσμα της δευτερογενούς πρόληψης και της έγκαιρης διάγνωσης (Adami HQ et al., 2001). Επίσης, το 75-80% όλων των μορφών καρκίνου στις ΗΠΑ το 1970 θα μπορούσαν να έχουν προληφθεί με την αλλαγή κάποιων περιβαλλοντικών παραγόντων όπως το κάπνισμα και η διατροφή συνδυασμένη με φυσική δραστηριότητα, το καθένα από τα οποία θα μπορούσε να προλάβει το 30% αυτών των μορφών (Beliveau R et al., 2007).



Πολλές έρευνες γίνονται με σκοπό να συσχετίσουν τη διατροφή στο σύνολό της αλλά και στα επιμέρους συστατικά με την πρόληψη του καρκίνου, χωρίς να έχουν βρεθεί ακόμα πολλά ισχυρά δεδομένα. Σημαντικές συσχετίσεις έχουν βρεθεί για την προστατευτική δράση των φρούτων και λαχανικών με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, την επιβαρυντική δράση του κόκκινου κρέατος και τον προστατευτικό ρόλο του γάλακτος στον κολοορθικό καρκίνο.



Τα πολύ ζεστά ροφήματα πιθανόν να παίζουν κάποιο ρόλο στην εμφάνιση καρκίνου στόματος ή και του γαστρεντερικού. Η υψηλή πρόσληψη λίπους φαίνεται να σχετίζεται με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, ενώ η ζάχαρη και αλάτι ίσως να συνδέονται με τον καρκίνο του στομάχου.

Μελέτες της επίδρασης των μικροθρεπτικών συστατικών, βιταμινών και ιχνοστοιχείων οδήγησαν στο συμπέρασμα ότι τα συμπληρώματα διατροφής θα πρέπει να αποφεύγονται και η κάλυψη των αναγκών πρέπει να γίνεται μέσα από μία ισορροπημένη διατροφή.

Κατανάλωση αλκοόλ και καρκίνος

Όσον αφορά το αλκοόλ, ήταν γνωστό παλιότερα μέχρι σήμερα ότι η συνεχής κατανάλωση οινοπνεύματος αποτελεί αιτία κίρρωσης του ήπατος με διαφορετική βέβαια ευαισθησία στα διάφορα άτομα. Γενικά αποτελεί αιτία καρκίνων διαφόρων οργάνων.

Ο κίνδυνος του ορθού και του παχέος εντέρου μπορεί επίσης να συσχετίζεται με την κατανάλωση του αλκοόλ. Μια βιβλιογραφική ανασκόπηση του 1997 από το Παγκόσμιο Ερευνητικό Ταμείο Καρκίνου (World Cancer Research Fund) και το Αμερικάνικο Ίδρυμα για την Έρευνα του Καρκίνου (American Institute for Cancer Research) ανακοίνωσε ότι πιθανώς να υπάρχει 1,5 – έως διπλάσια αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ορθού και του παχέος εντέρου στα άτομα που καταναλώνουν περισσότερα από 30-50 g αλκοόλ την ημέρα. Δέκα γραμμάρια αλκοόλ αντιστοιχούν περίπου στην ποσότητα 120ml κρασιού, 300ml

μπύρας, ή 30ml των αποσταγμένων οινοπνευματωδών (80% περιεκτικότητα σε αλκοόλ). Το αλκοόλ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μέσω διάφορων μηχανισμών. Το αλκοόλ, η μεταβολίτης του η ακεταλδεύδη, μπορεί άμεσα να προκαλέσει βλάβη στους ιστούς ή να αλλάξει το μεταβολισμό των καρκινογόνων ουσιών. Περαιτέρω, το αλκοόλ μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο για μερικούς καρκίνους μεταβάλλοντας το μεταβολισμό του φυλλικού οξέος και τα επίπεδά του στο σώμα (Giovannucci E. 2002). Το φυλλικό οξύ επηρεάζει την μεθυλίωση του DNA, την σύνθεση και την επισκευή του. Εκτροπές σε αυτές τις διαδικασίες του DNA μπορεί να ενισχύσουν την καρκινογένεση. Ανωμαλίες στην μεθυλίωση του DNA μπορεί να επηρεάσουν την έκφραση των σχετιζόμενων με τον καρκίνο γονιδίων, και ανεπαρκή επίπεδα φυλλικού οξέος μπορεί να οδηγήσουν σε λανθασμένη ενσωμάτωση ουρακίλης στο DNA και σε χρωμοσωμικά διαλλάγματα. Από αρκετές επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται ότι η αύξηση της πρόσληψης του φυλλικού οξέος, είτε από την διατροφή, είτε από τα συμπληρώματα μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο ορθοκολικού καρκίνου (Giovannucci E. 2002). Πιο περιορισμένα στοιχεία δείχνουν επίσης ότι η διαιτητική μεθειονίνη ενδέχεται να επηρεάζει επίσης την μεθυλίωση και μπορεί να έχει ένα παρόμοιο προστατευτικό ρόλο.

Τα στοιχεία από ορισμένες προοπτικές μελέτες δείχνουν στατιστικά σημαντική συσχέτιση της κατανάλωσης αλκοόλ με τον καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού (Otani T et al., 2003). Στην συγκεκριμένη μελέτη έδειξε πως η τακτική βαριά κατανάλωση των 150 g/εβδομάδα της αιθανόλης ή και παραπάνω φαίνεται να υπάρχει στατιστικά σημαντική αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού σε σχέση με αυτούς που δεν καταναλώνουν αλκοόλ (RRS 1,4, 95% ΔΕ, 01.01-0.1.09) για 150-299 g/εβδομάδα και (RRS 2,1, 95% ΔΕ, 1.6-2.7) για 300 g/εβδομάδα ή και περισσότερο.

Επίσης παρατηρήθηκε αυξημένος κίνδυνος για καρκίνο στα άτομα που κάπνισαν και καταναλώναν τακτικά αλκοόλ. Συμπερασματικά, περίπου το ήμισυ των περιπτώσεων καρκίνου παχέος εντέρου μπορούν να προληφθούν με διακοπή του καπνίσματος και του αλκοόλ. Ωστόσο κάποιες άλλες μελέτες παρουσιάζουν διφορούμενα αποτελέσματα ή υποδηλώνουν απλώς μια ασθενή συσχέτιση, ενώ τα αποτελέσματα για τον ορθό δείχνουν αύξηση του κινδύνου σε σχέση με την κατανάλωση του αλκοόλ (Corrao G et al., 2004).

Επιπλέον λίγες μόνο μελέτες θεωρούν πως ο καρκίνος του παχέος εντέρου και ορθού σχετίζεται με την κατανάλωση κάποιων συγκεκριμένων αλκοολούχων ποτών (π.χ. κρασί, μπύρα κ.τ.λ.) (Pedersen A. et. al., 2003). Επίσης από κάποιες έρευνες φαίνεται πως το κρασί έχει αντικαρκινικές ιδιότητες. Αν και η υπερβολική κατανάλωση αιθανόλης στα αλκοολούχα

ποτά προκαλούν πολυοργανική βλάβη, μετριοπαθής κατανάλωση, κυρίως του κόκκινου κρασιού, είναι προστατευτική. Αυτά τα προστατευτικά οφέλη μπορεί να οφείλονται σε ένα ή σε πολλά συστατικά του σύνθετου μίγματος των βιοδραστικών ουσιών που υπάρχουν στο κόκκινο κρασί, συμπεριλαμβανόμενης φλαβονόλης, ανθοκυανίνες, φιανολικά οξέα, πολυφαινόλες και ρεσβερατρόλη. Οι πολυφαινόλες είναι αντι-οξειδωτικές φυτοχημικές ενώσεις που βρίσκονται μέσα στη φλούδα και στα κουκούτσια των σταφυλιών. Όταν κατασκευάζεται κρασί από τα σταφύλια, η αλκοόλη που δημιουργείται από τη ζύμωση, διαλύει τις πολυφαινόλες που περιέχονται μέσα στη φλούδα και στα κουκούτσια των σταφυλιών. Το κόκκινο κρασί περιέχει περισσότερες πολυφαινόλες παρά το άσπρο κρασί, διότι η κατασκευή άσπρου κρασιού επιβάλλει την αφαίρεση της φλούδας των σταφυλιών μετά το λιώσιμο (Booyse et al., 2007). Οι φαινόλες στο κόκκινο κρασί περιλαμβάνουν τις κατεχίνες, τις επικατεχίνες και το galic acid (Brown L et al., 2009). Έρευνες έχουν δείξει ότι οι πολυφαινόλες έχουν αντι-οξειδωτικές ιδιότητες. Οι αντι-οξειδωτικές ουσίες έχουν την ιδιότητα να προστατεύουν τα κύτταρα του οργανισμού από βλάβες που υφίστανται από τις κανονικές αντιδράσεις του μεταβολισμού. Κατά τις διαδικασίες αυτές απελευθερώνονται ελεύθερες ρίζες οξυγόνου, οι οποίες οξειδώνουν και έτσι βλάπτουν το DNA, τις μεμβράνες και τις πρωτεΐνες των κυττάρων. Έρευνες που έχουν γίνει σχετικά με τις αντι-οξειδωτικές ουσίες που περιέχονται μέσα στο κρασί, μπορούν να βοηθήσουν στην καταστολή της γένεσης ορισμένων καρκίνων.

Η ρεσβερατρόλη είναι ένας τύπος πολυφαινόλης που ονομάζεται φυτοαλεξίνη. Είναι μια κατηγορία ενώσεων που ο ρόλος τους είναι να προστατεύουν τα φυτά από τις ασθένειες. Τα φυτά όταν δεχθούν επιθέσεις από μύκητες ή άλλα μικρόβια, όταν υποστούν οποιαδήποτε μορφής ζημιά, στρες ή ακόμη σε μια προσπάθεια να εξουδετερώσουν τις νοσηρές επιδράσεις της υπεριώδους ακτινοβολίας, παράγουν για να προστατευθούν τη ρεσβερατρόλη (Baur JA et al., 2006). Το κόκκινο κρασί περιέχει ψηλές ποσότητες ρεσβερατρόλης όπως επίσης τα σταφύλια, τα βατόμουρα, τα φιστίκια και άλλα φυτά. Σε πειράματα σε ζώα, η ρεσβερατρόλη φάνηκε ότι μειώνει τη συχνότητα του καρκίνου διότι παρεμβαίνει σε διάφορα στάδια της γένεσης του καρκίνου καταστέλλοντας την καρκινοποίηση κυττάρων (Kundu JK et al., 2008). Η ρεσβερατρόλη, εκτός από την αντι-οξειδωτική της δράση, καταστέλλει και μεγάλο φάσμα καρκίνων, τουλάχιστον στο επίπεδο που μπορεί να ερευνηθεί σε καλλιέργειες κυττάρων στο εργαστήριο. Υπάρχουν επίσης στοιχεία που δείχνουν ότι μειώνει τη φλεγμονή, μειώνει τη σύνθεση πρωτεϊνών, που παράγονται από το ανοσοποιητικό σύστημα του οργανισμού όταν αυτός δέχεται επίθεση.

Άλλη μια μελέτη που προσπαθεί να δείξει καλύτερα τον ρόλο του αλκοόλ στο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου και ορθού (Ferrari P et al., 2007). Όπου μεταξύ του 1992-1998 συμπληρώθηκαν ερωτηματολόγια από 521.457 άτομα (70% γυναίκες, 30% άντρες), ηλικίας κυρίως 35 έως 70 ετών, τα οποία περιείχαν τις διατροφικές συνήθειες, το ανθρωπομετρικά στοιχεία, την κατανάλωση αλκοόλ, το κάπνισμα, την φυσική δραστηριότητα, επαγγελματική κατάσταση και γιατρικό ιστορικό. Μετά τους αποκλεισμούς, ο συνολικός αριθμός ατόμων που περιλαμβάνονται σ' αυτήν την ανάλυση ήταν 478.732. Από 478,732 συμμετεχόντων, τα 1,833 είχαν εντοπιστεί με τον καρκίνο του παχέος εντέρου στα 6,2 χρόνια παρακολούθησης. Απ' αυτούς οι 1184 περιπτώσεις ήταν καρκίνος παχέος εντέρου και 649 περιπτώσεις ο καρκίνος του ορθού.

Σε σύγκριση με την κατηγορία αναφοράς (0,1 έως 4,9/ημέρα), σχετικά υψηλότερο HR παρατηρήθηκε μεταξύ αυτών με υψηλή κατανάλωση αλκοόλ και τον καρκίνο του ορθού (1,33, 98% ΔΕ 0,91-1,94 και 2,59, 95% ΔΕ 1,62-4,13, για 30-59,9 και >60g/ημέρα, αντίστοιχα, $p<0,01$) και για το παχύ έντερο (1,56, 95% ΔΕ 1,03-2,38 και 2,22, 95% ΔΕ 1,20-4,13, $p<0,03$), σε σύγκριση με το εγγύς παχύ έντερο (0,87, 95% ΔΕ 0,53-1,43 και 1,22, 95% ΔΕ 0,59-2,51, $p<0,71$). Τα αποτελέσματα μεταξύ του αλκοόλ και του κινδύνου καρκίνου παχέος εντέρου είναι (1,09, 95% ΔΕ 1,5-1,13 για 15g/ημέρα αύξηση). Πιο υψηλό HR παρατηρήθηκε για ορθό (1,11, 95% ΔΕ 1,05-1,17 για 15g/ημέρα αύξηση) από τον καρκίνο του παχέος εντέρου αν και η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική.

Αυξημένος ήταν ο κίνδυνος της κατανάλωσης αλκοόλ και του καρκίνου του ορθού σε άντρες και γυναίκες αντίστοιχα: (άντρες: 1,11, 95% ΔΕ 1,4-1,17; γυναίκες: 1,20, 95% ΔΕ 0,97-1,49, για 15g/ημέρα αύξηση) σε σχέση με το παχύ έντερο (άντρες: 1,04, 95% ΔΕ 0,98-1,10; γυναίκες: 1,10, 95% ΔΕ 0,96-1,26). Ελαφρά υψηλότερο HR παρατηρήθηκε στην κατανάλωση μπύρας στον κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου (1,33, 95% ΔΕ 0,96-1,84 για 20-30g/ημέρα έναντι 0,1-2,9g/ημέρα) από το κρασί (1,11, 95% ΔΕ 0,89-1,39), παρόμοια αποτελέσματα παρατηρήθηκαν στον ορθό για την μπύρα (1,45, 95% ΔΕ 0,99-2,12, για 20-30g/ημέρα έναντι 0,1-2,9g/ημέρα) και κρασί (1,40, 95% ΔΕ 1,05-1,86). Επίσης η συσχέτιση μεταξύ του αλκοόλ και καρκίνου παχέος εντέρου και ορθού ήταν ισχυρότερη σε άτομα με χαμηλή πρόσληψη φυλλικού οξέος και σε χρόνιους καπνιστές. Η μελέτη έδειξε μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο αλκοόλ και στο καρκίνο του παχέος εντέρου και ορθού. Συγκεκριμένα αυξάνεται ο κίνδυνος, όταν η πρόσληψη ξεπερνά τα 30g/ημέρα.

Υπάρχουν βέβαια και μελέτες που δεν είχαν βρει σημαντική συσχέτιση ανάμεσα στο αλκοόλ και καρκίνο του παχέος εντέρου (Park JY et al., 2010). Στην συγκεκριμένη μελέτη

ασθενών-μαρτύρων, στα άτομα που έπιναν (>0 - <5 g/ημέρα) οι αποδόσεις μεταβλητών ήταν 1,16(95% ΔΕ 0,88-1,53) για αυτούς που δεν πίνουν καθόλου. 0,91(95% ΔΕ 0,67-1,24) για αυτούς που πίνουν από 5 με <15 g/ημέρα. 0,90(95% ΔΕ 0,65-1,25) για αυτούς που πίνουν 15 με <30 g/ημέρα. 1,02(95%ΔΕ 0,66-1,58) για αυτούς που πίνουν 30 με <45 g/ημέρα. 1,19(95% ΔΕ 0,75-1,91) για αυτούς που πίνουν $>ή = 45$ g/ημέρα. Δεν παρατηρήθηκαν σαφείς συσχετίσεις ανάμεσα στο καρκίνο του παχέος εντέρου και στην πρόσληψη αλκοόλ στα δύο φύλα.

Οι άσχετες μελέτες έχουν δείξει ένα πιθανό προστατευτικό μηχανισμό μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και καρδιαγγειακών παθήσεων (Panagiotakos DB et al., 2003), (Fragopoulou E et al., 2002), (Fragopoulou E et al., 2003), (Pitsavos C et al., 2004), (Vlachopoulos C et al., 2003) και αυτό μπορεί να υποστηρίζεται στο ότι ο καρκίνος και ιδιαίτερα του πεπτικού έχει κοινή βάση της φλεγμονώδης διεργασίας.

2. ΣΚΟΠΟΣ

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν να διερευνήσει τη σχέση μεταξύ πρόσληψης αλκοολούχων ποτών και της πιθανότητας παρουσίας καρκίνου του παχέος εντέρου, σε δείγμα του ελληνικού πληθυσμού.

3. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

Η παρούσα εργασία είναι μια αναδρομική επιδημιολογική μελέτη ασθενών – μαρτύρων.

Οι ασθενείς προέρχονται από το Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας» της Αθήνας, και το πρωτόκολλο της έρευνας εγκρίθηκε από το Εθνικό Κέντρο Επιχειρήσεων Υγείας (Ε.Κ.ΕΠ.Υ) του Υπουργείου Υγείας με αρ. πρωτ. Γ. ΕΚΕΠΥ/1095, 24/03/2010". Οι υγιείς προσήλθαν σε εθελοντική βάση από το γενικό πληθυσμό της περιφέρειας Αττικής και δεν έπρεπε να έχουν υποψία καρκίνου στο ιατρικό ιστορικό τους.

Όλοι όσοι συμμετείχαν στη μελέτη αυτή έχουν υπογράψει το συμφωνητικό εθελοντικής συμμετοχής και διασφαλίστηκε ότι σε καμία περίπτωση δεν θα κοινοποιηθούν τα προσωπικά τους στοιχεία και θα τηρηθεί το ιατρικό απόρρητο.

3.1 ΥΛΙΚΟ

Έχουν συγκεντρωθεί και θα αναλυθούν στην παρούσα εργασία στοιχεία από 206 ασθενείς με πρώτη διάγνωση καρκίνου του παχέος εντέρου, από τους οποίους τα 60,7% είναι άντρες και το 39,3% είναι γυναίκες, και από 250 μάρτυρες, όπου το 44,8% είναι άντρες και το 55,2% είναι γυναίκες. Η μέση ηλικία των ασθενών ήταν 63 ± 11 , ενώ η μέση ηλικία των μαρτύρων ήταν 55 ± 13 έτη. Οι δυο ομάδες δεν είναι πλήρως εξομοιωμένες ως προς την ηλικία και το φύλο.

3.2 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά

Για τη διεξαγωγή της έρευνας χρησιμοποιήθηκε, και στις δυο ομάδες, ειδικό ερωτηματολόγιο που δημιουργήθηκε για τους σκοπούς της μελέτης. Συγκεκριμένα, οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να απαντήσουν σε ένα δομημένο ερωτηματολόγιο κυρίως κλειστών ερωτήσεων οκτώ ενοτήτων. Τα εργαστηριακά στοιχεία των ασθενών συλλέγονται από τους ιατρικούς φακέλους τους, ενώ των μαρτύρων, από βιοχημικές και αιματολογικές εξετάσεις του τελευταίου τριμήνου.

Στη συνέχεια παρουσιάζονται οι ενότητες του ερωτηματολογίου:

3.2.1 Στοιχεία εισόδου

Σε αυτήν την ενότητα του ερωτηματολογίου, αξιολογείται η κατάσταση της υγείας των ασθενών και το επίπεδο που έχει εξελιχθεί η ασθένεια. Συμπληρώνονται τα δεδομένα που αφορούν τα στοιχεία της πρώτης ημέρας εισόδου των ασθενών στο Νοσοκομείο, συγκεκριμένα :

- Ημερομηνία (H/M/E) 1^{ης} εισαγωγής
- Την τελική διάγνωση
- Στάδιο και βαθμό διαφοροποίησης (=grade) (ένα από τα τέσσερα στάδια του καρκίνου)
- Την έδρα της πρωτοπαθούς εστίας
- Αν υπάρχει μετάσταση σε άλλο όργανο, και εφόσον υπάρχει προσδιορίζεται το όργανο
- Ύπαρξη πολύποδα με πιθανότητα εξαλλαγής. Τον βαθμό δυσπλασίας και το σημείο που εδράζεται
- Αν είχαν παρουσιάσει συμπτώματα που μπορεί αυτά να ήταν : κοιλιακή άλγη, μετεωρισμός, ακούσια απώλεια βάρους, αίμα στα κόπρανα, σιδηροπενική αναιμία και αν είχαν κενώσεις μη τακτικές σε σύσταση και συχνότητα, αν η κένωση ήταν καθημερινά και ο αριθμός αυτών
- Το χρονικό διάστημα που προϋπήρχαν τα συμπτώματα της νόσου
- Την ομάδα αίματος
- Το Rhesus θετικό ή αρνητικό
- Αν ακολουθούσαν κάποια σχετική φαρμακευτική αγωγή
- Αν έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση (εκτομή εντέρου, στομάχου)
- Αν έχουν κάποιο είδος στομίας (ειλεοστομίας, κολοστομία, γαστροστομία κλπ)

3.2.2 Βιοχημικοί δείκτες

Κατά την εισαγωγή των ασθενών πραγματοποιήθηκε βιοχημικός έλεγχος όπου εξετάστηκαν οι εξής βιοχημικοί δείκτες

- Λευκά αιμοσφαίρια (WBC)
- Αιμοσφαιρίνη (Hb/Αιματοκρίτης (Ht)
- Σίδηρος

- Φερριτίνη
- Τιμές CEA
- Τιμές CA-19-9

Όσον αναφορά στους μάρτυρες, τους ζητήθηκαν εργαστηριακές εξετάσεις, που έκαναν τον τελευταίο χρόνο, για την συμπλήρωση των τιμών αυτών.

3.2.2 Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Οι δημογραφικές παράμετροι που μετρήθηκαν με το παρόν ερωτηματολόγιο είναι :

- η ηλικία
- το φύλο
- ο τόπος κατοικίας
- η επαγγελματική απασχόληση
- το μορφωτικό επίπεδο
- η οικογενειακή κατάσταση

3.2.4 Φυσική δραστηριότητα

Η φυσική δραστηριότητα αξιολογήθηκε με χρήση ημιποσοτικού ερωτηματολογίου για την τελευταία 5ετία. Οι ασθενείς ρωτήθηκαν σχετικά με τη συχνότητα που ασκούνται την εβδομάδα: καθόλου, σπάνια, 1-2 φορές την εβδομάδα ή πάνω από 3 φορές την εβδομάδα, τα έτη που ακολουθούν αυτή τη συνήθεια, και τη διάρκεια σε λεπτά, που ασκούνται κάθε φορά σε λεπτά (0, 30-60, 61-120, >120). Αναφορικά με την ένταση της άσκησης, οι ασθενείς κλήθηκαν να την αξιολογήσουν με μια δωδεκάβαθμη κλίμακα: 1-4: ελαφρά (αργό βάδισμα, ψάρεμα, χαλαρές εκτάσεις), 5-8: μέτρια (ελαφρύ τρέξιμο, κολύμπι, ελαφρά γυμναστική), 9-12: έντονη (τρέξιμο, βάρη, ομαδικά σπορ).

3.2.5 Ανθρωπομετρικά στοιχεία

Οι ανθρωπομετρικές μεταβλητές που μετρήθηκαν είναι:

- το βάρος (kg)
- το ύψος (cm)
- η περιφέρεια μέσης (cm)

Το βάρος και το ύψος αξιολογήθηκαν στο πλησιέστερο 0.5 cm και 100 g αντίστοιχα. Με τη βοήθεια των μεταβλητών του ύψους και του βάρους έγινε εκτίμηση του Δείκτη Μάζας Σώματος.

3.2.6 Κάπνισμα

Οι ασθενείς ρωτήθηκαν σχετικά με το αν είναι καπνιστές, μη καπνιστές ή πρώην καπνιστές. Ως καπνιστές ορίστηκαν όσοι ασθενείς κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο την ημέρα ή όσοι διέκοψαν το κάπνισμα μέσα στους προηγούμενους 12 μήνες. Ως πρώην καπνιστές ορίστηκαν όσοι σταμάτησαν το κάπνισμα εδώ και ένα χρόνο ή περισσότερο. Οι υπόλοιποι ορίστηκαν ως μη καπνιστές ή περιστασιακοί καπνιστές.

Στην περίπτωση που ο ερωτώμενος ήταν καπνιστής ή πρώην καπνιστής, απάντησε στο πόσα τσιγάρα καπνίζει την ημέρα, πόσα έτη συνολικά καπνίζει και πόσα έτη έχει διακόψει το κάπνισμα, καθώς επίσης και το είδος του καπνού που προτιμά : ελαφρά τσιγάρα, καπνός, τσιγάρα με υψηλή περιεκτικότητα ή άφιλτρα τσιγάρα. Οι ασθενείς ρωτήθηκαν επίσης σχετικά με το αν καπνίζουν ή καπνίζουν πούρο ή πίπα, αν καπνίζουν στο χώρο εργασίας τους, στο σπίτι ή μπροστά τα παιδιά τους.

Όσον αφορά στην αξιολόγηση του παθητικού καπνίσματος, οι ερωτώμενοι ρωτήθηκαν για το αν καπνίζουν άλλα άτομα στο χώρο εργασίας τους για περισσότερα από 30 λεπτά την ημέρα και για το αν καπνίζουν άλλα άτομα του περιβάλλοντός τους, όπως σύντροφοι, γονείς, παιδιά ή συγγάμοι, για περισσότερα από 30 λεπτά την ημέρα και τέλος για το επί πόσα χρόνια εκτίθεται σε παθητικό κάπνισμα.

3.2.7 Διατροφικές Συνήθειες

Στην παρούσα μελέτη η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών πραγματοποιήθηκε με τη χρήση ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (Bountziouka V, et al., 2010).

Πιο αναλυτικά τα άτομα της μελέτης ρωτήθηκαν πόσο συχνά κατανάλωναν τα εξής:

- μη επεξεργασμένα δημητριακά (ολικής άλεσης, ψωμί, ζυμαρικά, ρύζι κλπ)
- πατάτες
- φρούτα
- λαχανικά
- όσπρια

- ψάρια
- κόκκινο κρέας και παράγωγα
- πουλερικά
- γαλακτοκομικά προϊόντα (τυρί, γάλα, γιαούρτι)
- ελαιόλαδο στο μαγείρεμα (φορές/εβδομάδα)
- αλκοολούχα ποτά (ml/ημέρα. 100ml = 1 ποτήρι)

Η συχνότητα κατανάλωσης αφορούσε το χρόνο πριν τεθεί η διάγνωση του καρκίνου για τους ασθενείς και τον τελευταίο χρόνο για τους μάρτυρες. Στο ερωτηματολόγιο υπήρχαν και ερωτήσεις για την αξιολόγηση

- της ποσότητας της τροφής, ζητήθηκε η σύγκριση της μερίδας που συνήθως καταναλώνουν, με το σύνηθες μέγεθος μερίδας εστιατορίου αν είναι: μικρότερη, ίδια ή μεγαλύτερη,
- της συγκεκριμένης διαίτας και ποιο είναι το είδος της διαίτας
- της πρόσληψης αναψυκτικών, το είδος που επιλέγεται (τύπου cola, τύπου sprite, ανθρακούχοι χυμοί, αναψυκτικά χωρίς ζάχαρη) και ποσότητα σε (250ml) αναψυκτικού που καταναλώνεται ημερησίως
- της εβδομαδιαία συχνότητα κατανάλωσης έτοιμου φαγητού ως πρόγευμα, είτε ως γεύμα ή ως δείπνο (π.χ. από fast-food, ψησταριά, ταβέρνα) και πόσες φορές: 0,1-2,3-4, περισσότερες από 4.

Επίσης οι ερωτώμενοι απάντησαν για

- Την προσθήκη αλατιού στο φαγητό τους
- Την εβδομαδιαία κατανάλωση αλλαντικών ή παστών
- Την εβδομαδιαία κατανάλωση γλυκισμάτων ή σνακ
- Την εβδομαδιαία κατανάλωση ξηρών καρπών
- Το είδος του λίπους που καταναλώνεται: οι ασθενείς ρωτήθηκαν για το αν χρησιμοποιούν ελαιόλαδο, σπορέλαιο, βούτυρο ή μαργαρίνη γενικότερα στη διατροφή τους.
- Την πρόσληψη γαλακτοκομικών προϊόντων: οι ασθενείς ρωτήθηκαν για το αν καταναλώνουν πλήρη σε λίπος, χαμηλά σε λιπαρά ή χωρίς λιπαρά γάλα και γιαούρτι
- Το είδος του τυριού που προτιμούν να καταναλώνουν αν είναι: άσπρο, κίτρινο και χαμηλών λιπαρών

- Την κατανάλωση ψωμιού στη διατροφή τους, αλλά και αν το ψωμί που καταναλώνουν είναι λευκό ή ολικής άλεσης
 - Την κατανάλωση γλυκαντικών ουσιών
 - Την καθημερινή κατανάλωση καφέ, τον τύπο του καφέ που προτιμούν (ελληνικός, νες/καπουτσίνο, φίλτρου, χωρίς καφεΐνη) και το πόσα φλιτζάνια καφέ καταναλώνονται την ημέρα (1, 2-3, 4-5 ή περισσότερα από 5)
 - Την συστηματικά εβδομαδιαία πρόσληψη τσαγιού 3-5 φορές την εβδομάδα, την καθημερινή πρόσληψη 1, 2-3, 4-5, περισσότερα από 5 φλιτζάνια τσαγιού και τον τύπο που καταναλώνουν (Βουνού, Μαύρο, Πράσινο)
- Όσον αφορά την αξιολόγηση της πρόσληψης υγρών οι συμμετέχοντες ρωτήθηκαν πόσα ποτήρια νερό (250ml) πίνουν την ημέρα.

Τέλος, για την κατανάλωση αλκοόλ, οι συμμετέχοντες ανέφεραν

- την κατανάλωση οινοπνευματωδών ποτών (ναι ή όχι)
- το είδος του αλκοολούχου ποτού που συνήθως καταναλώνουν (μπύρα, λευκό κρασί, κόκκινο κρασί, ούισκι ή άλλο είδος),
- και την ημερήσια ποσότητα κατανάλωσης (0-1, 1-2, 3-4, πάνω από 4 ποτήρια κρασί).

Το MedDietScore χρησιμοποιούμε για την ολιστική αποτίμηση της διατροφής. Τα τελευταία χρόνια η πλειονότητα των μελετών στο κομμάτι της διατροφής ασχολείται με μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά ή συστατικά των τροφίμων, αντί να αξιολογούν διαιτητικά πρότυπα. Τα διαιτητικά πρότυπα, λοιπόν, αποτελούν ένα σύνολο συνηθειών που αφορούν την κατανάλωση ποικιλίας τροφίμων και ποτών. Ουσιαστικά μπορεί να δρα ως συγχυτικός παράγοντας στην πρόσληψη του αλκοόλ.

Το ερωτηματολόγιο της έρευνας έχει βρεθεί έγκυρο και επαναλήψιμο σε προηγούμενη μελέτη (Bountziouka V, et al., 2010).

3.2.8 Ψυχολογική Αξιολόγηση

Η ψυχολογική αξιολόγηση στηρίχτηκε στην μετάφραση της κλίμακας του Αμερικάνικου Κέντρου Επιδημιολογικών Μελετών και Κατάθλιψης (Center for Epidemiologic Studies Depression Scale, CES-D) και έχει βρεθεί ότι έχει μεγάλη εσωτερική συνέπεια και επαρκή επαναληψιμότητα και στον ελληνικό πληθυσμό. Αποτελείται από 15 ερωτήσεις όπου οι

ερωτώμενοι αναφέρουν την συχνότητα με την οποία βιώνουν την ψυχολογική τους κατάσταση στην διάρκεια 90 ημερών. Οι απαντήσεις των ερωτήσεων κατηγοριοποιήθηκαν σε 5 κατηγορίες : 0-5 ημέρες (Καθόλου), 5-15 ημέρες (Λίγο), 15-45 ημέρες (Αρκετά), 45-60 ημέρες (Πολύ), περισσότερο από 60 ημέρες (Πάρα πολύ). Η βαθμολογία της κάθε ερώτησης κυμαίνεται μεταξύ των βαθμών 0-4 ενώ το συνολικό σκορ κυμαίνεται από 0-60. Οι ερωτήσεις είναι οι εξής:

- Δεν ήσασταν ικανοποιημένος από τους ρυθμούς της ζωής σας;
- Δυσκολεύσαστε να κοιμηθείτε το βράδυ;
- Νιώθατε να επωμίζεστε περισσότερο ευθύνες από όσες μπορείτε;
- Αισθανόσασταν τους γύρω σας να σας εκτιμούν και να σας σέβονται;
- Ήσασταν ικανοποιημένος από τις κοινωνικές σας συναναστροφές;
- Ήσασταν ικανοποιημένος από τις επιδόσεις στη δουλειά σας;
- Αισθανόσασταν ελευθερία στην εργασία σας;
- Αισθανόσασταν η εργασία σας να διεισδύει στη προσωπική σας ζωή;
- Είχατε οικονομική ασφάλεια και σιγουριά από τη δουλειά σας;
- Η αμοιβή σας ήταν ικανοποιητική για την εργασία σας;
- Είχατε αρκετό χρόνο για τον εαυτό σας;
- Θα χαρακτηρίζατε την επικοινωνία με το σύντροφό σας ικανοποιητική;
- Πιεζόσασταν στη σχέση σας;
- Μπορούσατε να στηρίζετε στην οικογένειά σας για κάποιο πρόβλημα;
- Το οικογενειακό σας περιβάλλον σας επηρεάζει στη λήψη αποφάσεων;

3.2.9 Κλινικό Ιστορικό & Εργαστηριακά Στοιχεία

Τέλος καταγράφηκαν και τα εξής στοιχεία:

- Το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πεπτικού συστήματος
- Το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου
- Άλλο είδος καρκίνου στην οικογένεια
- Το κληρονομικό σύνδρομο πολυποδίασης στην οικογένεια
- εάν η απάντηση είναι θετική, τότε προχωρούν στην επόμενη ερώτηση όπου καταγράφουν το μέλος της οικογένειας που είχε την ασθένεια

Εκτός από το οικογενειακό ιστορικό, γίνεται καταγραφή και του ατομικού ιστορικού με ερωτήσεις για :

- Ιστορικό αδενωματοδών πολυπόδων του εντέρου:
- Αν έχει υποβληθεί σε χειρουργική αφαίρεση των πολυπόδων
- Αν έπασχε από νόσο Crohn πριν από τη διάγνωση της νόσου
- Αν έπασχε από ελκώδη κολίτιδα πριν από τη διάγνωση
- Εάν είχε υποβληθεί σε χολοκυστεκτομή πριν από τη διάγνωση
- Εάν έπασχε από έλκος ή γαστρίτιδα πριν από τη διάγνωση
- Εάν ναι, αν ακολουθούσε δίαιτα ή αν έπαιρνε φάρμακα
- Αξιολογήθηκαν τα επίπεδα λιπιδίων στο αίμα (ολικής χοληστερόλης (mg/dl), τριγλυκεριδίων (mg/dl), HDL χοληστερόλης (mg/dl), LDL χοληστερόλης (mg/dl)
- Υπέρταση
- Εάν είχε υψηλό σάκχαρο
- Αρτηριακή πίεση (mmHg)
- Αξιολογήθηκε ακόμη η ύπαρξη διαγνωσμένου από γιατρό σακχαρώδους διαβήτη με επίπεδα γλυκόζης νηστείας >125 (mg/dl). Το χρονικό διάστημα που είναι διαβητικοί και τις μεθόδους που ακολουθούν για την αντιμετώπισή του: με δίαιτα, δισκία ή ινσουλίνη και αν πριν την εκδήλωση της νόσου ήταν ρυθμισμένο καλά το σάκχαρο τους
- Αξιολογήθηκαν και ως προς την λειτουργία του θυρεοειδή τους αδένες και για πόσο χρονικό διάστημα πριν την εκδήλωση της νόσου υπήρχε η δυσλειτουργία και αν αυτή ήταν υποθυρεοειδισμός ή υπερθυρεοειδισμός
- Αν λαμβάνουν συστηματικά ασπιρίνη
- Αν λαμβάνουν συστηματικά στατίνες
- Αν λαμβάνουν συστηματικά συμπληρώματα βιταμινών ή διατροφής και αν ναι ποιο (πολυβιταμινούχα, ω -3, ασβέστιο-βιτD, σίδηρος, άλλο).

3.3 ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Οι συνεχείς μεταβλητές παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση, ενώ οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως συχνότητες. Οι έλεγχοι χ^2 και ο έλεγχος t του Student, χρησιμοποιήθηκαν για την αξιολόγηση των συσχετίσεων μεταξύ των κατηγορικών και των συνεχών μεταβλητών, που ακολουθούν την κανονική κατανομή με την έκβαση, αντίστοιχα. Η κανονικότητα των συνεχών μεταβλητών αξιολογήθηκε γραφικά μέσω των διαγραμμάτων Q-Q. Η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου ανάλογα με την

κατανάλωση αλκοόλ, εκτιμήθηκε βάση του υπολογισμού των σχετικών λόγων και των αντίστοιχων 95% διαστημάτων εμπιστοσύνης (ΔΕ) μέσω ανάλυσης πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης. Το κριτήριο Hosmer-Lemeshow υπολογίστηκε για την αξιολόγηση της καλής προσαρμογής των υποδειγμάτων.

Όλα τα p , που παρουσιάζονται, βασίζονται σε αμφίπλευρους ελέγχους και συγκρίνονται με το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 5%.

Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS 18 (SPSS Hellas, Inc., Athens, Greece).

4. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

4.1 Περιγραφικά Χαρακτηριστικά

Ο *Πίνακας 4.1.1* παρουσιάζει την κατανομή των κοινωνικο-δημογραφικών, κλινικών χαρακτηριστικών και χαρακτηριστικών του τρόπου ζωής των συμμετεχόντων.

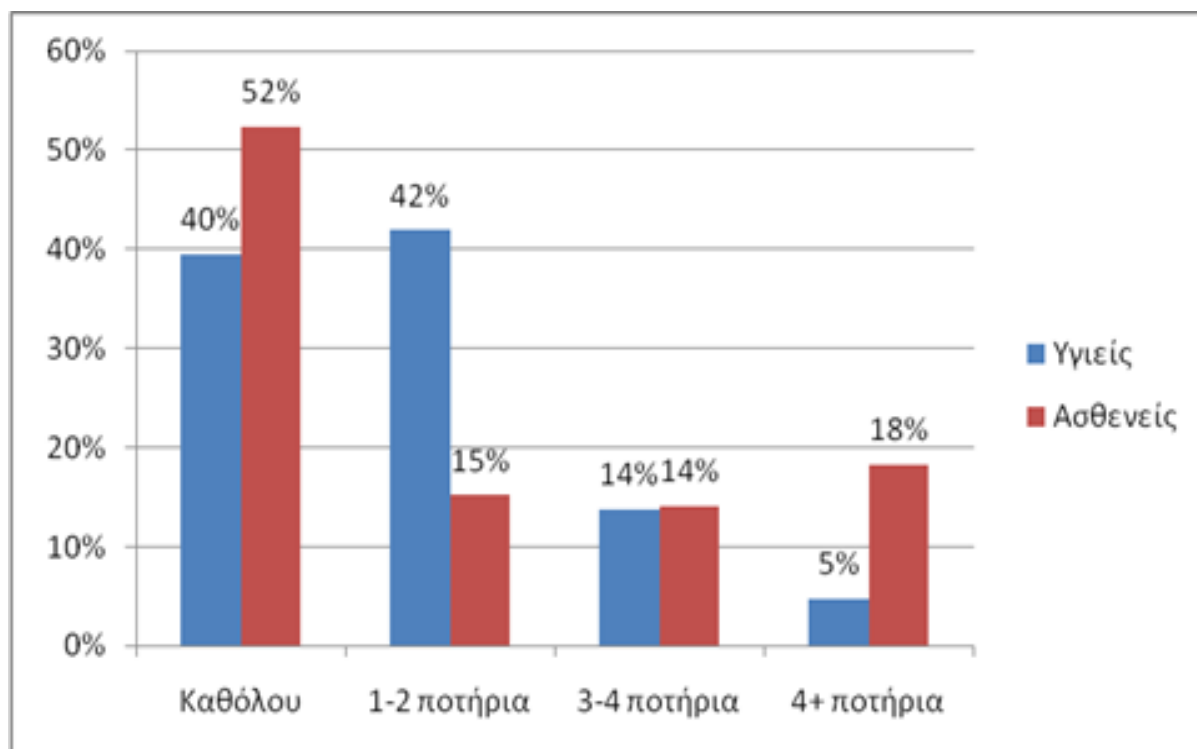
Πίνακας 4.1.1 Κοινωνικο-δημογραφικά, κλινικά και χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής του δείγματος της μελέτης			
	Ασθενείς	Υγιείς	<i>p</i>
N (%)	206 (45,2%)	250 (54,8%)	
Ηλικία (έτη)	63±11	55±13	<0.001
Άντρες N(%)	125 (52,7%)	112(47,3%)	0.001
Δείκτης μάζας σώματος (kg/cm ²) N(%)	26±4.2	27±5.2	0.043
Φυσική δραστηριότητα N(%)			0.792
<i>Ποτέ</i>	28 (43,1%)	37 (56,9%)	
<i>Σπάνια</i>	65 (49,6%)	66 (50,4%)	
<i>1-2 φορές /εβδομάδα</i>	42 (40,8%)	61 (59,2%)	
<i>>3 φορές την εβδομάδα</i>	71 (45,2%)	86 (54,8%)	
Κάπνισμα στο παρόν N (%)	56 (43,4%)	73 (56,6%)	0.466
Έτη καπνίσματος (έτη)	21±20	12±14	<0.001
Κάπνισμα οποιαδήποτε στιγμή N (%)	133 (52,8%)	119 (47,2%)	0.052
Ιστορικό καρκίνου του πεπτικού σωλήνα N(%)	56 (62,9%)	33 (37,1%)	<0.001

Παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δυο ομάδων όσον αφορά το φύλο, την ηλικία (γεγονός που αντικατοπτρίζει μη αποτελεσματική εξομοίωση ως προς τις δυο μεταβλητές, και ως εκ τούτου την ανάγκη για να ληφθεί υπόψη στις πολυπαραγοντικές αναλύσεις), τον Δείκτη Μάζας Σώματος, τα έτη καπνίσματος, το κάπνισμα στο παρελθόν και το οικογενειακό ιστορικό του πεπτικού σωλήνα. Αντίθετα οι διαφορές που παρατηρήθηκαν στην φυσική δραστηριότητα, στο παρόν κάπνισμα και στην χρήση του καπνού οποιαδήποτε στιγμή στη ζωή του ατόμου δεν έχουν κλινικό ενδιαφέρον.

Στον **Πίνακα 4.1.2** παρουσιάζονται η κατανάλωση του αλκοόλ και καρκίνος του παχέος εντέρου.

Πίνακας 4.1.2 Κατανάλωση αλκοόλ και καρκίνος του παχέος εντέρου.			
	Ασθενείς	Υγιείς	<i>p</i>
N (%)	206 (45,2%)	250 (54,8%)	
Κατανάλωση αλκοόλ, ναι (%)	87 (43,1%)	83(33,3%)	0.03
Τύπος αλκοόλ, ναι (%)			0.40
<i>Κόκκινο κρασί</i>	36 (38,7%)	62 (44,6%)	
<i>Λευκό κρασί</i>	32 (34,4%)	34 (24,5%)	
<i>Μπύρα</i>	17 (18,3%)	29 (20,9 %)	
<i>Ουίски</i>	1 (1,1%)	5 (3,6%)	
<i>άλλο</i>	7 (7,5%)	9 (6,5%)	
Ποσότητα κατανάλωσης, (%)			<0.001
<i>Καθόλου</i>	100 (52,4%)	83 (39,5%)	
<i>1-2 ποτήρια την ημέρα</i>	29 (15,2%)	88 (41,9%)	
<i>3-4 ποτήρια την ημέρα</i>	27 (14,1%)	29 (13,8%)	
<i>4+ ποτήρια την ημέρα</i>	35 (18,3%)	10 (4,8%)	

Όπως φαίνεται στον Πίνακα 4.1.2 υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και της παρουσίας ή όχι καρκίνου παχέος εντέρου ($p=0.03$). Συγκεκριμένα, περισσότεροι ασθενείς δήλωσαν κατανάλωση αλκοόλ σε οποιαδήποτε ποσότητα σε σύγκριση με του υγιείς. Παρατηρούμε όμως μια στατιστικά σημαντική, παραβολική σχέση μεταξύ της προσλαμβανόμενης ποσότητας αλκοόλ και της εμφάνισης ή όχι καρκίνου του παχέος εντέρου ($p= <0.001$). Συγκεκριμένα, οι υγιείς καταναλώνουν συχνότερα από τους ασθενείς 1-2 ποτήρια αλκοόλ την ημέρα, ενώ οι ασθενείς καταναλώνουν συχνότερα από τους υγιείς 4+ ποτήρια / ημέρα (Σχήμα 8).



Σχήμα 8. Το Γράφημα παρουσιάζει την ημερήσια κατανομή της κατανάλωσης αλκοόλ μεταξύ των ασθενών και υγιών.

4.2 Πολυπαραγοντική ανάλυση

Ο Πίνακας 4.2.1 παρουσιάζει τα αποτελέσματα της πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης, που πραγματοποιήθηκε με σκοπό την αξιολόγηση της πρόσληψης αλκοολούχων ποτών στην εμφάνιση του καρκίνου παχέος εντέρου.

Πίνακας 4.2.1 Αποτελέσματα της λογαριθμιστικής παλινδρόμησης για τη διερεύνηση της σχέσης κατανάλωσης αλκοόλ και καρκίνου του παχέος εντέρου.

	Σχετικός λόγος	95% διάστημα εμπιστοσύνης	<i>p</i>
Υπόδειγμα 1			
Αλκοόλ (ναι έναντι όχι)	1,513	1,031-2,220	0.034
Υπόδειγμα 2			
Ηλικία (ανά έτος)	1,062	1,041-1,082	<0.001
Φύλο (άνδρες / γυναίκες)	1,621	0,972-2,702	0.064
Πρόσληψη αλκοόλ			
<i>Καθόλου (κατηγορία αναφοράς)</i>			
<i>1-2 ποτήρια/ημέρα</i>	0,203	0,114-0,362	<0.001
<i>3-4 ποτήρια/ημέρα</i>	0,437	0,218-0,878	0.020
<i>>4 ποτήρια/ημέρα</i>	1,681	0,721-3,918	0.229
Υπόδειγμα 3	-	-	
Ηλικία (ανά έτος)	1,080	1,058-1,103	<0.001
Φύλο (άνδρες / γυναίκες)	1,863	1,123-3,092	0.016
Κάπνισμα (ναι έναντι όχι)	2,625	1,625-4,241	<0.001
Δείκτης Μάζας Σώματος (1 kg/m ²)	0,952	0,904-1,003	0.062
MedDietScore (0-55)	0,901	0,852-0,953	<0.001
Φυσική δραστηριότητα (ναι έναντι όχι)	1,180	0,749-1,861	0.475
Οικογενειακό ιστορικό (ναι έναντι όχι)	3,038	1,739-5,307	<0.001
Τύπος ποτού			
<i>Μπίρα έναντι καθόλου</i>	0,325	0,146-0,723	0.006
<i>λευκό κρασί έναντι καθόλου</i>	0,460	0,223-0,950	0.036
<i>κόκκινο κρασί έναντι καθόλου</i>	0,392	0,210-0,730	0.003
<i>Ουίски έναντι καθόλου</i>	0,056	0,005-0,642	0.021
<i>άλλο έναντι καθόλου</i>	0,389	0,119-1,273	0.119
Υπόδειγμα 4			
Ηλικία (ανά έτος)	1,080	1,057-1,105	<0.001
Φύλο (άνδρες / γυναίκες)	1,573	0,894-2,769	0.116
Πρόσληψη αλκοόλ			
<i>Καθόλου (κατηγορία αναφοράς)</i>			
<i>1-2 ποτήρια/ημέρα</i>	0,184	0,096-0,352	<0.001
<i>3-4 ποτήρια/ημέρα</i>	0,357	0,161-0,789	0.011
<i>>4 ποτήρια/ημέρα</i>	1,247	0,502-3,094	0.635
Κάπνισμα (ναι έναντι όχι)	2,465	1,449-4,194	0.001
Δείκτης μάζας σώματος (1 kg/m ²)	0,934	0,882-0,989	0.019
Φυσική δραστηριότητα (ναι έναντι όχι)	0,810	0,490-1,340	0.412
MedDietScore (0-55)	0,931	0,877-0,989	0.21
Οικογενειακό ιστορικό (ναι έναντι όχι)	3,786	2,022-7,087	<0.001

Στον Πίνακα 4.2.1 παρατηρούμε ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (1-2 ή 3-4 ποτήρια/ημέρα) φαίνεται να συσχετίζεται με μειωμένη πιθανότητα παρουσίας του καρκίνου παχέος εντέρου (Υπόδειγμα 2), έχοντας λάβει υπόψη την ηλικία και το φύλο.

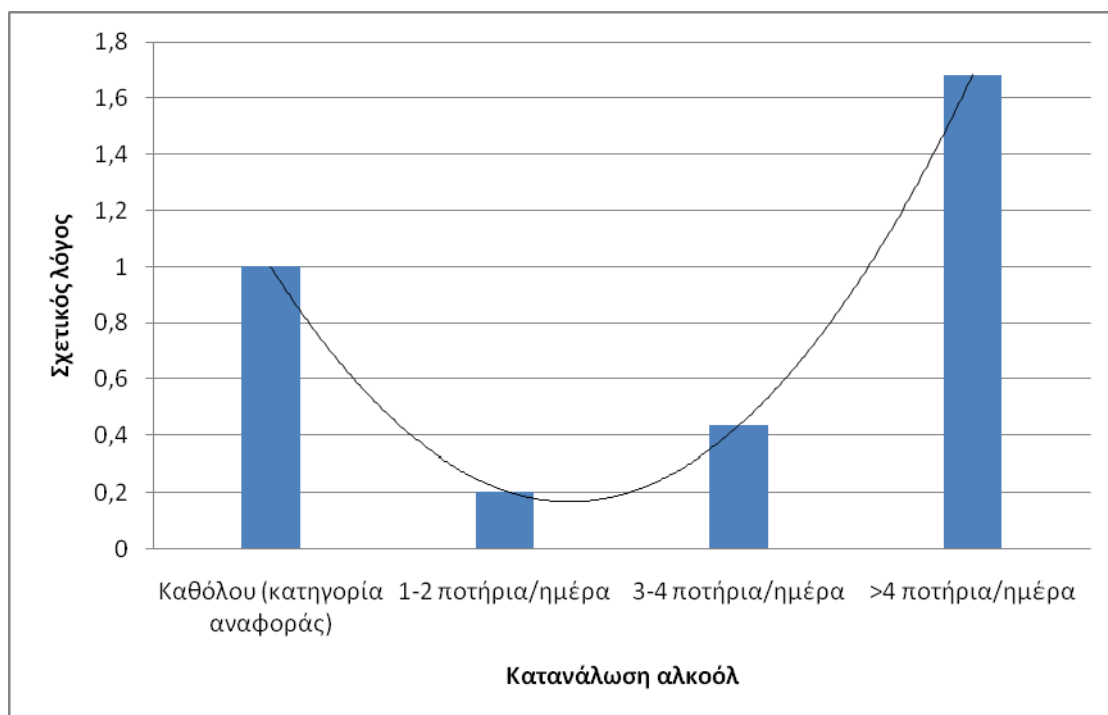
Τα προηγούμενα φαίνεται να ισχύουν ακόμα και όταν λήφθηκαν υπόψη και άλλοι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό, ο δείκτης μάζας σώματος, οι διατροφικές συνήθειες που εκτιμήθηκαν με το MedDietScore και φυσική δραστηριότητα.

Τέλος ανάλυση ανά είδος ποτού έδειξε ότι όλα τα βασικά είδη ποτών που μελετήθηκαν φαίνεται να έχουν προστατευτική δράση στην παρουσία καρκίνου παχέος εντέρου, όταν λήφθηκαν υπόψη και άλλοι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες όπως η ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό, ο δείκτης μάζας σώματος, οι διατροφικές συνήθειες που εκτιμήθηκαν με το MedDietScore και φυσική δραστηριότητα, ενώ σημαντική επίδραση φαίνεται να έχει η κατανάλωση του κόκκινου κρασιού (διότι έχει την μεγαλύτερη τιμή του κριτηρίου Wald).

5. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Στην παρούσα εργασία φαίνεται πως τελικά δεν παίζει ρόλο η κατανάλωση, αλλά η ποσότητα κατανάλωσης του αλκοόλ στην εμφάνιση καρκίνου του πεπτικού. Συγκεκριμένα μέτρια κατανάλωση μέχρι 3 ποτά/ημέρα φαίνεται να δρα προστατευτικά σε σχέση με την καθόλου κατανάλωση, αφού ελέγχθηκαν διάφοροι συγχυτικοί παράγοντες.

Από τα είδη των ποτών όλα έχουν προστατευτική δράση αλλά την μεγαλύτερη φαίνεται να την έχει το κόκκινο κρασί.



Σχήμα 9. Το βασικότερο εύρημα της μελέτης. Η παραβολική σχέση της κατανάλωσης αλκοόλ με την πιθανότητα παρουσίας καρκίνου του πεπτικού.

Τα αποτελέσματα αντίστοιχων ερευνών και μετα-αναλύσεων είναι αντικρουόμενα. Έχουν γίνει αρκετές μελέτες για την συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης αλκοόλ και του καρκίνου παχέος εντέρου. Ορισμένες μελέτες δεν βρήκαν καμία συσχέτιση ανάμεσα στην πρόσληψη του αλκοόλ και καρκίνου παχέος εντέρου (Park JY et al., 2010), (Park JY et al., 2009). Όμως οι περισσότερες μελέτες δείχνουν πως υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στην πρόσληψη του αλκοόλ και καρκίνου παχέος εντέρου (Su LJ et al., 2004, Wei EK et al., 2004, Cho E et al 2004).

Επίσης ορισμένες μελέτες διερευνούν την προσλαμβανόμενη ποσότητα του αλκοόλ σε σχέση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Σε μια μελέτη κοορτής είχε διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της ποσότητας και του είδους του ποτού και τον κίνδυνο του παχέος εντέρου και ορθού (Sharpe CR et al., 2002). Η μέση διάρκεια παρακολούθησης 14,7 ετών, παρατήρησαν 411 καρκίνους του παχέος εντέρου και 202 καρκίνους του ορθού. Αυτοί που κατανάλωναν πάνω από 41 ποτά/βδομάδα είχαν σχετικό κίνδυνο καρκίνου του ορθού 2,2(95% 1,0-4,6) σε σύγκριση με αυτούς που δεν πίνουν. Αυτοί που κατανάλωναν 14 ποτήρια/βδομάδα μύρας και άλλα οينوπνευματώδη ποτά (εκτός του κρασιού), είχαν σχετικό κίνδυνο 3,5 (01,08-06,09) για καρκίνο του ορθού σε σύγκριση με αυτούς που δεν πίνουν. Καμία όμως συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ της ποσότητας πρόσληψης του αλκοόλ και το είδος του ποτού με τον καρκίνο παχέος εντέρου. Σε μια άλλη συγκεντρωτική ανάλυση στοιχείων από 8 μελέτες κοορτής από 5 χώρες φαίνεται πως αυτοί που κατανάλωναν 30γρ/ημέρα ή παραπάνω ($> ή = 2$ ποτήρια/ημέρα) είχαν σχετικά χαμηλό κίνδυνο για καρκίνο παχέος εντέρου. Η κατανάλωση αλκοόλ σχετίστηκε με μια σχετικά μικρή αύξηση του ποσοστού εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου, κυρίως όταν υπήρχε υψηλή πρόσληψη (Cho E et al., 2004).

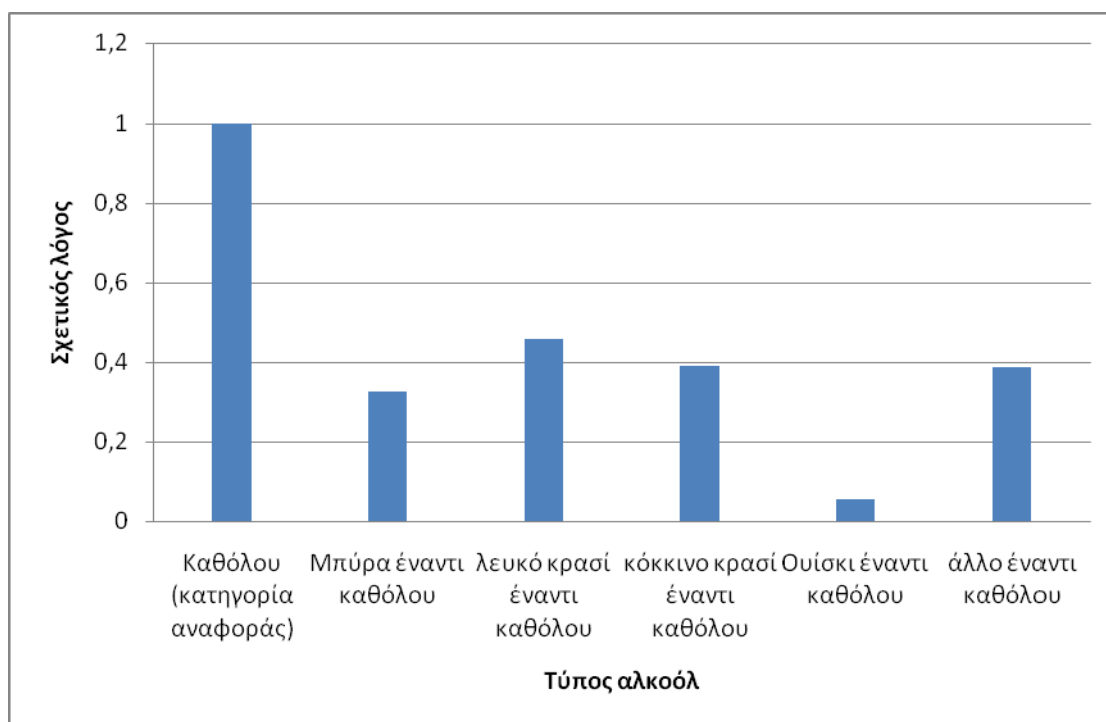
Η κατανάλωση του αλκοόλ σχετίζεται στις περισσότερες μελέτες με τον καρκίνο παχέος εντέρου, αλλά ο κίνδυνος φαίνεται να μειώνεται όταν το κρασί συμπεριλαμβάνεται στην κατανάλωση (Pedersen A et al., 2003). Τα αποδεικτικά στοιχεία για την σχέση μεταξύ του καρκίνου παχέος εντέρου και το είδος του αλκοόλ είναι ακόμα ασαφή. Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ισχυρή συσχέτιση στην πρόσληψη μύρας και καρκίνου παχέος εντέρου (Pedersen A et al., 2003), αν και ο



αυξημένος κίνδυνος έχει επίσης σχέση και με το κρασί και με άλλα οينوπνευματώδη ποτά (Chao C et al., 2010). Υπάρχουν επίσης και κάποιες άλλες μελέτες που υποστηρίζουν την αντικαρκινική ιδιότητα του κρασιού (Zell JA et al., 2007). Μπορεί να είναι λόγω της κατασταλτικής επίδρασης των φλαβονοειδών εκχυλισμάτων, ιδιαίτερα ανθοκιανών από τα

κόκκινα και λευκά κρασιά (Kamei H et al., 1998). Επιπλέον, η ρεσβερατρόλη, ένα άλλο φυσικό συστατικό των σταφυλίων και του κρασιού, που επίσης έχει αποδεχθεί πως έχει αντικαρκινική δράση (Schneider Y et al., 2000). Αντίθετα κάποιες άλλες μελέτες υποστηρίζουν πως δεν υπάρχει καμία συσχέτιση ανάμεσα στον καρκίνο του παχέος εντέρου και το είδος του ποτού που καταναλώνεται (Brenda W.C. et al., 2008).

Ορισμένες μελέτες δείχνουν ότι το αλκοόλ από μόνο του δεν είναι καρκινογόνος, αλλά έχει πολλούς έμμεσους μηχανισμούς, όπως η παραγωγή των καρκινογόνων μεταβολιτών, ο πιο σημαντικός μεταβολίτης φαίνεται να είναι η ακεταλδεύδη (Moskal A et al., 2007), η οποία προέρχεται από την οξείδωση της αιθανόλης και δειδρογονάσης. Η ακεταλδεύδη είναι γνωστό ότι μπορεί να είτε να ενεργήσει άμεσα για να προκαλέσει κυτταρική βλάβη και γονιδιακές μεταλλάξεις (Seitz HK et al., 1998) ή έμμεσα με την μείωση των επιπέδων γλουταθειόνης και την εξάλειψη των ελεύθερων ριζών. Επιπλέον φαίνεται πως αυξάνει τον ρυθμό του κυτταρικού πολλαπλασιασμού.



Σχήμα 10. Τύπος αλκοόλ με την πιθανότητα παρουσίας καρκίνου του πεπτικού, με βάση τα στοιχεία της μελέτης.

Έχει προταθεί επίσης πως η επαρκής πρόσληψη φυλλικού μπορεί να είναι σημαντική για την πρωτογενή πρόληψη των σοβαρότερων χρόνιων ασθενειών στις γυναίκες που καταναλώνουν περισσότερο από 2 ποτά/ημέρα. Αλκοόλ παρεμβαίνει υπό ομαλές συνθήκες

στην μεταφορά και τον μεταβολισμό του φυλλικού οξέος, διαταράσσοντας την εντερική απορρόφηση, μειώνοντας την πρόσληψη και την αποθήκευσή του στο ήπαρ, αναστέλλοντας την δραστηριότητα της συνθέσεως της μεθειονίνης και ενεργοποιώντας οξειδωτικό καταβολισμό του φυλλικού οξέος (Vatanasapt V et al., 1995). Μείωση του φυλλικού μπορεί επίσης να οδηγήσει σε ανώμαλη σύνθεση, την επισκευή και την μεθυλίωση του DNA, η οποία μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου παχέος εντέρου (Sriamporn S et al., 2007).

5.1 Περιορισμοί της έρευνας

Οι αναδρομικές επιδημιολογικές μελέτες ασθενών-μαρτύρων, που είναι χρήσιμες για την διατύπωση υποθέσεων, από τον σχεδιασμό τους δεν μπορούν να αξιολογήσουν αιτιολογικές συσχετίσεις μέσω του υπολογισμού του σχετικού κινδύνου αφού δεν ικανοποιείται η βασική προϋπόθεση της χρονικής αλληλουχίας που απαιτείται για να οριστεί η σχέση παράγοντα-νόσου ως αιτιολογική.

Υπάρχει ακόμη δυσκολία στην επιλογή της ομάδας των μαρτύρων λόγω δυσταξινόμησης και τυχόν ύπαρξης υποκλινικών καταστάσεων της νόσου. Καθώς πρόκειται για αναδρομική μελέτη δεν μπορεί να αποκλειστεί το σφάλμα ανάκλησης. Και για όλους αυτούς τους παραπάνω λόγους έχουμε μικρή αξιοπιστία.

Όσον αφορά τις ιατρικές πληροφορίες, όσο ήταν δυνατόν αποφύγαμε το σφάλμα ανάκλησης μέσω λήψης πληροφοριών από τον ιατρικό φάκελο των ασθενών, και από διαγνωστικές εξετάσεις τελευταίου 3μήνου για τους μάρτυρες, για όσο το δυνατόν μεγαλύτερη ακρίβεια. Ωστόσο, η υπερεκτίμηση ή υποεκτίμηση ενδέχεται να υπάρχει, ειδικά όσον αφορά τις μετρήσεις των διαφορετικών συνηθειών, των καπνιστικών συνηθειών, της σωματικής τους δραστηριότητας και της ψυχολογικής τους κατάστασης. Οι αναλύσεις που περιλαμβάνονται στην παρούσα εργασία βασίζονται σε ημιποσοτικές μετρήσεις της πρόσληψης αλκοόλ. Αναλυτικές πληροφορίες για όλα τα ποτά και για την προσλαμβανόμενη ποσότητα δεν υπάρχουν.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Συμπερασματικά από τα ευρήματα της παρούσας εργασίας φαίνεται πως τελικά δεν παίζει ρόλο η κατανάλωση αλλά η ποσότητα κατανάλωσης του αλκοόλ.

Συγκεκριμένα μέτρια κατανάλωση μέχρι 3 ποτά/ημέρα φαίνεται να δρα προστατευτικά σε σχέση με την καθόλου κατανάλωση, αφού ελέγχθηκαν διάφοροι

συγγυτικοί παράγοντες. Από τα είδη των ποτών όλα έχουν προστατευτική δράση αλλά την μεγαλύτερη φαίνεται να την έχει το κόκκινο κρασί.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Διεθνής

- Adami HO, Day NE, Trichopoulos D, Willett WC. Primary and secondary prevention in the reduction of cancer morbidity and mortality. *Eur J Cancer*. 2001 Oct;37 Suppl 8:S118-27.
- Béliveau R, Gingras D. Role of nutrition in preventing cancer. *Can Fam Physician*. 2007 Nov;53(11):1905-11.
- Booyse FM, Pan W, Grenett HE, Parks DA, Darley-USmar VM, Bradley KM, Tabengwa EM. Mechanism by which alcohol and wine polyphenols affect coronary heart disease risk. *Ann Epidemiol*. 2007 May;17(5 Suppl):S24-31.
- Baur JA, Sinclair DA. Therapeutic potential of resveratrol: the in vivo evidence. *Nat Rev Drug Discov*. 2006 Jun;5(6):493-506. Epub 2006 May 26.
- Bongaerts BW, van den Brandt PA, Goldbohm RA, de Goeij AF, Weijenberg MP. Alcohol consumption, type of alcoholic beverage and risk of colorectal cancer at specific subsites. *Int J Cancer*. 2008 Nov 15;123(10):2411-7.
- Brown L, Kroon PA, Das DK, Das S, Tosaki A, Chan V, Singer MV, Feick P. The biological responses to resveratrol and other polyphenols from alcoholic beverages. *Alcohol Clin Exp Res*. 2009 Sep;33(9):1513-23.
- Boyle P, Ferlay J. Mortality and survival in breast and colorectal cancer. *Nat Clin Pract Oncol*. 2005 Sep;2(9):424-5.
- Bountziouka V, Bathrellou E, Giotopoulou A, Katsagoni C, Bonou M, Vallianou N, Barbetseas J, Avgerinos PC, Panagiotakos DB. Development, repeatability and validity regarding energy and macronutrient intake of a semi-quantitative food frequency questionnaire: Methodological considerations. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2011 Jan 24.
- Cancer Research UK, CancerStats Incidence - UK
- Chao C, Haque R, Caan BJ, Poon KY, Tseng HF, Quinn VP. Red wine consumption not associated with reduced risk of colorectal cancer. *Nutr Cancer*. 2010 Aug;62(6):849-55.
- Chrysohoou C, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Skoumas J, Toutouza M, Papaioannou I, Toutouzas PK, Stefanadis C. Effects of chronic alcohol consumption on lipid levels,

- inflammatory and haemostatic factors in the general population: the 'ATTICA' Study. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2003;10:355-61.
- Cho E, Smith-Warner SA, Ritz J, van den Brandt PA, Colditz GA, Folsom AR, Freudenheim JL, Giovannucci E, Goldbohm RA, Graham S, Holmberg L, Kim DH, Malila N, Miller AB, Pietinen P, Rohan TE, Sellers TA, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ. Alcohol intake and colorectal cancer: a pooled analysis of 8 cohort studies. *Ann Intern Med*. 2004 Apr 20;140(8):603-13.
- Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med*. 2004 May;38(5):613-9.
- D'Avanzo B, La Vecchia C, Franceschi S, Gallotti L, Talamini R. Cigarette smoking and colorectal cancer: a study of 1,584 cases and 2,879 controls. *Prev Med*. 1995 Nov;24(6):571-9.
- Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*. 2010 Jun 17.
- Faivre J, Dancourt V, Lejeune C, Tazi MA, Lamour J, Gerard D, Dassonville F, Bonithon-Kopp C. Reduction in colorectal cancer mortality by fecal occult blood screening in a French controlled study. *Gastroenterology*. 2004 Jun;126(7):1674-80.
- Ferrari P, Jenab M, Norat T, Moskal A, Slimani N, Olsen A, Tjønneland A, Overvad K, Jensen MK, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Morois S, Rohrmann S, Linseisen J, Boeing H, Bergmann M, Kontopoulou D, Trichopoulou A, Kassapa C, Masala G, Krogh V, Vineis P, Panico S, Tumino R, van Gils CH, Peeters P, Bueno-de-Mesquita HB, Ocké MC, Skeie G, Lund E, Agudo A, Ardanaz E, López DC, Sanchez MJ, Quirós JR, Amiano P, Berglund G, Manjer J, Palmqvist R, Van Guelpen B, Allen N, Key T, Bingham S, Mazuir M, Boffetta P, Kaaks R, Riboli E. Lifetime and baseline alcohol intake and risk of colon and rectal cancers in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2007 Nov 1;121(9):2065-72.
- Fragopoulou E, Antonopoulou S, Demopoulos CA. Biologically active lipids with antiatherogenic properties from white wine and must. *J Agric Food Chem*. 2002;50:2684-94.
- Fragopoulou E, Antonopoulou S, Nomikos T, Demopoulos CA. Structure elucidation of phenolic compounds from red/white wine with antiatherogenic properties. *Biochim Biophys Acta*. 2003;1632:90-9.

- Glade MJ. Food, nutrition, and the prevention of cancer: a global perspective. American Institute for Cancer Research/World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997. Nutrition. 1999 Jun;15(6):523-6.
- Giovannucci E. An updated review of the epidemiological evidence that cigarette smoking increases risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001 Jul;10(7):725-31.
- Giovannucci E. Epidemiologic studies of folate and colorectal neoplasia: a review. *J Nutr.* 2002 Aug;132(8 Suppl):2350S-2355S.
- Hoffmann D, Hoffmann I. The changing cigarette, 1950-1995. *J Toxicol Environ Health.* 1997 Mar;50(4):307-64.
- Hammond EC, Horn D. Smoking and death rates; report on forty-four months of follow-up of 187,783 men. II. Death rates by cause. *J Am Med Assoc.* 1958;166(11):1294-308.
- IARC. Tobacco smoking and involuntary smoking. IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon (France): IARC; 2004. *Int J Cancer* 2004;108:433–42.
- International Agency for Research on Cancer (IARC) (2008) *Cancer Mondial*. (Internet), France.
- Jemal A, Murray T, Ward E, Samuels A, Tiwari RC, Ghafoor A, Feuer EJ, Thun MJ. Cancer statistics, 2005. *CA Cancer J Clin.* 2005 Jan-Feb;55(1):10-30.
- Kundu JK, Surh YJ. Cancer chemopreventive and therapeutic potential of resveratrol: mechanistic perspectives. *Cancer Lett.* 2008;269(2):243-61.
- Kamei H, Hashimoto Y, Koide T, Kojima T, Hasegawa M. Anti-tumor effect of methanol extracts from red and white wines. *Cancer Biother Radiopharm.* 1998;13(6):447-52.
- Levi M, de Jonge E, Meijers J. The diagnosis of disseminated intravascular coagulation. *Blood Rev.* 2002;16(4):217-23.
- Lüchtenborg M, White KK, Wilkens L, Kolonel LN, Le Marchand L. Smoking and colorectal cancer: different effects by type of cigarettes? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007;16(7):1341-7.
- Moskal A, Norat T, Ferrari P, Riboli E. Alcohol intake and colorectal cancer risk: a dose–response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer* 2007;120:664–71.

- Nagata C, Shimizu H, Kametani M, Takeyama N, Ohnuma T, Matsushita S. Cigarette smoking, alcohol use, and colorectal adenoma in Japanese men and women. *Dis Colon Rectum*. 1999 Mar;42(3):337-42.
- National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and END Results (SEER) 2006.
- Otani T, Iwasaki M, Yamamoto S, Sobue T, Hanaoka T, Inoue M, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Alcohol consumption, smoking, and subsequent risk of colorectal cancer in middle-aged and elderly Japanese men and women: Japan Public Health Center-based prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2003;12(12):1492-500.
- Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). (2007) Health at a glance (2007). Chapter 2: Health status. (Internet), France. Available at <http://www.oecd.org/document/>.
- Office for National Statistics, Cancer Statistics registrations: registrations of cancer diagnosed in 2007, England.
- Organization. WH. Cancer: diet and physical activity's impact. World Health Organization, 2004.
- Prynne CJ, Paul AA, Mishra GD, Greenberg DC, Wadsworth ME. Changes in intake of key nutrients over 17 years during adult life of a British birth cohort. *Br J Nutr*. 2005 Sep;94(3):368-76.
- Patterson RE, Haines PS, Popkin BM. Diet quality index: capturing a multidimensional behavior. *J Am Diet Assoc*. 1994;94(1):57-64.
- Pedersen A, Johansen C, Grønbaek M. Relations between amount and type of alcohol and colon and rectal cancer in a Danish population based cohort study. *Gut*. 2003 Jun;52(6):861-7.
- Park JY, Dahm CC, Keogh RH, Mitrou PN, Cairns BJ, Greenwood DC, Spencer EA, Fentiman IS, Shipley MJ, Brunner EJ, Cade JE, Burley VJ, Mishra GD, Kuh D, Stephen AM, White IR, Luben RN, Mulligan AA, Khaw KT, Rodwell SA. Alcohol intake and risk of colorectal cancer: results from the UK Dietary Cohort Consortium. *Br J Cancer*. 2010 Aug 24;103(5):747-56. Epub 2010 Jul 20.
- Park JY, Mitrou PN, Dahm CC, Luben RN, Wareham NJ, Khaw KT, Rodwell SA. Baseline alcohol consumption, type of alcoholic beverage and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition-Norfolk study. *Cancer Epidemiol*. 2009 Nov;33(5):347-54.

- Pitsavos C, Panagiotakos DB, Kontogianni MD, Chrysoshoou C, Chloptsios Y, Zampelas A, Trichopoulou A, Stefanadis C. The J-shape association of ethanol intake with total homocysteine concentrations: the ATTICA study. *Nutr Metab (Lond)*. 2004;1:9.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: A Mediterranean diet score and its relation to cardiovascular disease risk, clinical and biological markers. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006, 16:559–568.
- Rivera JA, Sepúlveda Amor J. Conclusions from the Mexican National Nutrition Survey 1999: translating results into nutrition policy. *Salud Publica Mex*. 2003;45 Suppl 4:S565-75.
- Sharpe CR, Siemiatycki J, Rachet B. Effects of alcohol consumption on the risk of colorectal cancer among men by anatomical subsite (Canada). *Cancer Causes Control*. 2002 Jun;13(5):483-91.
- Su LJ, Arab L. Alcohol consumption and risk of colon cancer: evidence from the national health and nutrition examination survey I epidemiologic follow-up study. *Nutr Cancer*. 2004;50(2):111-9.
- Sekula W, Nelson M, Figurska K, Oltarzewski M, Weisell R, Szponar L. Comparison between household budget survey and 24-hour recall data in a nationally representative sample of Polish households. *Public Health Nutr*. 2005;8(4):430-9.
- Shetty PS. Nutrition transition in India. *Public Health Nutr*. 2002;5(1A):175-82.
- Seitz HK, Poschl G, Simanowski UA. Alcohol and cancer. *Recent Dev Alcohol* 1998;14:67–95.
- Schneider Y, Vincent F, Duranton B, Badolo L, Gossé F, Bergmann C, Seiler N, Raul F. Anti-proliferative effect of resveratrol, a natural component of grapes and wine, on human colonic cancer cells. *Cancer Lett*. 2000 Sep 29;158(1):85-91.
- Steptoe A, Wardle J, Cui W, Bellisle F, Zotti AM, Baranyai R, Sanderman R. Trends in smoking, diet, physical exercise, and attitudes toward health in European university students from 13 countries, 1990-2000. *Prev Med*. 2002;35(2):97-104.
- Sandler RS, Lyles CM, McAuliffe C, Woosley JT, Kupper LL. Cigarette smoking, alcohol, and the risk of colorectal adenomas. *Gastroenterology*. 1993;104(5):1445-51.
- Sriamporn S, Wiangnon S, Suwanrungruang K, Rungsrikaji D, Sukprasert A, Thipsuntornsak N, et al. Risk factors for colorectal cancer in northeast Thailand: lifestyle related. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2007;8:573–7.

- Thomas E. Andreoli: Cecil Παθολογία, 5th ed, Α' τόμος, Ιατρικές εκδόσεις Λίτσας, Αθήνα, 2003:599.
- Toms J R(ed), CancerStats Monograph 2004. Cancer Research UK: London 2004.
- Vlachopoulos C, Tsekoura D, Tsiamis E, Panagiotakos D, Stefanadis C. Effect of alcohol on endothelial function in healthy subjects. Vasc Med. 2003;8:263-5.
- Vatanasapt V, Martin N, Sriplung H, Chindavijak K, Sontipong S, Sriamporn H, et al. Cancer incidence in Thailand, 1988–1991. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 1995;4:475–83.
- WHO Global Infobase: The impact of cancer in Greece. <http://apps.who.int/infobase/report>.
- World Health Organization (WHO). (2006) Cancer. Fact sheet No 297. World Health Organization.
- World Health Organization (WHO). (2007) Prevention. Cancer control: knowledge into action: WHO guide for effective programmes; module 2. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data. Geneva.
- Wei EK, Giovannucci E, Wu K, Rosner B, Fuchs CS, Willett WC, Colditz GA. Comparison of risk factors for colon and rectal cancer. Int J Cancer. 2004;108(3):433-42.
- Wakai K, Hayakawa N, Kojima M, Tamakoshi K, Watanabe Y, Suzuki K, Hashimoto S, Tokudome S, Toyoshima H, Ito Y, Tamakoshi A; JACC Study Group. Smoking and colorectal cancer in a non-Western population: a prospective cohort study in Japan. J Epidemiol. 2003 Nov;13(6):323-32.
- Zell JA, McEligot AJ, Ziogas A, Holcombe RF, Anton-Culver H. Differential effects of wine consumption on colorectal cancer outcomes based on family history of the disease. Nutr Cancer. 2007;59(1):36-45.

Ελληνική

- Μπεσμπέας Σ. Καρκίνος παχέος εντέρου-ορθού-πρωκτού. Πρόληψη και έγκαιρη διάγνωση νοσημάτων φθοράς, 2002. Ελληνική Αντικαρκινική Εταιρεία: p. 364-84.
- Τριχοπούλου Α. & Τριχόπουλος Δ., (1986), « Προληπτική Ιατρική», Αθήνα: Επιστημονικές Εκδόσεις Γρ. Κ. Παρισιανός.