



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ – ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ
ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ: ΜΕΛΕΤΗ
ΑΣΘΕΝΩΝ – ΜΑΡΤΥΡΩΝ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

Της

ΝΙΚΗΣ ΚΟΝΤΟΥ, *MSc*

Κλινικής Διαιτολόγου-Διατροφολόγου

ΚΑΛΛΙΘΕΑ 2013

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΠΕΠΤΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ: ΜΕΛΕΤΗ ΑΣΘΕΝΩΝ – ΜΑΡΤΥΡΩΝ

ΝΙΚΗ ΚΟΝΤΟΥ¹

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

¹ Η Νίκη Κόντου γεννήθηκε στο Άργος Ορεστικό Καστοριάς το 1977, Σπούδασε στο Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας – Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου (2000), ενώ πραγματοποίησε μεταπτυχιακές σπουδές στη Εφαρμοσμένη Διατολογία με κατεύθυνση Κλινικής Διατροφής στο ΠΜΣ του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου (2003). Έχει εργαστεί ως επιστημονικός συνεργάτης στο ΠΜΣ του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας–Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου και από το 2003 εργάζεται ως διαιτολόγος στο Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας». Στα ερευνητικά της ενδιαφέροντα περιλαμβάνονται η επιδημιολογία της διατροφής, και ειδικότερα των νεοπλασιών καθώς επίσης και η διατροφική υποστήριξη ογκολογικών ασθενών. Μέχρι τώρα έχει συμμετάσχει στη συγγραφή 6 άρθρων σε έγκριτα διεθνή επιστημονικά περιοδικά και 11 ανακοινώσεων σε διεθνή και 11 σε ελληνικά συνέδρια.

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ:

ΠΑΝΑΓΙΩΤΑΚΟΣ Β. ΔΗΜΟΣΘΕΝΗΣ (επιβλέπων καθηγητής)

Αναπληρωτής Καθηγητής Βιοστατιστικής – Επιδημιολογίας της Διατροφής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

ΔΗΜΟΠΟΥΛΟΣ ΜΕΛΕΤΙΟΣ – ΑΘΑΝΑΣΙΟΣ

Καθηγητής Θεραπευτικής, Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής, Πανεπιστήμιο Αθηνών

ΠΟΛΥΧΡΟΝΟΠΟΥΛΟΣ ΕΥΑΓΓΕΛΟΣ

Αναπληρωτής Καθηγητής Διαιτολογίας – Διατροφής και Προληπτικής Ιατρικής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η έγκριση της παρούσας διδακτορικής διατριβής από το Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο δεν δηλώνει αποδοχή των απόψεων του συγγραφέα (N 5343/1932, άρθρο 202).

Στην οικογένειά μου

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ	5
ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ	8
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	10
ABSTRACT	12
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	14
1.1 Επιδημιολογία του καρκίνου του πεπτικού συστήματος	14
1.2 Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου	18
1.2.1 Ενδογενείς παράγοντες.....	18
1.2.2 Εξωγενείς παράγοντες.....	20
1.3 Ο ρόλος της διατροφής	23
1.3.1 Η Μεσογειακή Δίαιτα	31
1.4 Συμπεράσματα βιβλιογραφικής ανασκόπησης και ερευνητικά κενά	50
2. ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΠΟΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ.....	52
2.1 Εκ-των-προτέρων μέθοδοι	53
2.2 Εκ-των-υστέρων μέθοδοι.....	53
2.2.1 Διατροφικοί δείκτες	55
3. ΣΚΟΠΟΣ	58
4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	59
4.1 Δείγμα της μελέτης	59
4.2 Βιοηθική.....	59
4.3 Διάγνωση καρκίνου του παχέος εντέρου	59
4.4 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά.....	60
4.4.1 Στοιχεία πρώτης εισαγωγής του ασθενούς στο νοσοκομείο	60
4.4.2 Κοινωνικό-οικονομικό-δημογραφικά στοιχεία	60
4.4.3 Ανθρωπομετρικά στοιχεία.....	61
4.4.4 Φυσική δραστηριότητα	61
4.4.5 Καπνιστικές συνήθειες.....	62
4.4.6 Διατροφικές συνήθειες.....	62

4.4.6 Ψυχολογική αξιολόγηση	65
4.4.7 Ιατρικό και κλινικό ιστορικό	66
4.4.8 Η γνώμη των ειδικών (<i>experts opinion</i>).....	66
4.5 Στατιστική ανάλυση.....	67
4.5.1. Περιγραφικά στοιχεία του δείγματος.....	67
4.5.2 Έλεγχος της αξιοπιστίας του MedDietScore για καρκίνους του πεπτικού συστήματος... 67	
4.5.3 Μεθοδολογία δημιουργίας του τροποποιημένου-MedDietScore.....	68
4.5.4 Στατιστική ανάλυση για τη σχέση του αλκοόλ με τον καρκίνο του παχέος εντέρου	69
4.5.5 Στατιστική ανάλυση για την επίδραση της Μεσογειακής διαίτας στη σχέση καπνίσματος και καρκίνου του παχέος εντέρου.....	69
4.5.6 Στατιστική ανάλυση για την επίδραση της Μεσογειακής διαίτας στη σχέση μεταβολικού συνδρόμου και καρκίνου του παχέος εντέρου	69
4.5.7 Στατιστική ανάλυση για τη γνώμη των ειδικών	70
5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	71
5.1 Περιγραφικά στοιχεία του δείγματος.....	71
5.2 Έλεγχος της διαγνωστικής ικανότητας του MedDietScore για τους καρκίνους του πεπτικού συστήματος	78
5.3 Δημιουργία του τροποποιημένου-MedDietScore.....	80
5.3.1 Διατροφικοί παράγοντες και διατροφικές συμπεριφορές σε σχέση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου	80
5.3.2 Αξιολόγηση του τροποποιημένου-MedDietScore σε σχέση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου	83
5.4 Συχνότητα κατανάλωσης και είδη αλκοόλ σε σχέση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου	86
5.4.1 Κατανάλωση αλκοόλ και πιθανότητα παρουσίας καρκίνου του παχέος εντέρου	87
5.4.2 Είδος αλκοόλ και πιθανότητα παρουσίας καρκίνου του παχέος εντέρου	90
5.5 Ο τροποποιητικός ρόλος της Μεσογειακής διαίτας στη σχέση μεταξύ καπνίσματος και καρκίνου του παχέος εντέρου	91
5.5.1 Κάπνισμα, Δείκτης Μάζας Σώματος, περιφέρεια μέσης, ολιστική αποτίμηση διατροφικών συνηθειών και πιθανότητα παρουσίας καρκίνου του παχέος εντέρου	91
5.6 Ο ρόλος της Μεσογειακής διαίτας στη σχέση μεταξύ μεταβολικού συνδρόμου και καρκίνου του παχέος εντέρου.....	95

5.7 Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο των τροφίμων στους καρκίνους του ανώτερου και του κατώτερου πεπτικού σωλήνα.....	98
6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ.....	111
6.1 Βασικότερα ευρήματα της μελέτης.....	111
6.1.1 Διαγνωστική ικανότητα του MedDietScore για τους καρκίνους του γαστρεντερικού σωλήνα.....	113
6.1.2 Ο τροποποιημένος δείκτης, modified-MedDietScore και η διαγνωστική του ικανότητα για τον καρκίνο του παχέος εντέρου.....	114
6.1.3 Αλκοόλ και καρκίνος του παχέος εντέρου.....	117
6.1.4 Κάπνισμα και καρκίνος του παχέος εντέρου.....	119
6.1.5 Μεταβολικό σύνδρομο και καρκίνος του παχέος εντέρου.....	120
6.1.6 Η γνώμη των ειδικών για τους καρκίνους του ανώτερου και κατώτερου γαστρεντερικού συστήματος.....	121
6.1.7 Λοιποί διερευνούμενοι παράγοντες και καρκίνος του παχέος εντέρου.....	123
ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	123
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	124
ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ.....	125
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	126
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ.....	144

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά και πρωτίστως τον επιβλέποντα της διδακτορικής μου διατριβής, Δρ. Δημοσθένη Παναγιωτάκο, Αναπληρωτή Καθηγητή του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου, για την εμπιστοσύνη του στο πρόσωπο μου και για την καθοριστική συμβολή του στην πραγματοποίηση και ολοκλήρωση της παρούσας διατριβής. Οι ουσιαστικές παρατηρήσεις του, η καθοδήγησή του και η επιμονή του συντέλεσαν σημαντικά στην επίτευξη της διατριβής με τον καλύτερο δυνατό τρόπο. Ιδιαίτερος τον ευχαριστώ για τις προσπάθειές του ώστε να αποκτήσω ερευνητική και διδακτική εμπειρία αλλά και επιστημονική κατάρτιση. Τέλος, θα ήθελα να τον ευχαριστήσω θερμά για τη δυνατότητα που μου έδωσε να ασχοληθώ με το αντικείμενο που με ενδιέφερε και πάνω στο οποίο εργάζομαι τα τελευταία δέκα χρόνια.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τους κ. Μελέτιο – Αθανάσιο Δημόπουλο, Καθηγητή Θεραπευτικής, Πρόεδρο της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών και τον κ. Ευάγγελο Πολυχρονόπουλο, Αναπληρωτή Καθηγητή Διαιτολογίας – Διατροφής και Προληπτικής Ιατρικής του Τμήματος Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου που με χαρά δέχθηκαν να συμμετέχουν ως συνεπιβλέποντες της διδακτορικής διατριβής. Πολύτιμη ήταν η συμβολή της κα Αθηνάς Λινού, Καθηγήτριας της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών, αλλά και της κα Θεοδώρας Ψαλτοπούλου, Επίκουρης Καθηγήτριας Επιδημιολογίας και Προληπτικής Ιατρικής της Ιατρικής Σχολής του Πανεπιστημίου Αθηνών για την καθοδήγησή τους και τις επισημάνσεις τους σε όλα τα στάδια εκπόνησης της διατριβής.

Επιπλέον, θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον κ. Εμμανουήλ Παρασκευά, τέως Διευθυντή της Γαστρεντερολογικής Κλινικής του Α.Ο.Ν.Α. «Ο Άγιος Σάββας» και τον διάδοχό του κ. Δημήτριο Ξυνόπουλο για την πολύτιμη τους βοήθεια, χωρίς να παραλείψω να ευχαριστήσω τους ιατρούς των υπόλοιπων κλινικών του νοσοκομείου καθώς επίσης και το νοσηλευτικό προσωπικό για τη βοήθειά τους κατά τη διάρκεια διεξαγωγής της έρευνας. Θα ήταν μεγάλη παράλειψη να μην ευχαριστήσω τους συμμετέχοντες στη μελέτη, καθώς επίσης, και τις φοιτήτριες, Ευαγγελία Τσάκου, Ευσταθία Κολοβέρου, Μαίρη Νικολάου, Γεωργία Γεωργίου, Ελένη Τριανταφύλλου και Vladleva Khundokonpenko για τη βοήθειά τους στη συλλογή των υγιών και τον ειδικεύόμενο ιατρό Νικόλαο

Σούπο, της Θεραπευτικής Κλινικής του Νοσοκομείου Αλεξάνδρα για την συμμετοχή του στη συλλογή του δείγματος ασθενών στο νοσοκομείο αυτό.

Τέλος, θα ήθελα να ευχαριστήσω την οικογένειά μου για τη συμπαράσταση και την κατανόηση καθ' όλη τη διάρκεια της εκπόνησης της διατριβής.

Νίκη Κόντου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Εισαγωγή: Σύμφωνα με τα τελευταία στοιχεία του GLOBOCAN 2008, ο καρκίνος του παχέος εντέρου καταλαμβάνει την τρίτη θέση σε παγκόσμιο επίπεδο, την πρώτη θέση στην Ευρώπη και την τρίτη στην Ελλάδα. Το ένα τρίτο του συνόλου των περιπτώσεων κακοήθειας πιθανόν να οφείλεται σε διατροφικούς παράγοντες και στη φυσική δραστηριότητα. Από τη βιβλιογραφία προκύπτει ότι η Μεσογειακή Δίαιτα (ΜΔ) φαίνεται να προστατεύει από τον καρκίνο του παχέος εντέρου. **Σκοπός:** Η διερεύνηση του ρόλου της διατροφής στον καρκίνο του παχέος εντέρου, η μελέτη της πιθανής επίδρασης της ΜΔ στη σχέση διαφόρων γνωστών παραγόντων που σχετίζονται με τον καρκίνο του παχέος εντέρου και η ανάπτυξη μεθοδολογίας για τη δημιουργία διατροφικού δείκτη αξιολόγησης της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου. **Υλικό και Μέθοδοι:** Πρόκειται για μελέτη ασθενών – μαρτύρων οι οποίοι προέρχονταν από την περιοχή της Αττικής. Στη μελέτη συμμετείχαν 250 διαδοχικοί ασθενείς με πρωτοπαθή καρκίνο του παχέος εντέρου (63±12 ετών, 59% άνδρες) και 250 υγιείς εξομοιωμένοι κατά ομάδες ως προς το φύλο και την ηλικία. Χρησιμοποιήθηκε ερωτηματολόγιο που αφορούσε κοινωνικο-δημογραφικά, κλινικά, διατροφικά χαρακτηριστικά και συμπεριφορές. Για την αποτίμηση της προσκόλλησης στη ΜΔ χρησιμοποιήθηκε το MedDietScore (εύρος 0-55). Επιπλέον, με την εφαρμογή διαφόρων μοντέλων πολυπαραγοντικής λογαριθμιστικής ανάλυσης διερευνήθηκαν οι συσχετίσεις γνωστών παραγόντων (μεταβολικό σύνδρομο, αλκοόλ, κάπνισμα) με το υποκείμενο νόσημα, αλλά και ο πιθανός τροποποιητικός ρόλος της ΜΔ στις συσχετίσεις αυτές. **Αποτελέσματα:** Η ΜΔ βρέθηκε να έχει την ίδια προστατευτική σχέση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου τόσο σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο (0,84, 95%ΔΕ 0,76, 0,93) όσο και σε άτομα χωρίς μεταβολικό σύνδρομο (0,89, 95%ΔΕ 0,85, 0,94). Η ευαισθησία, η ειδικότητα και η ακρίβεια του MedDietScore ήταν 53% (95%ΔΕ 49-57%), 67% (95%ΔΕ 63-71%) και 60%, αντίστοιχα, για το κατώφλι <29/55 που χρησιμοποιήθηκε για τον ορισμό των «ανθυγιεινών» διατροφικών συνηθειών. Ο τροποποιημένος δείκτης modified-MedDietScore (εύρος 0-75) που προτάθηκε από αυτή την εργασία περιελάμβανε επιπλέον τον ημερήσιο αριθμό γευμάτων, την κατανάλωση καφέ και την χρήση επιτραπέζιου αλατιού και αντικοληθτικών σκευών. Η ανάλυση έδειξε ότι αύξηση κατά 1/75 στο τροποποιημένο MedDietScore συσχετίστηκε με 13% λιγότερες πιθανότητες (95%ΔΕ 0,83, 0,91, $p<0,001$) να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου. Η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (1-2 ποτήρια του κρασιού ημερησίως) συσχετίστηκε με λιγότερες πιθανότητες να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου

($\Sigma\Lambda=0,35$, 95%ΔΕ 0,16, 0,74 για τους άνδρες και 0,41, 95%ΔΕ 0,18, 0,91 για τις γυναίκες), ενώ η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ (4 ή και περισσότερα ποτήρια του κρασιού ημερησίως) σχετίστηκε με αυξημένες πιθανότητες μόνο στους άνδρες ($\Sigma\Lambda=3,45$, 95%ΔΕ 1,35, 8,83). Από τα είδη αλκοόλ μόνο το κόκκινο κρασί βρέθηκε να συσχετίζεται με λιγότερες πιθανότητες και μόνο στους άνδρες, ($\Sigma\Lambda=0,47$, 95%ΔΕ 0,23, 0,96). Καπνιστές που ήταν μακριά από το μοντέλο της ΜΔ είχαν 2,9 φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν καρκίνο του παχέος εντέρου, ενώ αυτοί που ήταν κοντά στην ΜΔ 2,1 ($p<0,05$). **Συμπεράσματα:** Η ΜΔ φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο στην εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ έχει την ικανότητα να μετριάζει την επιβαρυντική επίδραση άλλων παραγόντων κινδύνου, όπως είναι το μεταβολικό σύνδρομο ή το κάπνισμα. Η τροποποιημένη προτεινόμενη εκδοχή του MedDietScore φαίνεται να έχει καλή διαγνωστική ικανότητα ως εργαλείο ανίχνευσης ατόμων υψηλού κινδύνου για καρκίνο του παχέος εντέρου. Η κατανάλωση αλκοόλ εμφανίζει παραβολική συσχέτιση με την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου.

Λέξεις κλειδιά: Μεσογειακή διαίτα, καρκίνος του παχέος εντέρου, διατροφικές συμπεριφορές, αλκοόλ, κάπνισμα, μεταβολικό σύνδρομο.

ABSTRACT

Background: According to the GLOBOCAN 2008 colorectal cancer (CRC) incidence was in the third place worldwide, the first in Europe and the third in Greece. It is estimated that one third of all cancers is due to dietary factors including physical activity. Mediterranean diet (MD) seems to protect against colorectal cancer. **Aim:** To investigate the role of nutrition on CRC, the possible interactions and mediating effects of MD on already known factors associated with CRC, and the development of the methodology to construct a dietary index with high discriminating ability for CRC. **Methodology:** It is a case – control study with participants from the area of Attica. 250 consecutive patients with first developed CRC (63±12 years, 59% males) and 250 age-gender group-matched controls were studied. A special questionnaire assessing various socio-demographic, clinical, lifestyle, dietary, and nutritional behaviours characteristics was applied. Adherence to the Mediterranean diet was evaluated with the MedDietScore (theoretical range 0-55). Multiple logistic regression models were used in order to investigate the associations of several risk factors (metabolic syndrome, alcohol, and smoking) with CRC, as well as the possible mediating effect of MD on these associations. **Results:** MD had the same effect in relation to CRC, in both subjects with (0.84, 95%CI 0.76, 0.93) and without MetS (0.89, 95%CI 0.85, 0.94). Sensitivity, specificity and accuracy of the MedDietScore were 53% (95%CI 49-57%), 67% (95%CI 63-71%) and 60%, respectively, for a threshold of <29/55 defining “unhealthy” dietary habits. Sub-groups analyses had similar results. The modified- MedDietScore (theoretical range 0-75) proposed from this study included four more variables; daily number of meals, coffee intake, use of table salt and non-stick cookware. Analysis revealed that 1/75 increase in the modified-MedDietScore was associated with 13% lower odds (95%CI 0.83, 0.91, $p<0.001$) of having CRC. Moderate alcohol intake (1-2 wineglasses per day) was associated with lower odds of CRC (OR=0.35, 95%CI 0.16, 0.74 for men, and 0.41, 95%CI 0.18, 0.91 for women), while high alcohol intake (4 or more wineglasses/day) was associated with increased odds, only in men (OR=3.45 (95%CI 1.35, 8.83)). Red wine drinking was associated with lower odds of CRC only in men with OR=0.47 (95%CI 0.23, 0.96), while no other type of alcoholic beverages exhibited any association. Smokers who were away from the MD had 2.9-fold greater odds to have CRC while those who were close to the MD 2.1. **Conclusions:** The MD seems to have a protective role in the development of colorectal cancer, while it has the ability to moderate the detrimental effect of other factors, like MetS and smoking. The modified-

MedDietScore has a good discriminating ability for CRC and can be used as a pre-screening tool for this type of cancer. Alcohol intake has a J-shape association with.

Key words: Mediterranean diet, colorectal cancer, nutritional behaviors, alcohol, smoking, metabolic syndrome.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Τα τελευταία χρόνια παρατηρείται αύξηση των νέων περιπτώσεων καρκίνου. Ταυτόχρονα, αν και ο αριθμός του πληθυσμού αναμένεται να παραμείνει σχετικά σταθερός το προσδόκιμο επιβίωσης αυξάνεται και κατά συνέπεια αναμένεται περαιτέρω αύξηση των νέων περιστατικών καρκίνου, δεδομένου ότι η νόσος αυτή παρουσιάζει θετική συσχέτιση με την ηλικία.

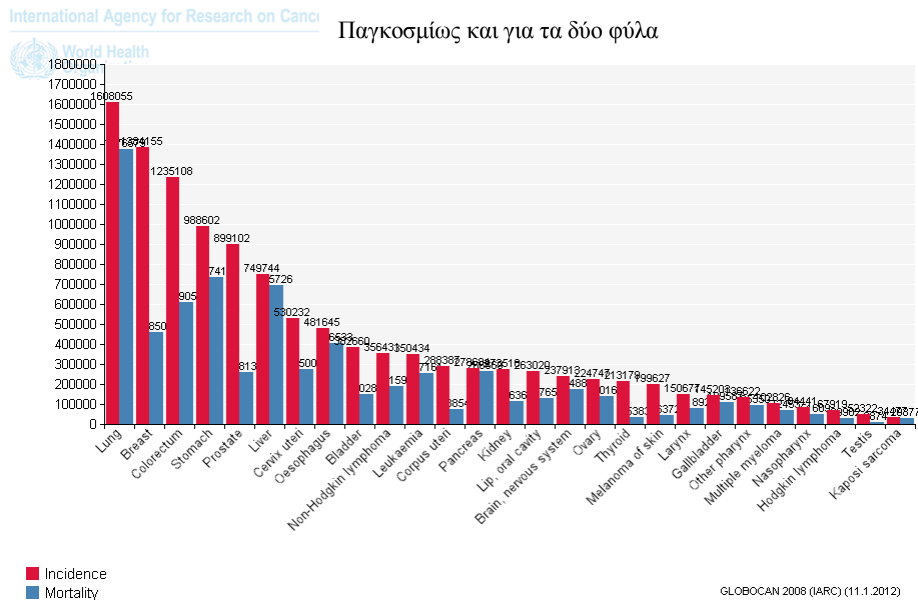
Εκτιμήσεις κάνουν λόγο ότι το ένα τρίτο όλων των περιπτώσεων καρκίνου οφείλονται σε διατροφικούς παράγοντες και τη φυσική δραστηριότητα. Βιβλιογραφικά αναφέρονται αρκετές μελέτες που αναδεικνύουν τα οφέλη της Μεσογειακής διαίτας στην πρόληψη του καρκίνου. Η πρωτοβάθμια πρόληψη νοσημάτων κερδίζει ολοένα και περισσότερο έδαφος τις τελευταίες δεκαετίες μιας που αποτελεί τον πιο έγκυρο, εύκολο και φθινό τρόπο προαγωγής της δημόσιας υγείας. Μολονότι πολλοί διατροφικοί δείκτες έχουν χρησιμοποιηθεί στις μελέτες για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της διατροφής και του καρκίνου, το κενό της βιβλιογραφίας εντοπίζεται στην αξιολόγηση της διαγνωστικής ικανότητας ενός διατροφικού δείκτη ο οποίος θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως εργαλείο προ-ανίχνευσης των ατόμων υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου.

Συνεπώς, κύριος σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η δημιουργία και ο έλεγχος της διαγνωστικής ικανότητας ενός διατροφικού δείκτη προ-ανίχνευσης ατόμων υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου.

1.1 Επιδημιολογία του καρκίνου του πεπτικού συστήματος

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας το 13% της παγκόσμιας θνησιμότητας οφείλεται στα νεοπλάσματα, ενώ οι εκτιμήσεις για το 2030 κάνουν λόγο για 12 εκατομμύρια θανάτους από καρκίνο σε παγκόσμια κλίμακα (WHO, 2010). Μόνο στην Ευρώπη ο συνολικός αριθμός νέων διαγνώσεων καρκίνου έχει αυξηθεί κατά 300 000 από το 2004, με πιο συχνούς κατά σειρά εμφάνισης τους καρκίνους μαστού, παχέος εντέρου και πνεύμονα. Μέχρι το 2015, αν και ο αριθμός του πληθυσμού θα παραμείνει σταθερός, αναμένεται αύξηση κατά 22% του ποσοστού εκείνου με ηλικία μεγαλύτερη των 65 ετών και 50% αύξηση των υπερηλίκων, με ταυτόχρονη συνοδή αύξηση του ποσοστού νοσηρότητας από καρκίνο δεδομένου της ισχυρής συσχέτισης εμφάνισής του με την πρόοδο της ηλικίας (Ferlay et al, 2007).

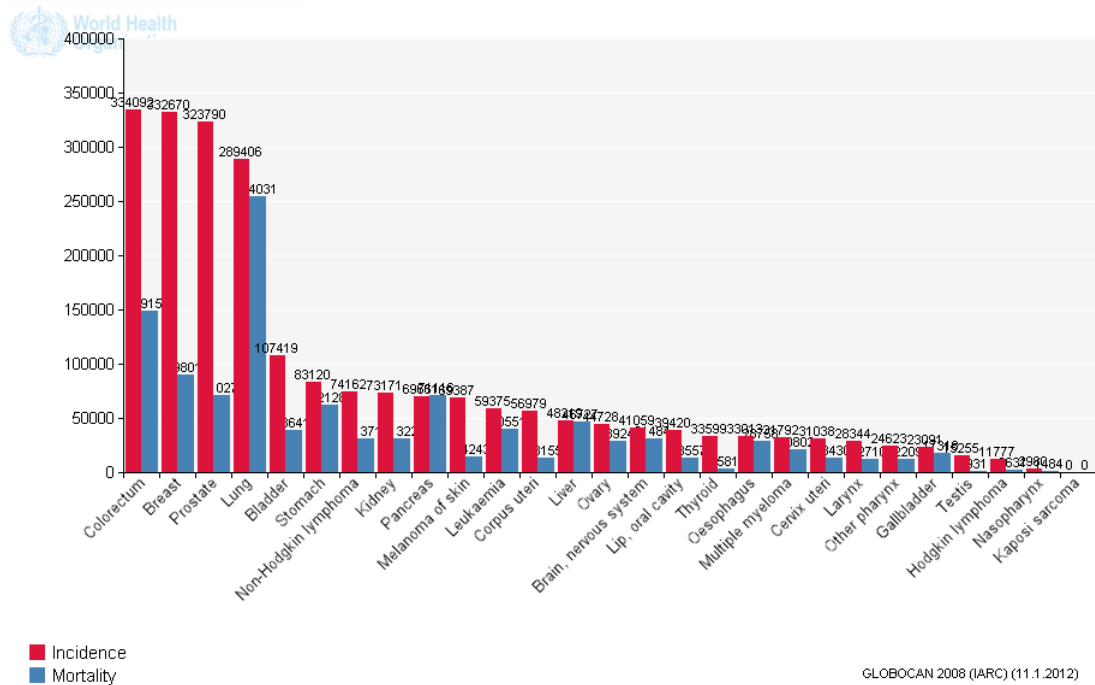
Σύμφωνα με τα τελευταία στοιχεία (GLOBOCAN, 2008) ο επιπολασμός των νέων περιστατικών καρκίνου και της θνησιμότητας από τα νοσήματα αυτά συνοψίζονται στην εικόνα 1 (και για τα δύο φύλα) σε παγκόσμια κλίμακα, στην εικόνα 2 (και για τα δύο φύλα) σε πανευρωπαϊκό επίπεδο, ενώ στην εικόνα 3 (και για τα δύο φύλα) και στις εικόνες 4A και 4B (για τους άνδρες και τις γυναίκες αντίστοιχα) για την Ελλάδα. Παρατηρώντας τα διαγράμματα αυτά φαίνεται ότι ο επιπολασμός του καρκίνου του παχέος εντέρου και για τα δύο φύλα, κατέχει την τρίτη θέση σε παγκόσμιο επίπεδο, την πρώτη στην Ευρώπη και την τρίτη στην Ελλάδα. Αναλυτικότερα, για την Ελλάδα, ο επιπολασμός της νόσου κατέχει την τρίτη θέση στους άνδρες (1807 νέα περιστατικά ανά έτος) και τη δεύτερη στις γυναίκες (1578 νέα περιστατικά ανά έτος). Η θνησιμότητα του καρκίνου του παχέος εντέρου στην Ελλάδα κατέχει την τρίτη θέση τόσο και για τα δύο φύλα μαζί, όσο και για τους άνδρες και τις γυναίκες ξεχωριστά. Τέλος, στην εικόνα 5 φαίνεται ο επιπολασμός του καρκίνου του παχέος εντέρου σε συνάρτηση με την ηλικία για τα δύο φύλα στην Ελλάδα, από την οποία προκύπτει αύξηση των νέων περιστατικών της νόσου με την αύξηση της ηλικίας και για τα δύο φύλα.



Εικόνα 1: Επιπολασμός και θνησιμότητα των διαφόρων τύπου καρκίνου σε παγκόσμια κλίμακα.

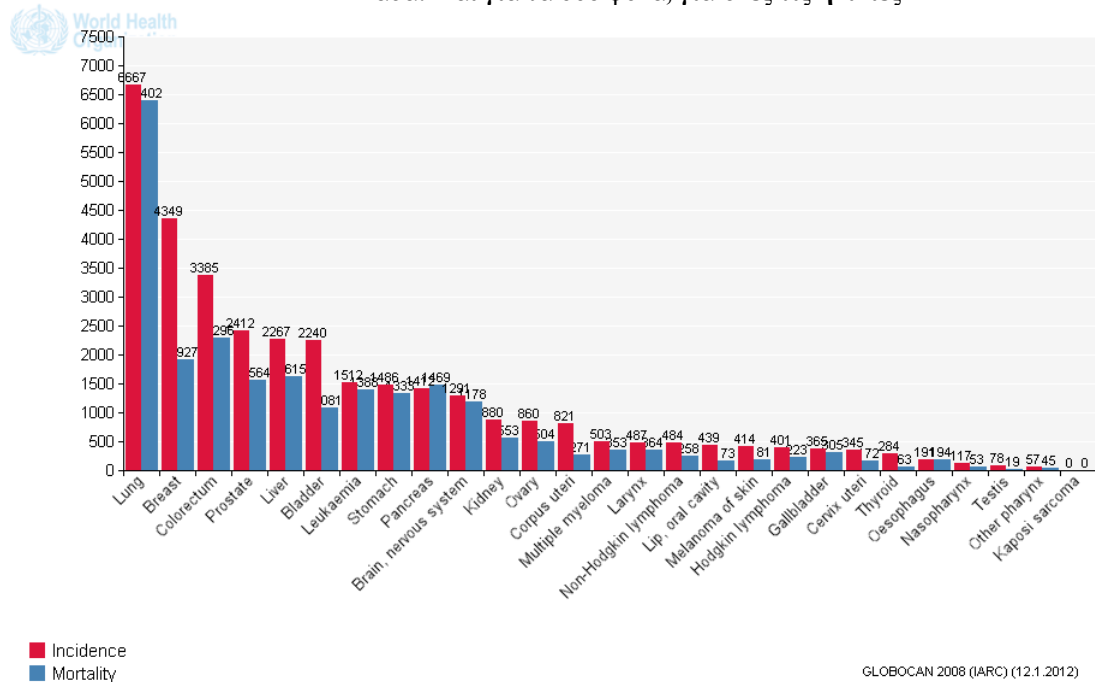
Πηγή Globocan 2008.

International Agency for Research Euroπαϊκή Ένωση των 27: Και για τα δύο φύλα, για όλες τις ηλικίες

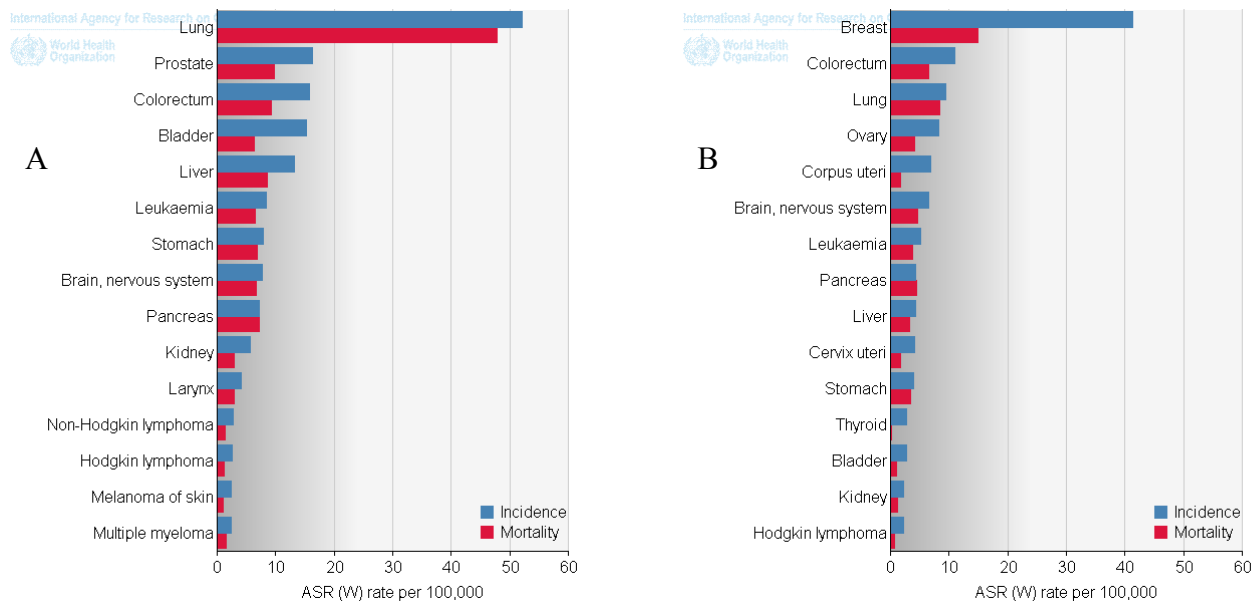


Εικόνα 2: Επιπολασμός και θνησιμότητα των διαφόρων τύπου καρκίνου στην Ευρώπη. Πηγή Globocan 2008.

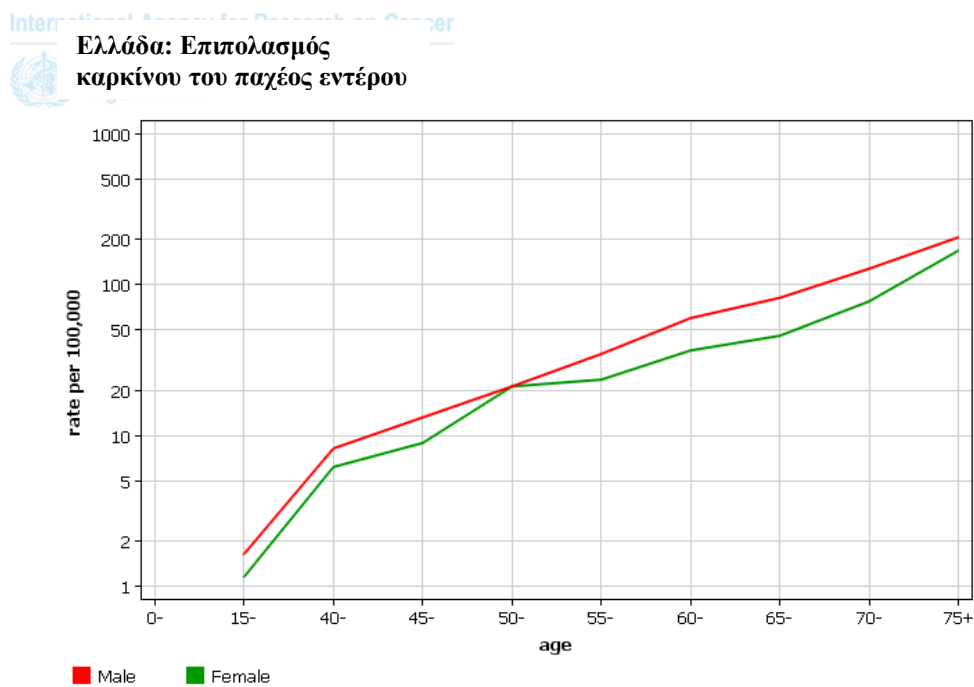
International Agency for Research Ελλάδα: Και για τα δύο φύλα, για όλες τις ηλικίες



Εικόνα 3: Επιπολασμός και θνησιμότητα των διαφόρων τύπου καρκίνου στην Ελλάδα. Πηγή Globocan 2008.



Εικόνα 4: Επιπολασμός και θνησιμότητα των διαφόρων τύπων καρκίνου Α) στους Έλληνες και Β) στις Ελληνίδες. Πηγή Globocan 2008.



GLOBALCAN 2008 (IARC) - 12.1.2012

Εικόνα 5: Επιπολασμός του καρκίνου του παχέος εντέρου σε άνδρες και γυναίκες σε συνάρτηση με την ηλικία. Πηγή Globocan 2008.

1.2 Παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου

Τα αίτια του καρκίνου διαχωρίζονται στους α) ενδογενείς και β) στους περιβαλλοντικούς παράγοντες.

1.2.1 Ενδογενείς παράγοντες

Στην πρώτη κατηγορία περιλαμβάνονται οι γονιδιακές μεταλλάξεις, το οξειδωτικό στρες και η χρόνια φλεγμονή (Doll and Peto, 1981). Μόλις το 5-10% των περιπτώσεων καρκίνου οφείλεται σε γονιδιακές μεταλλάξεις (WHO and IARC, 2003).

Οξειδωτικό στρες

Το οξειδωτικό στρες οφείλεται στη παραγωγή των ελευθέρων ριζών και δύναται να προκαλέσει βλάβες στο DNA. Ο οργανισμός όμως του ανθρώπου διαθέτει μηχανισμούς επανόρθωσης των βλαβών αυτών, όπου διάφορα μόρια δίνουν ηλεκτρόνια στις ελεύθερες ρίζες που έχουν δημιουργηθεί και μπλοκάρουν τη διαδικασία βλάβης. Με το μηχανισμό αυτό φαίνεται να δρουν οι βιταμίνες E και C. Οι πολυφαινόλες και οι ανθοκυανίνες δρουν επίσης προστατευτικά. Οι πολυφαινόλες είναι το κύριο χαρακτηριστικό του κόκκινου κρασιού και περιλαμβάνουν μια σειρά ενώσεων όπως είναι τα φλαβονοειδή (φλαβονόλες, φλαβανόνες, φλαβόνες, ισοφλαβόνες και ανθοκυανίνες), η ρεσβερατρόλη και οι προανθοκυανιδίνες. Τα φλαβονοειδή έχουν πολλαπλές βιολογικές δράσεις στις οποίες περιλαμβάνονται η αντιοξειδωτική δραστηριότητα, η αναστολή της φλεγμονής, η αντιμεταλαξιόγνο και η αντιπολλαπλασιαστική δράση, καθώς επίσης και η συμμετοχή στην κυτταρική σηματοδότηση, στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και την αγγειογένεση (Arts and Hollman, 2005).

Παρά το γεγονός ότι δεδομένα από πειραματικές μελέτες και μελέτες σε πειραματόζωα έδειξαν ότι τα φλαβονοειδή έχουν την ικανότητα να επηρεάσουν σημαντικούς κυτταρικούς και μοριακούς μηχανισμούς που συνδέονται με την καρκινογένεση, εντούτοις τα αποτελέσματα μελετών σε ανθρώπους είναι ελάχιστα και ασαφή (Neuhouser, 2004). Φαίνεται να υπάρχει μια ισχυρή προστατευτική συσχέτισή τους με τους καρκίνους του ανώτερου αναπνευστικού σωλήνα και ιδιαίτερα του πνεύμονα, χωρίς να υπάρχουν επαρκή δεδομένα για την προστατευτική τους δράση σε άλλους καρκίνους (Cutler et al, 2008). Οι ανθοκυανίνες από την άλλη πλευρά, έχουν αντικαρκινογόνο δράση έναντι σε πολλές μορφές καρκίνου σε in vitro και in vivo μελέτες (Wang and Stoner, 2008).

Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι οι πιθανές χημειοπροστατευτικές τους δράσεις περιλαμβάνουν απενεργοποίηση ελευθέρων ριζών, διέγερση της φάσης II των αποτοξινωτικών ενζύμων, μείωση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού, της φλεγμονής, της αγγειογένεσης και της διήθησης και επαγωγή της απόπτωσης (Renis et al, 2007; Kong et al 2003). Επιπλέον, οι ανθοκυανίνες ρυθμίζουν την έκφραση και τη ενεργοποίηση πολλών γονιδίων που σχετίζονται με αυτές τις κυτταρικές λειτουργίες, συμπεριλαμβανομένου των γονιδίων που εμπλέκονται στα PI3K/Akt, ERK, JNK, και MAPK μονοπάτια (Hou et al, 2004).

Ιn vivo μελέτες έδειξαν ότι η διατροφική πρόσληψη ανθοκυανών αναστέλλει καρκίνους του γαστρεντερικού συστήματος και όταν αυτές εφαρμόζονται τοπικά αναστέλλουν τον καρκίνο του δέρματος. Δεδομένης της ελάχιστης απορρόφησής τους από τη συστηματική κυκλοφορία, η αποτελεσματικότητά τους σε άλλες μορφές καρκίνου πλην αυτών του γαστρεντερικού είναι περιορισμένη (Wang and Stoner, 2008). Η ρεσβερατρόλη έχει προστατευτική δράση απέναντι στον καρκίνο σε όλα τα στάδια της καρκινογένεσης (Karikas, 2011; Walle et al, 2004; Gescher and Steward, 2003). Στη φάση της έναρξης δύναται να αναστείλει τη μεταγραφική δραστηριότητα του καρκινογόνο-ενεργοποιητικού ενζύμου CYP1A1. Ένας άλλος προστατευτικός μηχανισμός περιλαμβάνει αναστολή της προαγωγής προνεοπλασματικών αλλοιώσεων επιδρώντας σε πολλαπλά συστήματα σηματοδότησης, όπως η ενεργοποίηση της de novo σύνθεσης κεραμιδίου (Walle et al, 2004). Σε πειραματικό επίπεδο, η ρεσβερατρόλη έχει βρεθεί να αναστέλλει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, να προκαλεί απόπτωση και να μπλοκάρει τον κυτταρικό κύκλο εξέλιξης σε κύτταρα καρκινικών σειρών του κόλον (Gescher and Steward, 2003). Επίσης, η από του στόματος χορήγηση συμπληρώματος ρεσβερατρόλης έδειξε υψηλή απορρόφηση αλλά χαμηλή βιοδιαθεσιμότητα, με το μεταβολίτη διωδρορεσβερατρόλη (σχηματίζεται στο κόλον) να συνεισφέρει στις χημειοπροφυλακτικές επιδράσεις στην περιοχή αυτή (Walle et al, 2004).

Χρόνια φλεγμονή

Η χρόνια φλεγμονή μπορεί να οδηγήσει σε βλάβη του DNA και προαγωγή της εμφάνισης του καρκίνου μιας που χαρακτηρίζεται από παραγωγή κυτοκινών, αυξητικών παραγόντων, ελευθέρων ριζών, ουσιών με άζωτο, προϊόντων κυκλοοξυγενάσης και λιποξυγενάσης. Στο περιβάλλον αυτό αυξάνεται ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός και η διαφοροποίηση, ενώ ταυτόχρονα αναστέλλεται η απόπτωση (προγραμματισμένος κυτταρικός θάνατος) και προκαλείται αγγειογένεση (δημιουργία νέων αγγείων) (Bamias and Dimopoulos, 2003; Bamias and Dimopoulos, 2006). Για παράδειγμα, το 5% των ασθενών με ελκώδη κολίτιδα, που θεωρείται μια περίπτωση χρόνιας φλεγμονής θα εμφανίσει καρκίνο στο κόλον.

Σημαντικό ρόλο στη χρόνια φλεγμονή φαίνεται να παίζουν και διατροφικοί παράγοντες. Έτσι, οι διατροφικοί παράγοντες θα μπορούσαν να εμπλέκονται στη δημιουργία των ελευθέρων ριζών, να επηρεάζουν την αντιοξειδωτική ικανότητα του κυττάρου ή ακόμα και να καταστέλλουν τη διαδικασία της φλεγμονής (Coussens and Werb, 2002). Για παράδειγμα, η λειτουργία των κυττάρων του εντερικού βλεννογόνου εξαρτάται από τη διατροφή. Τα ω-3 λιπαρά οξέα μπορούν να αυξήσουν την ανοσία τους, ενώ τα ω-6 να την καταστείλουν. Άλλοι διατροφικοί παράγοντες που εμπλέκονται στη ρύθμιση της φλεγμονής και της ανοσίας είναι η βιταμίνες A και E, ο χαλκός, το σελήνιο, ο ψευδάργυρος και τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (Kudsk, 2002).

1.2.2 Εξωγενείς παράγοντες

Στους εξωγενείς ή διαφορετικά στους περιβαλλοντικούς παράγοντες περιλαμβάνονται το κάπνισμα, η ιονίζουσα ακτινοβολία, τα βιομηχανικά χημικά και οι καρκινογόνοι παράγοντες στα τρόφιμα (Doll and Peto, 1981).

Κάπνισμα

Στοιχεία του 2002 έδειξαν ότι το κάπνισμα ευθύνεται για το 20% όλων των θανάτων από καρκίνο που ισοδυναμεί με 1,2 εκατομμύρια θανάτους (WHO and IARC, 2003). Σε χώρες χαμηλού εισοδήματος, το 2002, μία στις πέντε νέες περιπτώσεις καρκίνου στους άνδρες και το 45 του συνόλου τους για τις γυναίκες αποδόθηκε στο κάπνισμα. Την ίδια χρονική περίοδο, στις υψηλού εισοδήματος χώρες, το 1/3 όλων των νέων περιπτώσεων καρκίνου στους άνδρες και 1 στις 8 για τις γυναίκες αποδόθηκαν στο κάπνισμα (Mackay et al, 2006; Mackay et al, 2006). Αντικρουόμενα προς τα προηγούμενα αποτελέσματα έχει αναδείξει μετά-ανάλυση 14 μελετών ασθενών-μαρτύρων για τον καρκίνο του θυρεοειδούς στην οποία βρέθηκε ότι το κάπνισμα μείωνε τις πιθανότητες να έχει κάποιος καρκίνο αυτής της μορφής και η συσχέτιση αυτή γινόταν πιο ισχυρή με τον αυξανόμενο αριθμό ετών της συνήθειας αυτής (Mack et al, 2003). Ως γνωστό το τσιγάρο περιέχει πάνω από 80 γνωστά μεταλλαξιογόνα καρκινογόνα συμπεριλαμβανομένου του αρσενικού, του καδμίου, της αμμωνίας, της φορμαλδεΰδης και του βενζοπυρενίου. Το κάπνισμα πέρα από ισχυρά καρκινογόνο αποτελεί και πηγή οξειδωτικού στρες (Nishikawa, 2004). Σε σύγκριση με μη-καπνιστές οι καπνιστές εμφανίζουν μικρότερες συγκεντρώσεις στο πλάσμα του αίματος διαφόρων αντιοξειδωτικών ουσιών όπως είναι το α- και β-καροτένιο, η κρυπτοξανθίνη, η βιταμίνη C (Alberg, 2002). Το κάπνισμα έχει βρεθεί ότι αποτελεί ανεξάρτητο προγνωστικό παράγοντα των συγκεντρώσεων IGF-1 και IGF-BP3 στο πλάσμα, παραγόντων που εμπλέκονται στην παθογένεια πολλών νεοπλασματικών ασθενειών (Kaklamani VG et al, 1999; Kaklamani VG et al, 1999).

Σε μία πρόσφατη μετά-ανάλυση για τον καρκίνο του παχέος εντέρου και το κάπνισμα βρέθηκε ότι οι συμμετέχοντες που υπήρξαν καπνιστές οποιαδήποτε στιγμή της ζωής τους διέτρεχαν 18% μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Επιπλέον, βρέθηκε ότι η σχέση αυτή ήταν δόσοεξαρτώμενη ως προς το συνολικό αριθμό πακέτων τσιγάρων επί τον αριθμό των ετών της συνήθειας (Botteri, 2008). Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για την ερμηνεία της θετικής συσχέτισης μεταξύ του καπνίσματος και του καρκίνου του παχέος εντέρου, στους οποίους περιλαμβάνονται οι πολυάριθμες γενοτοξικές καρκινογόνες ουσίες που παράγονται, όπως οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες και οι ετεροκυκλικές αμίνες, κάποιες από τις οποίες μπορούν να σχηματίσουν ογκώδη σύμπλοκα με το DNA (Xue and Warshawsky, 2005). Επιπλέον, πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες και ετεροκυκλικές αρωματικές αμίνες σχηματίζονται όταν το κρέας μαγειρεύεται σε ανοικτή φωτιά ή σε υψηλές θερμοκρασίες για πολλή ώρα (Limburg, 2003), γεγονός που μπορεί να σημαίνει ότι το κάπνισμα και κάποιοι διατροφικοί παράγοντες ενδέχεται να μοιράζονται κοινά μονοπάτια στην επιδημιολογία του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Στο σύνολο των μελετών για τη διερεύνηση της σχέσης καπνίσματος και καρκίνου του παχέος εντέρου, μόνο σε 11 μελέτες ασθενών-μαρτύρων και σε 6 μελέτες κοορτής συμπεριελήφθη η διατροφική αξιολόγηση στις αναλύσεις τους (Botteri, 2008). Η διατροφική αξιολόγηση περιελάμβανε την ημερήσια πρόσληψη θερμίδων (Limburg, 2003; Goy, 2008; Ho, 2004; Le Marchand, 1997), την κατανάλωση λίπους (Limburg, 2003; Goy, 2008), λαχανικών (Ho, 2004; Verla-Tebit, 2006; Driver, 2007; Stürmer, 2000; Tavani, 1981), φρούτων (Ho, 2004; Verla-Tebit, 2006; Stürmer, 2000), κόκκινου κρέατος (Limburg, 2003; Verla-Tebit 2006), φυτικών ινών (Goy, 2008; Ho, 2004), βιταμίνης C (Goy, 2008; Ho, 2004; Driver, 2007), βιταμίνης E (Limburg, 2003; Driver, 2007), μεθειονίνης (Limburg, 2003), ασβεστίου (Limburg, 2003), αλκοόλ (Limburg, 2003; Ho, 2004; Le Marchand, 1997; Verla-Tebit 2006; Driver, 2007; Stürmer, 2000), καφέ (Goy, 2008; Tavani, 1998; Baron 1994), τσάι (Goy, 2008; Baron 1994) και τέλος, τον αριθμό των γευμάτων (Tavani, 1998).

Ακτινοβολία

Τόσο η ιονίζουσα όσο και η υπεριώδης ακτινοβολία μπορούν να προκαλέσουν βλάβη στο DNA και να δράσουν ως καρκινογόνα. Εδώ περιλαμβάνονται η ακτινοβολία χ καθώς επίσης και αυτές που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου.

Το 1982 υπολογίσθηκε ότι οι διάφορες μορφές ακτινοβολίας ευθυνόταν για το 3% του συνολικού αριθμού θανάτων από καρκίνο (WHO and IARC, 2003).

Βιομηχανικά χημικά

Διάφορα βιομηχανικά χημικά και φυτοφάρμακα διαχέονται στο περιβάλλον, εισέρχονται στην τροφική αλυσίδα και καταλήγουν στον άνθρωπο. Διάφορα από τα χημικά αυτά, όπως τα πολυχλωριωμένα διφαινύλια που χρησιμοποιήθηκαν παλαιότερα σε πλαστικά, κόλλες και χρώματα, δεν είναι υδατοδιαλυτά αλλά λιποδιαλυτά. Με τον τρόπο αυτό συγκεντρώνονται σε σαρκοφάγα ψάρια, όπως είναι ο σολομός και μπορούν να περάσουν έτσι στους ανθρώπους που τα καταναλώνουν (Hites, 2004).

Στα χημικά που χρησιμοποιούνται στη βιομηχανία πρέπει να αναφερθούν και αυτά που χρησιμοποιούνται για την παραγωγή των αντικολλητικών μαγειρικών σκευών. Η κατηγορία αυτή σκευών κατά κάποιο τρόπο σχετίζεται με την εμφάνιση καρκίνου κυρίως λόγω του υλικού της επένδυσής του, του τεφλόν, το οποίο είναι συνήθως απελευθέρωση περφλουοροοκτανικού οξέος (perfluorooctanoic acid, PFOA) και περφλουοροοκτανεθειϊκού (perfluorooctanesulfonate PFOS). Και τα δύο, PFOA and PFOS έχουν βρεθεί να σχετίζονται με διάφορες μορφές καρκίνου σε μελέτες ζώων (Eriksen et al, 2010). Προκαλούν μεγάλο ενδιαφέρον και ανησυχία γιατί χρησιμοποιούνται κυρίως για μαγείρεμα τροφίμων ζωικής προέλευσης (κρέας, πουλερικά, ψάρια) σε υψηλές θερμοκρασίες, μέθοδος η οποία με τη σειρά της συνδέεται με την αυξημένη παραγωγή ετεροκυκλικών αρωματικών αμινών και πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων, ουσίες οι οποίες έχουν βρεθεί να αλληλεπιδρούν με πολυμορφισμούς σε καρκινογόνα ένζυμα μεταβολισμού (Rohrman et al, 2009).

Ο βαθμός ψησίματος αυξάνει την παραγωγή ετεροκυκλικών αρωματικών αμινών (Rohrman et al, 2009) δεδομένου ότι οι Έλληνες καταναλώνουν καλά μαγειρεμένα τα προαναφερθέντα τρόφιμα (Rohrman et al, 2002). Οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες παράγονται επίσης, όταν το κρέας μαγειρεύεται σε υψηλές θερμοκρασίες ως αποτέλεσμα της πυρόλυσης του λίπους. Αξιολογώντας τους γενετικούς πολυμορφισμούς σε 15 ένζυμα που εμπλέκονται στο μεταβολισμό των καρκινογόνων στο πολύ καλά ψημένο κρέας (CYPs, GSTs, UGTs, SULT, NATs, mEH, AHR), οι CYP2C9 και NAT2 πολυμορφισμοί βρέθηκαν να σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου (Cotterchio et al, 2008). Αν και θεωρείται ότι αποτελούν περιβαλλοντικούς επιβαρυντικούς παράγοντες και η κύρια οδός πρόσληψής τους είναι η μόλυνση του νερού, εντούτοις πρόσφατη ελληνική μελέτη δεν έδειξε διαφορές στη συγκέντρωσή τους στο αίμα σε τρία διαφορετικά δείγματα πληθυσμών (ένα ημι-αστικού τύπου από την Αθήνα, ένα αγροτικής περιοχής και ένα καρκινοπαθών) (Vassiliadou et al, 2010).

Οι ποσότητες που βρέθηκαν ήταν σε συμφωνία με τις υπόλοιπες ευρωπαϊκές χώρες, δίνοντας τη δυνατότητα να θεωρηθούν τα αντικολλητικά μαγειρικά σκεύη σημαντική πηγή τους

(Vassiliadou et al, 2010). Αποτελέσματα μελετών σε ζώα έδειξαν ότι μπορούν να προκαλέσουν διάφορους όγκους και να έχουν τοξικές επιδράσεις στο ανοσοποιητικό, το ήπαρ και το ενδοκρινικό σύστημα. Επιπλέον, έχει βρεθεί να αυξάνουν τα επίπεδα χοληστερόλης στον άνθρωπο (Steenland et al, 2010).

Καρκινογόνοι παράγοντες στα τρόφιμα

Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται ουσίες που παράγονται από μouxλιασμένα δημητριακά και ξηρούς καρπούς, όπως είναι η αφλατοξίνη Α η οποία συνδέεται με τον καρκίνο του ήπατος και η φουμομισίνη Β η οποία σχετίζεται με διάφορες μορφές καρκίνου, αν και υπάρχει έλλειψη επιδημιολογικών μελετών (FAO, 1999). Στην κατηγορία αυτή περιλαμβάνονται οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες και οι ετεροκυκλικές αρωματικές αμίνες, ο ρόλος των οποίων περιγράφηκε στις προηγούμενες ενότητες.

1.3 Ο ρόλος της διατροφής

Το ένα τρίτο του συνόλου των περιπτώσεων κακοήθειας εκτιμάται ότι πιθανόν να οφείλεται σε διατροφικούς παράγοντες στους οποίους συμπεριλαμβάνεται και η φυσική δραστηριότητα (Williams and Hord, 2005).

Σύμφωνα με το Second Expert Report του 2007 (WCRF & IACR, 2007) για τον καρκίνο του παχέος εντέρου υπάρχουν στατιστικά σημαντικά επιδημιολογικά δεδομένα ότι η φυσική δραστηριότητα δρα προστατευτικά, ενώ η κατανάλωση κόκκινου κρέατος, επεξεργασμένου κρέατος, αλκοολούχων ποτών (για τους άνδρες), το αυξημένο σωματικό λίπος, η κοιλιακού τύπου παχυσαρκία και η αύξηση του ύψους κατά τη διάρκεια της ενήλικου ζωής δρουν επιβαρυντικά. Κάποιο πιθανό προστατευτικό ρόλο φαίνεται να παίζουν τα τρόφιμα που είναι πλούσια σε διαιτητικές ίνες, το σκόρδο, το γάλα και το ασβέστιο. Πιθανό επιβαρυντικό ρόλο φαίνεται να έχει η κατανάλωση αλκοόλ για τις γυναίκες.

Ελλιπή δεδομένα υπάρχουν για τον εικαζόμενο προστατευτικό ρόλο στην επιδημιολογία της νόσου των μη αμυλούχων λαχανικών, των φρούτων, των τροφίμων που είναι πλούσια σε σελήνιο και φυλλικό οξύ, το σελήνιο, τα ψάρια και τα τρόφιμα που περιέχουν βιταμίνη D. Ελλιπή είναι επίσης και τα δεδομένα για την επιβαρυντική δράση των τροφίμων που περιέχουν ζωικά λιπαρά ή σάκχαρα, το τυρί και τα τρόφιμα που περιέχουν σίδηρο.

Διάφορες άλλες κατηγορίες τροφίμων έχουν μελετηθεί χωρίς όμως να είναι δυνατόν να εξαχθούν συμπεράσματα για το ρόλο τους. Εδώ ανήκουν τα δημητριακά και τα προϊόντα τους, οι πατάτες, τα πουλερικά, τα οστρακοειδή και άλλα θαλασσινά, τα υπόλοιπα γαλακτοκομικά προϊόντα, η συνολική πρόσληψη λίπους, η σύσταση των λιπαρών οξέων, η χοληστερόλη, η ζάχαρη, ο καφές, το τσάι, η καφεΐνη, η συνολική πρόσληψη υδατανθράκων, το άμυλο, η βιταμίνη Α, η ρετινόλη, οι βιταμίνες C και E, τα πολυβιταμινούχα συμπληρώματα, η πλην των γαλακτοκομικών πηγές ασβεστίου, η μεθειονίνη, το β-καροτένιο, το α-καροτένιο, το λυκοπένιο, η συχνότητα των γευμάτων και τέλος, η ενεργειακή πρόσληψη (WCRF & IACR, 2007).

Φυσική δραστηριότητα

Μία σειρά μετά-αναλύσεων (Wollin et al, 2011; Halle and Schoenberg, 2009; Wollin et al, 2009; Harriss et al, 2009; Samad et al, 2005) έχει δείξει μια δοσοεξαρτώμενη προστατευτική επίδραση της φυσικής δραστηριότητας στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου με τα αποτελέσματα να είναι περισσότερο ισχυρά για το κόλον και λιγότερο για το ορθό. Φαίνεται ότι η συστηματική, μέτρια σε ένταση φυσική δραστηριότητα αυξάνει το μεταβολικό ρυθμό και τη μέγιστη ικανότητα πρόσληψης οξυγόνου (Wollin et al, 2011; Halle and Schoenberg, 2009; Wollin et al, 2009; Harriss et al, 2009; Samad et al, 2005).

Μακροπρόθεσμα, η συστηματική φυσική δραστηριότητα μέτριας έντασης αυξάνει τη μεταβολική αποδοτικότητα και ικανότητα (το ποσό του έργου που μπορεί να παραχθεί), ενώ παράλληλα μειώνει την αρτηριακή πίεση και την ινσουλινοαντίσταση. Επιπλέον, η φυσική δραστηριότητα αυξάνει την κινητικότητα του εντέρου.

Σωματικό και κοιλιακό λίπος, μεταβολικό σύνδρομο και συχνότητα γευμάτων

Το αυξημένο σωματικό λίπος και ιδιαίτερα το αυξημένο κοιλιακό λίπος σχετίζονται με την παχυσαρκία η οποία θεωρείται προδιαθεσικός παράγοντας για την εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου (Pisani, 2008; Ning et al, 2010). Η παχυσαρκία με τη σειρά της σχετίζεται με υπερινσουλιναμία και εμφάνιση του μεταβολικού συνδρόμου (Colangelo et al, 2002; Franceschi et al, 2001; Esfahan et al, 2009; Pisani, 2008). Συγκεκριμένα, θεωρείται ότι η ινσουλίνη οδηγεί σε αύξηση του αναλόγου με την ινσουλίνη αυξητικού παράγοντα -I (insulin-like growth factor, IGF-I). Υποδοχείς της ινσουλίνης και του IGF-I έχουν βρεθεί τόσο σε φυσιολογικά όσο και σε καρκινικά κύτταρα του βλεννογόνου του κόλον στον άνθρωπο, οπότε και μπορεί να προκληθεί διέγερση του πολλαπλασιασμού τους. Τα επίπεδα στην κυκλοφορία των IGF-I και II, αλλά και της δεσμεύουσας πρωτεΐνης του IGF (IGF binding protein, IGF BP-III), η οποία ρυθμίζει την πρόσβαση στους

υποδοχείς του IGF-I, βρέθηκαν να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου (Colangelo et al, 2002; Franceschi et al, 2001; Esfahan et al, 2009; Pisani, 2008). Τα υψηλά επίπεδα των CRP, TNF-α και IL-6 που παρατηρούνται στο πλάσμα των παχύσαρκων ατόμων έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση ινσουλινο-αντίστασης, αυξημένων επιπέδων στο πλάσμα ινσουλίνης και IGF-1, καθώς επίσης και με χαμηλά επίπεδα των πρωτεϊνών δέσμησης του IGF (Franceschi et al, 2001; Esfahan et al, 2009; Pisani, 2008). Πειραματικές μελέτες έδειξαν ότι η έκθεση των καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου στην ινσουλίνη, τον IGF-1 και τον TNF-α οδηγεί σε αυξημένους ρυθμούς πολλαπλασιασμού και μειωμένη απόπτωση, δύο γεγονότα που ευνοούν την καρκινογένεση και τη δημιουργία όγκου (Franceschi et al, 2001; Pisani, 2008). Έχει βρεθεί ότι η Μεσογειακή δίαιτα είναι πλούσια σε αντιοξειδωτικά και σχετίζεται αρνητικά με όλους τους προαναφερθέντες δείκτες του σακχαρώδη διαβήτη (Psaltopoulou et al, 2011), αλλά και την υπέρταση (Psaltopoulou et al, 2004), συστατικά και τα δύο του μεταβολικού συνδρόμου. Πρόσφατες μελέτες έδειξαν ότι η λεπτίνη, μία ορμόνη που εκκρίνεται από λιποκύτταρα, η οποία είναι σε ιδιαίτερα υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα του αίματος των παχύσαρκων ατόμων, προάγει τη μίτωση και καταστέλλει την απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων του παχέος εντέρου (Hoda et al, 2007).

Έχει αναφερθεί ότι το να καταναλώνει κανείς συχνά γεύματα σχετίζεται με καλύτερο τρόπο ζωής, καλύτερη διατροφική κατάσταση και καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο (Sierra-Johnson et al, 2008). Αντίθετα, όσοι καταναλώνουν μικρό αριθμό γευμάτων, δηλαδή λιγότερα από τρία γεύματα την ημέρα, φαίνεται να έχουν έναν τρόπο ζωής που χαρακτηρίζεται από κάπνισμα, μεγάλη κατανάλωση αλκοόλ, μειωμένη φυσική δραστηριότητα, αυξημένο κοιλιακό λίπος και ινσουλινοαντίσταση (Sierra-Johnson et al, 2008; Holmbäck et al, 2010).

Καφές

Η μέτρια κατανάλωση καφέ έχει συσχετισθεί με μειωμένο κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου σε κάποιες μελέτες ασθενών-μαρτύρων (Sugiyama et al, 2010; Woolcott et al, 2002; Binns et al, 2008).

Αντίθετα, οι μελέτες κοορτής έδειξαν αντικρουόμενα αποτελέσματα, το ίδιο έδειξαν και μελέτες σε πειραματόζωα για τη διερεύνηση της επίδρασης διαφόρων συστατικών του καφέ, όπως είναι η καφεΐνη, η καφεχόλη και η καφεστόλη στη καρκινογένεση στο παχύ έντερο. Η μεγαλύτερη προστατευτική επίδραση της μέτριας κατανάλωσης καφέ φαίνεται να είναι αυτή που ισοδυναμεί με 2-3 φλιτζάνια ημερησίως (Arab, 2010). Μελέτη σε υγιή άτομα έδειξε ότι η κατανάλωση καφέ έχει άμεση επίδραση στις μεταγευματικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης και γλυκόζης. Αναλυτικότερα,

βρέθηκε ότι οδηγεί σε καθυστερημένη αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης και μείωση των επιπέδων της γλυκόζης (Gavrieli et al, 2013), αποτελέσματα σε συμφωνία με αυτά πρόσφατης μετά-ανάλυσης η οποία έδειξε μείωση του κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη κατά 7% για καθένα φλιτζάνι καφέ που καταναλώνεται (Huxley et al, 2009). Η προστατευτική συσχέτιση της κατανάλωσης καφέ με τον καρκίνο του παχέος εντέρου ενδέχεται να είναι το έμμεσο αποτέλεσμα της μείωσης των επιπέδων της ινσουλίνης και της γλυκόζης (Gavrieli et al, 2013), της περιεκτικότητάς του σε αντιοξειδωτικά (Yukawa et al, 2004; Natella et al, 2007) και της αντιφλεγμονώδους δράσης του (Lopez-Garcia et al, 2006).

Επιτραπέζιο αλάτι

Η προσθήκη επιτραπέζιου αλατιού έχει μελετηθεί επαρκώς και παίζει σημαντικό ρόλο στα καρδιαγγειακά νοσήματα και στο μεταβολικό σύνδρομο. Αν και μια δίαιτα με χαμηλή περιεκτικότητα σε αλάτι θεωρείται ευεργετική για τη συνολική υγεία, τα επιδημιολογικά δεδομένα για τον καρκίνο σχετίζουν μόνο την κατανάλωση ιδιαίτερα αλμυρών τροφίμων με τον καρκίνο του στομάχου. Αξίζει να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα αυτά προέκυψαν από μελέτες που διεξήχθησαν σε πληθυσμούς με υψηλή κατανάλωση αυτής της κατηγορίας των τροφίμων (Takachi et al, 2010).

Η υψηλή πρόσληψη νατρίου ευθύνεται για την εμφάνιση υπέρτασης, μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακών νοσημάτων (Brown et al, 2009), και υπάρχουν κάποια πρώτα δεδομένα με βάση τα οποία μπορεί να συνδέεται με συστηματικά υψηλά επίπεδα φλεγμονής (Fogarty et al, 2009).

Όλα τα παραπάνω δείχνουν ότι το επιτραπέζιο αλάτι ενδέχεται να έχει δευτερογενή επίδραση στην επιδημιολογία του καρκίνου του παχέος εντέρου μέσω της προαγωγής των προαναφερθέντων νοσημάτων.

Ελαιόλαδο

Το ελαιόλαδο αποτελεί το χαρακτηριστικό τρόφιμο της Μεσογειακής διαίτας και όπως έδειξε πρόσφατη μετα-ανάλυση (Psaltopoulou et al, 2011) φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο απέναντι στον καρκίνο του παχέος εντέρου, ο οποίος οφείλεται στην υψηλή του περιεκτικότητα σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως είναι το ελαϊκό οξύ, αλλά και σε σκουαλένιο, βιταμίνη E και φαινολικά σύμπλοκα (φλαβονοειδή, λιγνάνες, απλά φαινολικά και σεκοϊριδοειδή) (Kastorini et al, 2011).

Η ικανότητα του ελαιολάδου να αναστέλλει την ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου αποδίδεται στην πρόκληση μεγάλου βαθμού απόπτωσης στα κύτταρα του παχέος εντέρου. Επίσης,

έχει βρεθεί να μειώνει την έκφραση των COX-2 και Bcl-2 πρωτεϊνών που παίζουν σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση του παχέος εντέρου (Pelucchi et al, 2011). Οι αντικαρκινικές αυτές ιδιότητες φαίνεται να οφείλονται, τουλάχιστον εν μέρη, στα φαινολικά σύμπλοκα του ελαιολάδου. Τα φαινολικά σύμπλοκα δύνανται να αντιδρούν άμεσα με τις ελεύθερες ρίζες στο γαστρεντερικό σωλήνα και να προστατεύουν από το σχηματισμό τους, ενώ το ορθο-διϋδρόξυ τμήμα, που υπάρχει στην ελεύθερη υδροτυροσόλη (HT) αλλά όχι στην ελεύθερη τυροσόλη (TYR) φαίνεται να είναι απαραίτητο στον καθορισμό της αποτοξινωτικής προστασίας (Pelucchi et al, 2011).

Η τυροσόλη έχει βρεθεί να προστατεύει από τη βλάβη που δημιουργεί στη μεμβράνη η οξειδωμένη -LDL, τις τροποποιήσεις του κυτταροσκελετικού δικτύου, την αποδιοργάνωση των μικροσωληνίσκων, και την απώλεια της επαφής κυττάρου με κύτταρο και κυττάρου – υποστρώματος, την απόσπαση των κυττάρων και τον κυτταρικό θάνατο. Οι κυτταρικοί μηχανισμοί των αντικαρκινογόνων επιδράσεων φαίνεται να συνδέονται με τη ρύθμιση των MAPK κινασών και της COX-2. Η COX-2 υπερεκφράζεται στα καρκινικά κύτταρα του παχέος εντέρου προάγοντας την κυτταρική επιβίωση, την κυτταρική ανάπτυξη, τη μετανάστευση, τη διήθηση και την αγγειογένεση (Pelucchi et al, 2011).

Το μονοπάτι της MAPK τροποποιεί τη μεταγραφική και μεταμεταγραφική ενεργοποίηση της COX-2. Ένα άλλο φαινολικό σύμπλοκο έχει δείξει ισχυρή ανασταλτική δράση στην ανάπτυξη αδενοκαρκινώματος στο κόλον μέσω αναστολής του σήματος του p38/CREB, μία μείωση στην έκφραση της COX-2, και διέγερση του μπλοκαρίσματος της G2/M φάσης του κυτταρικού κύκλου. Η υδροξυ-τυροσόλη εκφράζει τις αντιπολλαπλασιαστικές της ιδιότητες μέσω της ικανότητάς της να αναστέλλει την φωσφορυλίωση του ERK1/2 και τη μετέπειτα έκφραση της κυκλίνης D1, γεγονός που μπορεί να ερμηνεύσει την αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ του καρκίνου του κόλου και της κατανάλωσης ελαιολάδου (Corona et al, 2009).

Μία διαίτα πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως είναι η Μεσογειακή διαίτα, η οποία χαρακτηρίζεται από ένα πηλίκο μονοακόρεστων προς κορεσμένα λιπαρά οξέα > 2, έχει βρεθεί να βελτιώνει τα μεταγευματικά επίπεδα γλυκόζης, λιπιδίων και την απάντηση του GLP-1 σε άτομα με ινσουλινο-αντίσταση (Paniagua et al, 2007). Αυτός ο μηχανισμός μπορεί εν μέρη να ερμηνεύσει την προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής διαίτας σε άτομα με μεταβολικό σύνδρομο σε σχέση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου.

Αλκοόλ

Διάφορες μελέτες έχουν συνδέσει τη μέτρια κατανάλωση αλκοόλ με χαμηλότερο κίνδυνο για την εμφάνιση μεταβολικού συνδρόμου, διαβήτη, στεφανιαίας νόσου και περιφερειακής αρτηριακής

νόσου (Athyros et al, 2007). Όσον αφορά τον καρκίνο, η πλειοψηφία των μετα-αναλύσεων έχει δείξει μια γραμμική δόσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ κατανάλωσης αλκοόλ και καρκίνου του παχέος εντέρου (Bagnardi et al, 2001; Cho et al, 2004; Corrao et al, 2004; WCRF and AICR, 2007; Pedersen et al, 2003; Otani et al, 2003; Boffetta and Hashibe, 2003; Moskal et al, 2006; Slattery et al, 2010). Στο Second Expert Report του 2007 (WCRF and AICR, 2007), οι ερευνητές βασιζόμενοι στα αποτελέσματα μετά-ανάλυσης 9 μελετών κοορτής κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η κατανάλωση αλκοόλ είναι παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του παχέος εντέρου με ένα σχετικό λόγο ίσο με 1,06 (95% ΔΕ 1,01, 1,12) ανά 10 γραμμάρια κατανάλωσης αλκοόλ ημερησίως. Διάφορες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η σχέση μεταξύ αλκοόλ και καρκίνου του παχέος εντέρου είναι περισσότερο ισχυρή για το ορθό σε σχέση με το κόλον (Corrao et al, 2004; Pedersen et al, 2003) και για τους άνδρες σε σύγκριση με τις γυναίκες (Cho et al, 2004; Otani et al, 2003). Πρέπει να αναφερθεί ότι πρόσφατα η μελέτη EPIC ανέφερε ότι ημερήσια κατανάλωση ≥ 1 μερίδα κρασιού βρέθηκε να σχετίζεται αντίστροφα με τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου (ΣΚ: 0,61, 95%ΔΕ 0,44, 0,94), χωρίς να βρεθούν συσχετίσεις για κάποιο από τα δύο φύλα ή για τα άλλα είδη αλκοολούχων ποτών (Park et al, 2009). Ως προς τον τύπο του αλκοόλ που συνήθως καταναλώνεται, η μύρα (Pedersen et al, 2003; Boffetta and Hashibe, 2003) έχει βρεθεί να σχετίζεται θετικά με τον καρκίνο του παχέος εντέρου σε κάποιες μελέτες (Pedersen et al, 2003; Moskal et al, 2006; Slattery et al, 2010) ενώ στην North Carolina Colon Cancer μελέτη, η μέτρια κατανάλωση μύρας σχετίστηκε αντίστροφα με τον καρκίνο αυτό (ΣΛ:0,69, 95%ΔΕ 0,56, 0,86) (Crockett et al, 2011). Τα αποτελέσματα για τα άλλα είδη αλκοόλ είναι αντικρουόμενα (Pedersen et al, 2003; Moskal et al, 2006; Slattery et al, 2010).

Σε μία μετα-ανάλυση 235 επιδημιολογικών μελετών με 117,471 περιπτώσεις καρκίνου (22 μελέτες and 11.296 περιπτώσεις καρκίνου του παχέος εντέρου) βρέθηκε ένας σχετικός κίνδυνος 1,38 για καρκίνους του κόλου και του ορθού για κατανάλωση 100 γραμμαρίων αλκοόλ ημερησίως (Bagnardi et al, 2001). Σε μια άλλη μετά-ανάλυση 8 μελετών κοορτής στη Βόρεια Αμερική και την Ευρώπη βρέθηκε αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του παχέος εντέρου για όσους καταναλώναν μεγάλες ποσότητες αλκοόλ (≥ 30 γραμμάρια ημερησίως, περίπου ≥ 2 ποτά ημερησίως) (Cho et al, 2004). Σε συμφωνία με τα προηγούμενα αποτελέσματα ήταν και αυτά μιας άλλης μετα-ανάλυσης 16 μελετών κοορτής, στην οποία βρέθηκε ότι η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ σχετιζόταν με αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο στο κόλον (ΣΚ=1,21; 95% ΔΕ 1,05, 1,39) και στο ορθό (ΣΚ=1,42; 95% ΔΕ 1,30, 1,55) (Corrao et al, 2004).

Μέχρι σήμερα, διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για την ερμηνεία των καρκινογόνων ιδιοτήτων του αλκοόλ χωρίς να είναι πλήρως κατανοητοί (Purohit et al, 2005). Ένας από αυτούς

είναι η μόλυνση των αλκοολούχων ποτών και κυρίως της μπύρας με την καρκινογόνο ουσία νιτροζαμίνη (Pedersen et al, 2003, Boffetta and Hashibe, 2003). Άλλος πιθανός μηχανισμός είναι ότι η μεγαλύτερη κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του παχέος εντέρου έμμεσα μέσω της καταστολής του ανοσοποιητικού συστήματος, της καθυστέρησης της επιδιόρθωσης του DNA, την ενεργοποίηση ηπατικών προ-καρκινογόνων (αναστέλλοντας την αποτοξίνωση των καρκινογόνων, συμπεριλαμβανομένου και της νιτροζαμίνης) με επαγωγή των ενζύμων του κυτοχρώματος P-450, ή αλλαγών στη σύσταση των χολικών αλάτων (Cho et al, 2004; Boffetta and Hashibe, 2003; Purohit et al, 2005). Η ακεταλδεΐδη, ένα προϊόν οξείδωσης του αλκοόλ και γνωστό καρκινογόνο στα ζώα, φαίνεται να εμπλέκεται στην καρκινογένεση του παχέος εντέρου δεδομένου ότι χαμηλή δραστηριότητα της δεϋδρογονάσης της αλδεΐδης στο βλεννογόνο του κόλον προκαλεί συσσώρευση ακεταλδεΐδης στο κόλον (Cho et al, 2004; Boffetta and Hashibe, 2003; Moskal et al, 2006; Purohit et al, 2005). Το αλκοόλ είναι ανταγωνιστής της ομάδας του μεταβολισμού του μεθυλίου και μπορεί να συνεισφέρει στην ανώμαλη μεθυλίωση του DNA, ένα πρώιμο στάδιο στην καρκινογένεση του κόλον (Cho et al, 2004; Boffetta and Hashibe, 2003; Purohit et al, 2005). Η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να οδηγήσει σε διατροφικές ελλείψεις, κυρίως φυλλικού οξέος, βιταμινών B2, B6 και B12 (Boffetta and Hashibe, 2003; Schernhammer et al, 2008; Eussen et al, 2010; Mason and Choi, 2005; Lima et al, 2007) με αποτέλεσμα περαιτέρω αλλαγές στη μεθυλίωση του DNA. Τόσο η χαμηλή πρόσληψη φυλλικού οξέος όσο και της βιταμίνης B6 σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για μεταλλάξεις στο p53 όσον αφορά τον καρκίνο στο κόλον (Schernhammer et al, 2008; Mason and Choi, 2005). Η βιταμίνη B6 μειώνει το οξειδωτικό στρες, επηρεάζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και την αγγειογένεση, και μαζί την βιταμίνη B2 δρουν ως συμπαραγόντες στο μεταβολισμό κυνουρενίνης που σχετίζεται με τη φλεγμονή (Eussen et al, 2010). Εντούτοις, τα άτομα με μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (1-2 ποτήρια κρασιού ημερησίως) συνήθως δεν έχουν χαμηλή διαιτητική πρόσληψη φυλλικού οξέος σε σύγκριση με αυτούς που καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες αλκοόλ (Mason and Choi, 2005). Αποτελέσματα της μελέτης «Αττική» έδειξαν ότι υπάρχει παραβολική σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και των επιπέδων ομοκυστεΐνης, η οποία έχει βρέθει να παίζει ρόλο στη διαδικασία της θρόμβωσης. Τα χαμηλότερα επίπεδα ομοκυστεΐνης βρέθηκαν για ημερήσια πρόσληψη αιθανόλης <12 γρ, και λαμβάνοντας υπόψη ότι η πλειοψηφία του ελληνικού πληθυσμού ανέφερε κατανάλωση κρασιού ως το σύννηθες αλκοολούχο ποτό ο παραπάνω προτεινόμενος μηχανισμός μπορεί να ισχύει και για την προστατευτική επίδραση των μικρών ποσοτήτων αιθανόλης στον καρκίνο του παχέος εντέρου (Pitsavos et al, 2004).

Διατροφικά πρότυπα και πρόληψη του καρκίνου

Συγκρίνοντας τις οδηγίες των World Cancer Research Fund και American Institute for Cancer Research του 1997 με αυτές του 2007 φαίνεται ότι πολλά τρόφιμα ή θρεπτικά συστατικά που παλαιότερα θεωρήθηκαν ότι παίζουν σημαντικό ρόλο (προστατευτικό ή επιβαρυντικό) στην επιδημιολογία του καρκίνου παρουσίασαν μείωση της σημαντικότητας αυτής του ρόλου τους στις μεταγενέστερες οδηγίες (Boyle et al, 2008). Σύμφωνα με Second Expert Report (WCRF and AICR, 2007) για την πρόληψη της εμφάνισης του καρκίνου αλλά και των υποτροπών της νόσου στους επιζήσαντες από τον καρκίνο, δεν προτείνεται η κατανάλωση μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών ή τροφίμων, αλλά ένα διατροφικό πρότυπο το οποίο χαρακτηρίζεται από υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών, προϊόντων ολικής άλεσης, οσπρίων, ξηρών καρπών και γαλακτοκομικών προϊόντων με χαμηλά λιπαρά, σε συνδυασμό με συστηματική φυσική δραστηριότητα. Είναι προφανές ότι το πρότυπο αυτό προσομοιάζει με αυτό της Μεσογειακής δίαιτας με τη διαφορά της σύστασης των γαλακτοκομικών προϊόντων (WCRF and AICR, 2007).

1.3.1 Η Μεσογειακή Δίαιτα

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως το ένα τρίτο του συνόλου των περιπτώσεων κακοήθειας πιθανόν να οφείλεται σε παράγοντες του τρόπου ζωής στους οποίους συμπεριλαμβάνεται και η φυσική δραστηριότητα (Williams and Hord, 2005). Τα πρώτα δεδομένα για την προστατευτική επίδραση του Μεσογειακού διατροφικού προτύπου στην υγεία έδωσε η μελέτη των Επτά Χωρών (Keys et al, 1986). Στην πραγματικότητα δεν υπάρχει μία αλλά πολλές Μεσογειακές Δίαιτες, οι οποίες αντικατοπτρίζουν το διατροφικό μοντέλο που συνήθως ακολουθούνταν από τους πληθυσμούς που κατοικούσαν σε περιοχές γύρω από τη Μεσόγειο στις αρχές της δεκαετίας του 1960, όπως είναι η Κρήτη, άλλες περιοχές της Ελλάδας, η Ισπανία και η Νότια Ιταλία, περιοχές όπου φυτρώνουν άφθονα ελαιόδεντρα (Simopoulos, 2001; Trichopoulou et al, 2000; Willet, 2006). Η παραδοσιακή Μεσογειακή δίαιτα χαρακτηρίζεται από την αφθονία φρούτων, λαχανικών, δημητριακών, πατατών, πουλερικών, οσπρίων, ξηρών καρπών, άπαχων ψαριών, γαλακτοκομικών προϊόντων, τις μικρές ποσότητες κόκκινου κρέατος, τη μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (1-2 ποτήρια την ημέρα, συνήθως μαζί με τα γεύματα), και την σχεδόν αποκλειστική χρήση ελαιολάδου ως ημερήσια πηγή λιπαρών (Simopoulos, 2001; Trichopoulou et al, 2000; Willet, 2006; Tyrovolas and Panagiotakos, 2010) (Εικόνα 6).

Αν και η λήψη γάλατος είναι μέτρια, η κατανάλωση άλλων γαλακτοκομικών προϊόντων, όπως είναι το τυρί και το γιαούρτι είναι υψηλή, με το τυρί να αποτελεί απαραίτητο συνοδευτικό της σαλάτας και των λαδερών φαγητών. Η δίαιτα αυτή χαρακτηρίζεται από χαμηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά οξέα ($\leq 7-8\%$ της ημερήσιας πρόσληψης ενέργειας) ενώ ταυτόχρονα η συνολική πρόσληψη λίπους ανέρχεται στο 40% της συνολικής πρόσληψης ενέργειας στην Ελλάδα και στο 30% στην Ιταλία (Simopoulos, 2001; Trichopoulou et al, 2000; Willet, 2006; Tyrovolas and Panagiotakos, 2010). Το πηλίκιο μονοακόρεστων προς κορεσμένων λιπαρών οξέων είναι μεγαλύτερο του 2 (Tyrovolas and Panagiotakos, 2010). Το ελαιόλαδο, μία πλούσια πηγή μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, είναι το κύριο συστατικό της Μεσογειακής δίαιτας. Το παρθένο ελαιόλαδο διατηρεί όλα τα λιποφιλικά συστατικά του καρπού, την α-τοκοφερόλη και τα φαινολικά σύμπλοκα που έχουν ισχυρές αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (Corona et al, 2009; Kontogianni et al, 2006). Οι φαινόλες έχουν την ικανότητα να επηρεάζουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, την εξέλιξη του κύκλου ζωής και την απόπτωση, ενώ το αραχιδονικό οξύ το μεταβολισμό των καρκινικών κυττάρων (Corona et al, 2009). Τα φρούτα, τα λαχανικά, τα όσπρια και οι καρποί αποτελούν καλές πηγές διαιτητικών ινών και φαίνεται να σχετίζονται με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων ειδών καρκίνου (Koushik et al, 2007; WCRF and AIRC, 2007).

Σύμφωνα με εκτιμήσεις, το 25% της επίπτωσης καρκίνου του παχέος εντέρου, σχεδόν το 15% της επίπτωσης καρκίνου του μαστού και το 10% της επίπτωσης καρκίνου προστάτη, παγκρέατος και ενδομητρίου θα μπορούσε να είχε προληφθεί στις αναπτυγμένες Δυτικές Χώρες μόνο από την υιοθέτηση της παραδοσιακής Μεσογειακής διαίτας (Trichoroulou et al, 2000).

Πρόσφατη μετά-ανάλυση προοπτικών μελετών κοορτής αποκάλυψε ότι η υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας μπορεί να μειώσει σε σημαντικό βαθμό το κίνδυνο συνολικής θνησιμότητας και νοσηρότητας ή και θνησιμότητας από καρκίνο (Sofi et al, 2008). Ειδικότερα, σε αυτή τη μετά-ανάλυση, η συγκεντρωτική ανάλυση 12 μελετών κοορτής έδειξε ότι αύξηση κατά 2 μονάδες της κλίμακας υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας ισοδυναμούσε με 6% μείωση της επίπτωσης ή της θνησιμότητας από νεοπλασματικές ασθένειες.



Εικόνα 6: Η πυραμίδα της Μεσογειακής διατροφής. Πηγή Archives of Hellenic Medicine 1999.

Σημαντικό περιορισμό σε όλες αυτές τις μελέτες που διερευνούν την υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας, αποτελεί η ετερογένεια αυτού του διατροφικού μοντέλου, αλλά και η ετερογένεια των διατροφικών δεικτών που χρησιμοποιήθηκαν. Οι πιο συχνά χρησιμοποιούμενοι διατροφικοί δείκτες είναι ο Mediterranean Diet Score (MDS), ο Mediterranean Diet Quality Index (MDQI), ο MDS+ψάρια, ο MedDietScore και οι διάφορες εκδόσεις του MDS. Αν και όλοι τους βασίζονται πάνω στην ίδια λογική, εντούτοις έχουν διαφορές ως προς τον αριθμό και τα τρόφιμα

που περιέχουν, αλλά και το εύρος τιμών της συνολικής βαθμολόγησης (Waijers et al, 2007; Fransen and Ocké, 2008; Kourlaba and Panagiotakos, 2009). Παρακάτω παρουσιάζονται συνοπτικά οι σημαντικότερες μελέτες που διερεύνησαν τη σχέση της Μεσογειακής δίαιτας με τον καρκίνο, τα κυριότερα χαρακτηριστικά και ευρήματα των οποίων παρατίθενται στο Πίνακες 1-4.

Η μελέτη των Επτά Χωρών

Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν άνδρες ηλικίας 40-59 ετών, οι οποίοι συλλέχθηκαν από το 1958 έως το 1964 από επτά χώρες (Ηνωμένες Πολιτείες, Ιταλία, Ιαπωνία, Ολλανδία, Ελλάδα, πρώην Γιουγκοσλαβία και Φιλανδία). Στην αρχή της μελέτης συλλέχθηκαν κοινωνικό-δημογραφικά, κλινικά, διατροφικά στοιχεία καθώς επίσης και πληροφορίες για τον τρόπο ζωής και την κατάσταση υγείας τους. Οι πληροφορίες σχετικά με τη διατροφή τους συλλέχθηκε σε μικρά τυχαία δείγματα (8-49 ανδρών) από καθένα κέντρο συμμετοχής, χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της καταγραφής (Keys et al, 1986). Μεταξύ των κέντρων της μελέτης βρέθηκαν μεγάλες διαφοροποιήσεις, έως και 10 φορές, στα ποσοστά θνησιμότητας στη 15ετία όταν έγινε εξομοίωση ως προς την ηλικία (Tyrovolas and Panagiotakos, 2010).

Οι οικολογικές συγκρίσεις αποκάλυψαν ότι οι χώρες που βρέχονταν από τη Μεσόγειο εμφάνιζαν τα μικρότερα ποσοστά συνολικής νοσηρότητας και θνησιμότητας από καρδιαγγειακά και καρκίνο (Jansen et al, 1999). Συστατικά στοιχεία της Μεσογειακής δίαιτας, όπως είναι τα τρόφιμα φυτικής προέλευσης (φρούτα, λαχανικά, ολικής άλεσης), η πρόσληψη διατητικών ινών, η βιταμίνη Β6 και η α-τοκοφερόλη βρέθηκαν να σχετίζονται αντίστροφα με τα ποσοστά θνησιμότητας από καρκίνο του παχέος εντέρου (Jansen et al, 1999). Πιο συγκεκριμένα, αύξηση της ημερήσιας κατανάλωσης διατητικών ινών κατά 10 γραμμάρια συσχετιζόταν με 33% μικρότερη θνησιμότητα στην 25ετία από τον καρκίνο αυτό. Η ίδια μελέτη έδειξε ότι ο καρκίνος του πνεύμονα σχετιζόταν θετικά με τη μέση κατανάλωση λίπους. Ειδικότερα, μια αύξηση της τάξης των 4,6 γραμμαρίων της ημερήσιας πρόσληψης κορεσμένων λιπαρών οξέων σχετιζόταν σε 10% υψηλότερο κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του πνεύμονα στην 25ετία (95% ΔΕ 1,04-1,17), χωρίς να ισχύει το ίδιο και για την πρόσληψη ακόρεστων λιπαρών οξέων (Mulder et al, 2000). Το εύρημα αυτό είναι εξαιρετικής σημασίας δεδομένης της περιεκτικότητας της Μεσογειακής δίαιτας σε κορεσμένα και ακόρεστα λιπαρά οξέα. Επιπρόσθετα, η υψηλή περιεκτικότητα της Μεσογειακής δίαιτας σε λαχανικά, φρέσκα φρούτα, δημητριακά και ελαιόλαδο εξασφαλίζει υψηλή πρόσληψη β-καροτίνιου, βιταμινών C και E, πολυφαινολών καθώς και άλλων σημαντικών μετάλλων (Mulder et al, 2000).

Στην υπό- μελέτη των Επτά Χωρών στην περιοχή της Κέρκυρας, μετά από προοπτική παρακολούθηση 40ετίας πέθανε το 87,1% (461 θάνατοι στους 529 συμμετέχοντες). Δεύτερη αιτία

θανάτου αναδείχθηκε ο καρκίνος (118 θάνατοι, 25,6%), 30 εκ των οποίων ήταν κακοήθειες τραχείας και πνεύμονα. Η ηλικία και το κάπνισμα αύξαναν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, ενώ οι μέτριες συγκεντρώσεις χοληστερόλης ορού, με τιμές μεταξύ 183-218 mg/dl και ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος είχαν προστατευτική επίδραση στην θνησιμότητα κατά την 40ετή παρακολούθηση (Panagiotakos et al, 2005). Μειονέκτημα της μελέτης αυτής αποτελεί το γεγονός ότι αν και η Μεσογειακή διαίτα βρέθηκε να έχει προστατευτική επίδραση στην θνησιμότητα από καρκίνο, εντούτοις δεν χρησιμοποιήθηκε κάποιος δείκτης αποτίμησης της Μεσογειακής διαίτας, οπότε και δεν είναι δυνατή η άμεση συσχέτισή της μέσω κάποιας κλίμακας με την επίπτωση, τη νοσηρότητα ή τη θνησιμότητα από καρκίνο.

Η μελέτη HALE (Health Ageing: a longitudinal study in Europe)

Το δείγμα της μελέτης αυτής (1507 άνδρες και 832 γυναίκες, ηλικίας 70-90 ετών από 11 Ευρωπαϊκές χώρες) προερχόταν από αυτό των μελετών της SENECA (Survey in Europe on Nutrition and the Elderly: a Concerned Action) και της FINE (Finland, Italy, the Netherlands, Elderly). Οι Knoops και συνεργάτες διερεύνησαν την επίδραση μεμονωμένων και σύνθετων διατροφικών προτύπων και παραγόντων του τρόπου ζωής (κατανάλωση αλκοόλ, καπνιστικές συνήθειες και κατάσταση φυσικής δραστηριότητας) με τη 10ετή θνησιμότητα συνολικά, από στεφανιαία νόσο, καρδιαγγειακά και καρκίνο (Sofi et al, 2008; Knoops et al, 2004).

Για τον προσδιορισμό της συσχέτισης των διατροφικών παραγόντων και του τρόπου ζωής με τη θνησιμότητα, χρησιμοποιήθηκε ένας τροποποιημένος δείκτης Μεσογειακής διαίτας αποτελούμενος από 8 συνιστώσες (πηλίκιο μονοακόρεστων προς κορεσμένα λιπαρά οξέα, όσπρια-ξηροί καρποί-σπόροι, φρούτα, λαχανικά-πατάτες, κρέας και προϊόντα του, γαλακτοκομικά προϊόντα και ψάρι) (Trichopoulou et al, 2003). Από τα σημαντικότερα ευρήματα ήταν το γεγονός ότι μετά από 10ετή παρακολούθηση το 60% όλων των θανάτων (συγκεκριμένα το 64% των θανάτων από στεφανιαία νόσο, το 60% αυτών από καρκίνο και το 61% από καρδιαγγειακά) συσχετιζόταν με έλλειψη υιοθέτησης του προτύπου μειωμένου κινδύνου. Το πρότυπο αυτό χαρακτηριζόταν από: υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας, μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, συστηματική φυσική δραστηριότητα και αποχή από το κάπνισμα. Αναλυτικότερα για τους θανάτους από καρκίνο η Μεσογειακή διαίτας δεν βρέθηκε να συσχετίζεται στατιστικά σημαντικά ($\Sigma\Lambda=0,90$, 95% ΔΕ 0,70, 1,12), όπως άλλοι παράγοντες, όπως η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ ($\Sigma\Lambda=0,73$, 95% ΔΕ 0,54, 0,98), η συστηματική φυσική δραστηριότητα ($\Sigma\Lambda=0,64$, 95% ΔΕ 0,48, 0,84) και η αποχή από τις καπνιστικές συνήθειες ($\Sigma\Lambda=0,47$, 95% ΔΕ 0,36, 0,62) (Knoops et al, 2004).

Η μελέτη Lyon Diet Heart

Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη μελέτη 605 ασθενών με στεφανιαία νόσο οι οποίοι ακολούθησαν για χρονικό διάστημα τεσσάρων ετών είτε τη Μεσογειακή διαίτα (ομάδα παρέμβασης) ή μια διαίτα (ομάδα ελέγχου) παρόμοια με την step 1 διαίτα της Αμερικανικής Καρδιολογικής Εταιρείας (χαρακτηριζόμενη από πρόσληψη λίπους στο 30% της συνολικής ενέργειας, 10% κορεσμένα, 10% μονοακόρεστα και 10% πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, και πρόσληψη χοληστερόλης μικρότερη των 300mg ημερησίως). Το σημαντικό εύρημα της μελέτης αυτής ήταν ότι η ομάδα παρέμβασης παρουσίασε μείωση κατά 61% της επίπτωσης του καρκίνου ($p=0,05$) και υψηλότερη πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, δημητριακών, ολεϊκού, ω -3 λιπαρών οξέων, βιταμίνης C και E. Επιπλέον, η ομάδα αυτή εμφάνισε μειωμένη πρόσληψη χοληστερόλης, κορεσμένων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Συγκριτικά οι δύο ομάδες, η ομάδα ελέγχου και η ομάδα παρέμβασης εμφάνισαν αντίστοιχα, 4 και 1 καρκίνο του πεπτικού, 4 και 1 καρκίνο του ουροποιητικού, 3 και 0 καρκίνους του φάρυγγα, και 2 και 4 καρκίνους του πνεύμονα. Αυτά τα αποτελέσματα σχετίστηκαν με την υψηλή κατανάλωση φρέσκων φρούτων και λαχανικών που παρέχουν μεγάλες ποσότητες φυσικών αντιοξειδωτικών τα οποία με τη σειρά τους προστατεύουν από την καρκινογένεση, αλλά και από την υψηλή περιεκτικότητα της Μεσογειακής διαίτας σε ω -3 λιπαρά οξέα (De Lorgeril et al, 1998).

Η Σουηδική μελέτη κοορτής (Sweden cohort study)

Στην μελέτη αυτή συμμετείχαν 42237 γυναίκες, ηλικίας 30-49 ετών, οι οποίες συλλέχθηκαν το 1991-2 και παρακολούθηθηκαν για περίπου 12 έτη. Η υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας αποτιμήθηκε με τη χρήση διατροφικού δείκτη αποτελούμενου από 10 συνιστώσες. Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ της Μεσογειακής διαίτας και της θνησιμότητας από καρκίνο σε γυναίκες ηλικίας μικρότερης των 40 ετών κατά την έναρξη της έρευνας, δεδομένου ότι σε πολύ μικρές ηλικίες η θνησιμότητα από καρκίνο οφείλονται κυρίως σε γενετικούς παράγοντες. Αντίθετα, για τις γυναίκες ηλικίας 40-49 ετών στην έναρξη της μελέτης, βρέθηκε ότι αύξηση κατά 2 μονάδες στο σκορ της Μεσογειακής διαίτας συσχετιζόταν αντίστροφα με τη συνολική θνησιμότητα (13%, 95% ΔΕ 1%-23%, $P\sim 0,05$), αλλά όχι στατιστικά σημαντικά με τη θνησιμότητα λόγω καρκίνου (16%, 95%ΔΕ 1%-29%, $P\sim 0,06$) . Αν και δεν βρέθηκαν συγκεκριμένες συσχετίσεις μεταξύ της θνησιμότητας από καρκίνο και των ηλικιακών ομάδων, εντούτοις, η υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας θα μπορούσε να είναι ευεργετική και σε μη Μεσογειακούς πληθυσμούς, ακόμη και σε γυναίκες ηλικίας 40-49 ετών (Lagiou et al, 2006).

Η Ευρωπαϊκή μελέτη για τον κίνδυνο επανεμφάνισης αδενωμάτων στο παχύ έντερο (European trial for the risk of colorectal adenoma recurrence)

Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 277 άνδρες και 165 γυναίκες χωρίς ιστορικό αδενωμάτων πριν την υποβολή τους σε κολonosκόπηση. Το κρίσιμο χρονικό διάστημα ήταν η επανεμφάνιση αδενωμάτων στην τριετία (92 ασθενείς, 65 άνδρες και 27 γυναίκες). Η αναγνώριση των διατροφικών προτύπων έγινε με την ανάλυση της κατανάλωσης 50 ομάδων τροφίμων. Τρία διατροφικά πρότυπα, αυτό της Μεσογειακής διαίτας, της κατανάλωσης γλυκών και σνακ και αυτό με υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά και πρωτεΐνες ερμήνευσαν τη διαφοροποίηση σε ποσοστό 21,3% και 21,9% στους άνδρες και τις γυναίκες, αντίστοιχα. Καμία συσχέτιση ανάμεσα στο δυτικού τύπου διατροφή και την επανεμφάνιση αδενωμάτων δεν βρέθηκε στις γυναίκες, ενώ το Μεσογειακό διατροφικό πρότυπο βρέθηκε να δρα προστατευτικά (Cottet et al, 2005).

Η Ευρωπαϊκή προοπτική μελέτη για τον καρκίνο και τη διατροφή (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study, EPIC)

Πρόκειται για μία Ευρωπαϊκή πολυκεντρική προοπτική μελέτη που συντονίζεται από το IARC (International agency for Research on cancer) και μελετά το ρόλο βιολογικών, διατροφικών και περιβαλλοντικών παραγόντων στον καρκίνο και άλλα χρόνια νοσήματα. Η πρώτη μελέτη που δημοσιεύτηκε για τη συσχέτιση της ΜΔ με τον καρκίνο ήταν από τους Τριχοπούλου και συν (Trichopoulou et al, 2003). Σε 22043 ενήλικες με μέση διάρκεια παρακολούθησης 44 μηνών, αύξηση κατά 2 μονάδες του Mediterranean diet score βρέθηκε να συσχετίζεται αντίστροφα με τη συνολική θνησιμότητα και τη θνησιμότητα λόγω καρκίνου, με ΣΛ 0,75(95%ΔΕ, 0,64, 0,87) και 0,76 (95% ΔΕ, 0,59, 0,98) αντίστροφα. Η συσχέτιση αυτή βρέθηκε να ισχύει για ενήλικες μεγαλύτερους των 55 ετών, ανεξάρτητα από το φύλο, τις καπνιστικές συνήθειες, το επίπεδο μόρφωσης, το δείκτη μάζας σώματος, το πηλίκο περιφέρεια μέσης / περιφέρεια ισχίων και τη φυσική κατάσταση, και επιπλέον δεν υπήρχε αλληλεπίδραση των ανωτέρω μεταβλητών. Στην ίδια μελέτη μετέπειτα αναλύσεις μετά από 7,9 έτη παρακολούθησης βρέθηκαν 851 ιατρικά επιβεβαιωμένες περιπτώσεις καρκίνου (421 άνδρες, 430 γυναίκες). Ομοίως αύξηση κατά 2 μονάδες του Mediterranean diet score οδηγούσε σε 12% μείωση της επίπτωσης του καρκίνου (95% ΔΕ 0,80, 0,95) με τη συσχέτιση να εξαρτάται από την έκθεση και να είναι ισχυρότερη στις γυναίκες (Benetou et al, 2008).

Μετά από 8,9 έτη παρακολούθησης και στις 10 Ευρωπαϊκές χώρες της μελέτης, από τους 485044 συμμετέχοντες ηλικίας 35-70 ετών, καταγράφηκαν 449 διαγνωσμένες περιπτώσεις

αδενοκαρκινώματος του στομάχου. Για την αποτίμηση της Μεσογειακής διαίτας χρησιμοποιήθηκαν ένας σχετικός δείκτης Μεσογειακής διαίτας (rMED) αποτελούμενος από 9 συνιστώσες με 18 μονάδες, και βρέθηκε ότι συγκρίνοντας την υψηλού με τη χαμηλού βαθμού υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής υπάρχει στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου και στα δύο φύλα ($\Sigma\Lambda=0,67$, 95%ΔΕ 0,47, 0,94). Συγκεκριμένα, αύξηση κατά 1 μονάδα του σχετιζόταν με 5% μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του στομάχου (95%ΔΕ 0,91, 0,99) (Buckland et al, 2010). Στη Γαλλική μελέτη της E3N-EPIC, μελετήθηκαν διάφορα πρότυπα ως προς τη συσχέτισή τους με τον καρκίνο του μαστού και κυρίως με τον τύπο θετικών οιστρογονικών / αρνητικών προγεστερονικών υποδοχέων στους όγκους. Το «υγιεινό/ Μεσογειακό» πρότυπο βρέθηκε να σχετίζεται αρνητικά με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού με $\Sigma\Lambda=0,86$ (95% ΔΕ 0,75, 0,95) (Cottet et al, 2009). Στο σύνολο της μελέτης EPIC, επιμέρους αναλύσεις των συστατικών της Μεσογειακής διαίτας, έδειξαν ότι η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών συσχετίζεται αντίστροφα με το συνολικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου (Boffetta et al, 2010). Η συσχέτιση ανάμεσα στα λαχανικά και τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου ίσχυε μόνο για τις γυναίκες, ενώ οι συσχετίσεις ήταν παρόμοιες για τα φρούτα και τα λαχανικά μαζί.

Μεσογειακή διαίτα και κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου σε Ιταλικές μελέτες

Τρεις μελέτες ασθενών – μαρτύρων διεξήχθησαν στην Ιταλία μεταξύ 1992 και 2000 με σκοπό τη διερεύνηση της υπόθεσης αν η Μεσογειακή διαίτα και άλλοι δείκτες έχουν προστατευτικό ρόλο στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (Bosetti et al, 2003). Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν 1362 ασθενείς, 598 με καρκίνο στοματικής κοιλότητας και φάρυγγα (Franceschi et al, 1999), 304 με πλακώδες καρκίνωμα του οισοφάγου (Bosetti et al, 2000), 460 με καρκίνο του λάρυγγα (Bosetti et al, 2002) και 3322 άλλοι ενδονοσοκομειακοί ασθενείς ως μάρτυρες. Χρησιμοποιήθηκε μία κλίμακα 8 μονάδων. Μετά από πολυπαραγοντικές εξομοιώσεις, συμπεριλαμβανομένου και της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης, βρέθηκε στατιστικά σημαντική μείωση του συνολικού κινδύνου εμφάνισης καρκίνου όσο αυξανόταν το σκορ της Μεσογειακής διαίτας. Για καθένα από τους διαφορετικούς τύπους καρκίνου, λαμβάνοντας υπόψη όλους τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου, οι σχετικοί λόγοι που προέκυψαν από τη σύγκριση ατόμων με 6 ή περισσότερα χαρακτηριστικά της Μεσογειακής διαίτας με αυτά με λιγότερα από 3, ευνοούσαν την υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας, και πιο συγκεκριμένα ήταν 0,40 (95%ΔΕ 0,26, 0,62) για τους καρκίνους στοματικής κοιλότητας και φάρυγγα, 0,26 (95%ΔΕ 0,13, 0,51) για καρκίνο του οισοφάγου και 0,23 (95%ΔΕ 0,13, 0,40) για καρκίνο του λάρυγγα (Bosetti et al, 2003; Franceschi et al, 1999; Bosetti et al, 2000; Bosetti et al, 2002). Στους προτεινόμενους μηχανισμούς για την

ερμηνεία της προστατευτικής επίδρασης οι συγγραφείς περιλαμβάνουν την υψηλή πρόσληψη μικροθρεπτικών συστατικών με αντιοξειδωτικές και αντικαρκινικές ιδιότητες, καθώς επίσης και του ελαϊκού οξέος (Bosetti et al, 2003).

Την προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής διαίτας στην Ιταλία έδειξαν και οικολογικές συγκρίσεις στις οποίες βρέθηκε η προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής διαίτας στη θνησιμότητα από καρκίνο (de Lorenzo et al, 1999) αλλά και αυτή των διαφόρων συστατικών της Μεσογειακής διαίτας στον καρκίνο του πνεύμονα (Fortes et al, 2003) και του μελανώματος (Fortes et al, 2008), χωρίς όμως να χρησιμοποιηθεί κάποιος συγκεκριμένος διατροφικός δείκτης.

H Nurses' Health study cohort και η Health Professionals follow-up study

Χρησιμοποιώντας στοιχεία από δείγμα 71058 γυναικών που παρακολουθήθηκαν για 18 χρόνια, οι ερευνητές εξέτασαν τη συσχέτιση διαφόρων διατροφικών δεικτών και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Οι δείκτες που χρησιμοποιήθηκαν ήταν ο HEI, ο Alternative Healthy Eating Index (AHEI), ο DQI-R, ο Recommended Food Score (RFS), και ο alternate Mediterranean Diet Score (aMED). Για τον υπολογισμό όλων των διατροφικών δεικτών χρησιμοποιήθηκε πληροφορία που συλλέχθηκε με τη χρήση ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων 5 φορές στο διάστημα 1984-1998 και εξήχθησαν οι σχετικοί λόγοι μετά από εξομοίωση για γνωστούς παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Στο χρονικό διάστημα 1984-2002, διαγνώστηκαν 3580 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού, εκ των οποίων 2367 είχαν θετικούς οιστρογονικούς υποδοχείς (ER+) και 575 αρνητικούς οιστρογονικούς υποδοχείς (ER-). Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε ανάμεσα στους διατροφικούς δείκτες και το συνολικό ή τον ER+ καρκίνο του μαστού. Εντούτοις, για τον ER- καρκίνο του μαστού, ο ΣΛ σύγκρισης των υψηλότερων /χαμηλότερων τεταρτημορίων του aMED ήταν 0,79 (95%ΔΕ 0,60, 1,03, P for trend = 0,03). Αυτές οι παρατηρήσεις φαίνεται να είναι το αποτέλεσμα του ΣΛ σύγκρισης των ανωτέρω και των κατωτέρω τεταρτημορίων του ηλικιακού κατανάλωσης μονοακόρεστων /κορεσμένων, οποίος βρέθηκε 0,79 (95%ΔΕ 0,63, 0,99, P for trend = 0,04) (Fung et al, 2006).

Και από τις δύο μελέτες, από ένα δείγμα 87256 γυναικών (ηλικίας 30-55 ετών) και 45490 ανδρών (ηλικίας 40-75 ετών) που παρακολουθήθηκαν για σχεδόν 26 έτη, υπολογίστηκαν οι δείκτες aMed και DASH. Για τον υπολογισμό των δεικτών αυτών χρησιμοποιήθηκαν οι διατροφικές πληροφορίες που είχαν συλλεχθεί 7 φορές κατά τη διάρκεια της παρακολούθησής τους. Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε όσον αφορά τον aMed και τον καρκίνο του παχέος εντέρου, ενώ αντίθετα υιοθέτηση της διαίτας DASH βρέθηκε να σχετίζεται με μικρότερες πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου (Fung et al, 2010).

The Minnesota Breast Cancer Family study

Η Μεσογειακή διαίτα έχει μελετηθεί για τη συσχέτιση της και με τις προκαρκινικές αλλοιώσεις. Δείγμα 1286 γυναικών από την ανωτέρω μελέτη, χρησιμοποιήθηκε για τη διερεύνηση της πιθανής συσχέτισης μεταξύ Μεσογειακής διαίτας και πυκνότητας μαστικού αδένου, ο οποίος αποτελεί παράγοντα κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Όλες οι συμμετέχουσες συμπλήρωσαν ερωτηματολόγιο διατροφής και υποβλήθηκαν σε μαστογραφία. Από τη μελέτη δεν προέκυψε καθαρή συσχέτιση σε πολυπαραγοντική ανάλυση της υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας με το ποσοστό της πυκνότητας, παρά μόνο για τις τρέχουσες καπνίστριες, όπου βρέθηκε στατιστικά σημαντική αντίστροφη συσχέτιση της Μεσογειακής διαίτας με το ποσοστό της πυκνότητας του μαστικού αδένου ($\beta=-1,68$, $p=0,002$). Η σχέση αυτή αποτελεί ένδειξη της πιθανής προστατευτικής επίδρασης των υγιεινών προτύπων διατροφής απέναντι στις βλαβερές επιπτώσεις του καπνίσματος (Tseng et al, 2008).

The Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian (PLCO) Cancer screening trial

Πρόκειται για μία τυχαιοποιημένη μελέτη πρόληψης, διάρκειας 14 ετών, η οποία σχεδιάστηκε με σκοπό την αποτελεσματική πρόληψη της έγκαιρης εντόπισης και αναγνώρισης των αιτιολογικών παραγόντων των ανωτέρω μορφών καρκίνου (προστάτη, πνεύμονα, παχέος εντέρου και ωοθηκών). Στη μελέτη συμμετείχαν άνδρες και γυναίκες, ηλικίας 55-74 ετών, οι οποίοι συλλέχθηκαν κατά το χρονικό διάστημα 1993-2000 από δέκα ερευνητικά κέντρα των Η.Π.Α. Στις αναλύσεις που διεξήχθησαν εξετάστηκε η υπόθεση αν η υιοθέτηση στις διατροφικές συστάσεις του USDA, της DASH ή στο μεσογειακό διατροφικό πρότυπο σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης αδενώματος στο ανιόν παχύ έντερο σε 3592 περιπτώσεις και 33971 μάρτυρες. Οι άνδρες που υιοθετούσαν τη Μεσογειακή διαίτα (σκορ \geq 6 συγκρινόμενο με αυτό \leq 2) εμφάνιζαν σχετικό κίνδυνο 0,79 (95%ΔΕ 0,68, 0,92), συγκρίσιμο αποτέλεσμα με αυτό των άλλων δύο διατροφικών συστάσεων. Επιπλέον, έλεγχοι έδειξαν ότι αυτοί που ευεργετούνταν περισσότερο από τη Μεσογειακή διαίτα ήταν οι άνδρες, πρώην καπνιστές, υπέρβαροι και παχύσαρκοι. Αντίθετα με όλα αυτά, στις γυναίκες που υιοθετούσαν τη Μεσογειακή διαίτα δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση με την εμφάνιση αδενωμάτων του ανιόντος σε καμία υποομάδα βασιζόμενοι στις καπνιστικές συνήθειες ή το σωματικό βάρος (Dixon et al, 2007).

H NIH-AARP Diet and Health μελέτη (National Institutes of Health-AARP Diet and Health Study)

Οι ερευνητές της μελέτης αυτής ανέλυσαν δεδομένα 492382 συμμετεχόντων (59.6% άνδρες) και σύγκριναν πώς τέσσερις διατροφικοί δείκτες (HEI-2005, AHEI, MED Score, RFS) σχετίζονται με την επίπτωση του καρκίνου του κολοορθικού και τη θνησιμότητα από τον καρκίνο συνολικά (Reedy et al, 2008). Το σκορ κάθε διατροφικού δείκτη υπολογίστηκε με τη χρήση του MyPyramid Equivalents Database από τα στοιχεία ενός ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων 124 ερωτήσεων που συμπληρώσαν όλοι οι συμμετέχοντες στην αρχή της μελέτης (1995-1996). Επιπλέον, στις μεταβλητές περιελήφθησαν η ενέργεια, διάφορα θρεπτικά συστατικά, πολυβιταμινούχα σκευάσματα και η κατανάλωση αλκοόλ. Κατά την 5ετή διάρκεια παρακολούθησης, καταγράφηκαν 5985 θάνατοι από καρκίνο (Mitrou et al, 2007) και 3110 περιπτώσεις κολοορθικού καρκίνου (Reedy et al, 2008). Η Μεσογειακή διαίτα βρέθηκε να συσχετίζεται με μειωμένη συνολική καρκινική θνησιμότητα και επίπτωση του κολοορθικού καρκίνου. Και οι τέσσερις διατροφικοί δείκτες να και έχουν κατασκευαστεί με διαφορετικό τρόπο, φάνηκε να έχουν παρόμοια προστατευτική επίδραση στην εμφάνιση κολοορθικού καρκίνου στους άνδρες (συγκρίσεις των υψηλότερων με τα χαμηλότερα σκορ): HEI-2005 (ΣΛ=0,72, 95%ΔΕ 0,62, 0,83), AHEI (ΣΛ=0,70, 95%ΔΕ 0,61, 0,81), MED Score (ΣΛ=0,72, 95%ΔΕ 0,63, 0,83) και RFS (ΣΛ=0,75, 95%ΔΕ 0,65, 0,87). Στις γυναίκες στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου βρέθηκε μόνο με το HEI-2005 (ΣΛ=0,80, 95%ΔΕ 0,64, 0,98), ενώ από την πολυπαραγοντική ανάλυση του υψηλού προς του χαμηλού βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας ο αντίστοιχος σχετικός λόγος ήταν 0,89 (95%ΔΕ 0,72, 1,11). Από τα συστατικά της Μεσογειακής διαίτας, η πρόσληψη προϊόντων ολικής άλεσης συσχετιζόταν με μείωση του κινδύνου εμφάνισης κολοορθικού καρκίνου (Reedy et al, 2008). Η κατανάλωση φρούτων δεν εμφάνισε καμία συσχέτιση το συνολικό κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου τόσο στους άνδρες όσο και στις γυναίκες. Από λεπτομερή ανάλυση των διαιτητικών ινών, η συνολική κατανάλωση τους δεν βρέθηκε να επηρεάζει την εμφάνιση αυτής της μορφής καρκίνου, με μοναδική εξαίρεση τις διαιτητικές ίνες από δημητριακά και προϊόντα ολικής άλεσης τα οποία βρέθηκαν να σχετίζονται αντίστροφα, με την τελευταία συσχέτιση να είναι ισχυρότερη για τον καρκίνο του ορθού σε σύγκριση με τον καρκίνο του κόλου (Schatzkin et al, 2007). Αντίθετα με τα φρούτα, η κατανάλωση πράσινων φυλλωδών λαχανικών σχετιζόταν με μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου παχέος εντέρου στους άνδρες (Park et al, 2007). Από την άλλη πλευρά, διατροφικά πρότυπα χαρακτηριζόμενα από μειωμένη κατανάλωση κρέατος και πατάτας, με ταυτόχρονη υψηλή κατανάλωση φρούτων, λαχανικών και τροφίμων με χαμηλά λιπαρά βρέθηκαν να έχουν προστατευτική επίδραση (Flood et al, 2008).

Όταν διερευνήθηκε η συνολική θνησιμότητα και αυτή από τον καρκίνο, η Μεσογειακή διαίτα βρέθηκε να έχει προστατευτική επίδραση και σε μη Μεσογειακούς πληθυσμούς, όπου υψηλού βαθμού υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας βρέθηκε να σχετίζεται με μείωση κατά 21% της συνολικής θνησιμότητας (95%ΔΕ 0,76, 0,83) και 17% της θνησιμότητας από καρκίνο (95%ΔΕ 0,76, 0,91) (Mitrou et al, 2007).

H San Francisco Bay Area μελέτη

Πρόκειται για μελέτη ασθενών μαρτύρων για τον καρκίνο του ενδομητρίου, η οποία διεξήχθη από 1996 έως το 1999 και στην οποία συμμετείχαν λευκές, Αφρο-Αμερικάνες και Λατίνες γυναίκες ηλικίας 35-79 ετών. Η αναγνώριση των διατροφικών προτύπων έγινε με ανάλυση κύριων συνιστωσών, εξαγωγή σκορ ανάλογα με το βαθμό υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας, στην οποία τα φρούτα και λαχανικά και το διατροφικό λίπος αποτελούσαν μία κατηγορία. Καμία συσχέτιση του βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας με τον καρκίνο του ενδομητρίου δεν βρέθηκε (Dalvi et al, 2007).

Μεσογειακή διαίτα σε γαλλο-καναδικές οικογένειες

Πέρα από το ρόλο της Μεσογειακής διαίτας στο είδος των οιστρογονικών και προγεστερογονικών υποδοχέων στον καρκίνο του μαστού έχει μελετηθεί και η σχέση της με τις μεταλλάξεις των γονιδίων BRCA. Σε μία μελέτη ασθενών μαρτύρων, τμήμα προοπτικής μελέτης 80 γαλλο-καναδικών οικογενειών, στην οποία συμμετείχαν 89 φορείς των BRCA γονιδίων με καρκίνο του μαστού, 48 φορείς χωρίς τη νόσο και 48 υγιείς μη φορείς, μελετήθηκε η επίδραση των ακόλουθων διατροφικών δεικτών: AHEI, DQI-R, aMED και ο CHEI (Canadian Healthy Eating Index). Η Μεσογειακή διαίτα δεν βρέθηκε να έχει καμία σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε φορείς των BRCA. Αντίθετα τόσο ο DQI-R και ο CHEI βρέθηκαν να δρουν προστατευτικά (Nkondjock and Ghadirian, 2007).

H Los Angeles County μελέτη

Στην μελέτη αυτή που αφορά τον καρκίνο του μαστού συμμετείχαν 1248 γυναίκες (Ασιατο-αμερικάνες, κυρίως Κινέζες, Γιαπωνέζες και Φιλιπινέζες ηλικίας 25-74 ετών) με τη νόσο και 1148 μάρτυρες, εξομοιωμένοι ως προς την ηλικία, την εθνικότητα και τη γειτνίαση. Μετά από εξομοίωση του δείγματος για όλους τους γνωστούς παράγοντες κινδύνου βρέθηκε ότι η υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας σχετιζόταν αντίστροφα με τον κίνδυνο ($\Sigma\Lambda=0,65$, 95%ΔΕ 0,44, 0,95) στις γυναίκες με τα υψηλότερα (≥ 8) σε σύγκριση με αυτές με τα χαμηλότερα σκορ (0-3, P for

trend=0,009) (Wu et al, 2009). Αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού βρέθηκε και από άλλα διατροφικά πρότυπα όπως το δυτικό πρότυπο υψηλής κατανάλωσης κρέατος και αμυλούχων, το εθνικό πρότυπο υψηλής κατανάλωσης κρέατος/αμυλούχων και μειωμένης κατανάλωσης λαχανικών και σόγιας.

H Four-Corners Breast Cancer μελέτη

Σε αυτή τη μελέτη ασθενών – μαρτύρων εξετάστηκαν οι συσχετίσεις πέντε διατροφικών προτύπων [δυτικού (western), συνετού (prudent), Μεξικανικού (native Mexican), μεσογειακού (Mediterranean) και αδυνατίσματος (dieter)] με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε Ισπανόφωνες (757 ασθενείς, 876 μάρτυρες) και μη Ισπανόφωνες λευκές γυναίκες (1524 ασθενείς, 1598 μάρτυρες). Από την πολυπαραγοντική ανάλυση προέκυψε ότι το Μεξικανικό (ΣΛ για το υψηλότερο προς το χαμηλότερο τεταρτημόριο 0,68, 95%ΔΕ 0,55, 0,85, P for trend <0,01) και το Μεσογειακό (ΣΛ=0,76, 95%ΔΕ 0,63, 0,92, P for trend <0,01) διατροφικό πρότυπο σχετίζονταν με μικρότερο κίνδυνο, ενώ το δυτικό (ΣΛ=1,32, 95%ΔΕ 1,04, 1,68, P for trend <0,01) και το συνετό (ΣΛ=1,42, 95%ΔΕ 1,14, 1,77, P for trend <0,01) διατροφικά μοντέλα με υψηλότερο κίνδυνο. Η συσχέτιση της Μεσογειακής δίαιτας ήταν περισσότερο ισχυρή σε μετεμμηνοπαυσιακές Ισπανόφωνες γυναίκες με τη μεγαλύτερη υιοθέτηση της ΜΔ (ΣΛ=0,58, 95%ΔΕ 0,37, 0,90, P for trend < 0,01) (Murtaugh et al, 2008).

H μελέτη ARCAGE

Πρόκειται για πολυκεντρική μελέτη ασθενών - μαρτύρων για τη διερεύνηση των καρκίνων του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Στο ελληνικό τμήμα της μελέτης, στο χρονικό διάστημα 2002-2005 συμπεριλήφθησαν 239 ασθενείς (109 με καρκίνο στοματικής κοιλότητας ή φάρυγγα, 108 με καρκίνο του λάρυγγα και 22 με καρκίνο του οισοφάγου) και 194 υγιείς. Από τον υπολογισμό του MDS βρέθηκε ότι όσο υψηλότερο ήταν το σκορ (καλύτερη υιοθέτηση της Μεσογειακής δίαιτας) τόσο μικρότερες ήταν οι πιθανότητες να έχει κάποιος καρκίνο του ανώτερου αναπνευστικού. Συγκεκριμένα, αύξηση του σκορ κατά δύο μονάδες οδηγούσε σε μείωση των πιθανοτήτων κατά 30% (Samoli et al, 2010).

Πίνακας 1. Συνοπτική παρουσίαση των προοπτικών μελετών αξιολόγησης του ρόλου της Μεσογειακής διαίτας στην επιδημιολογία του καρκίνου

Μελέτη	Χώρα	Έτος	N	Εύρος ηλικιών	Κύρια ευρήματα
Seven Countries study (Jansen et al, 1999; Panagiotakos et al, 2005)	Η.Π.Α., Ιταλία, Ιαπωνία, Κάτω Χώρες, Ελλάδα, Πρώην Γιουγκοσλαβία, Φιλανδία	1958-1964	12763 100% άνδρες	40-59	Αύξηση της ημερήσια κατανάλωσης διαιτητικών ινών συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο θνησιμότητας από κολορθικό καρκίνο στην 25ετία, ενώ αύξηση της ημερήσιας κατανάλωσης κορεσμένων λιπών συσχετίστηκε με υψηλότερο κίνδυνο θνησιμότητας από καρκίνο του πνεύμονα στην 25ετία.
HALE study (Knoops et al, 2004)	Ευρώπη	1988-2000	2339 64,4% άνδρες	70-90	Η ΜΔ σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο νοσηρότητας από καρκίνο.
Sweden cohort study (Lagiou et al, 2006)	Σουηδία	1991-2	42237 0% άνδρες	30-49	Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε μεταξύ ΜΔ και θνησιμότητας από καρκίνο σε γυναίκες ηλικίας <40 ετών. Σημαντική μείωση της θνησιμότητας από καρκίνο βρέθηκε στις γυναίκες ηλικίας 40-49 ετών.
European trial for the risk of colorectal adenoma recurrence (Cottet et al, 2005)	Ευρώπη	1991-1994	442 62,7% άνδρες	35-75	Η ΜΔ μείωσε την επανεμφάνιση αδενωμάτων.
EPIC study (Trichopoulou et al, 2002; Benetou et al, 2008; Buckland et al, 2010; Cottev et al, 2005)	Ευρώπη	1992-2000	519978 27,8% άνδρες	20+	Η υιοθέτηση της ΜΔ σχετίστηκε με μειωμένη θνησιμότητα και νοσηρότητα από καρκίνο στην ελληνική μελέτη της EPIC. Στο σύνολο της μελέτης υπήρχε αντίστροφη συσχέτιση της ΜΔ με τον καρκίνο του στομάχου, ενώ στη γαλλική μελέτη η ΜΔ σχετίστηκε αντίστροφα με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού.
Nurses' Health study cohort (Fung et al, 2006; Fung et al, 2010)	Η.Π.Α.	1976	121700 0% άνδρες	30-55	Καμία συσχέτιση ανάμεσα στους διατροφικούς δείκτες και το συνολικό ή τον κίνδυνο εμφάνισης ER-θετικού καρκίνου του μαστού. Προστατευτική συσχέτιση της ΜΔ με τον ER αρνητικό καρκίνο του μαστού. Καμία συσχέτιση της ΜΔ με τον καρκίνο του παχέος εντέρου.
Health Professionals follow-up study (Fung et al, 2010)	Η.Π.Α.		45490 100% άνδρες	40-75	Καμία συσχέτιση της ΜΔ με τον καρκίνο του παχέος εντέρου.
Minnesota Breast Cancer Family study (Tseng et al, 2008)	Η.Π.Α.	1990	1286 0% άνδρες	45-69	Η ΜΔ και το ποσοστό πυκνότητας του μαστού σχετίζονται αντίστροφα σε καπνιστές, αλλά όχι σε μη καπνιστές.
NIH-AARP Diet and Health Study (Reedy et al, 2008; Mitrou et al, 2007)	Η.Π.Α.	1995	492382 59,6% άνδρες	50-69	Η ΜΔ σχετίστηκε με μειωμένη συνολική θνησιμότητα από καρκίνο και μειωμένη επίπτωση κολορθικού καρκίνου.

ΜΔ= Μεσογειακή δίαιτα

Πίνακας 2. Συνοπτική παρουσίαση των μελετών ασθενών – μαρτύρων για τη διερεύνηση του ρόλου της ΜΔ στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου.

Μελέτη	Χώρα	Έτος	N	Εύρος ηλικιών	Κύρια ευρήματα
Ιταλική μελέτη για τον καρκίνο στοματικής κοιλότητας και φάρυγγα (Bosetti et al, 2003; Franceschi et al, 1999)	Ιταλία	1992-1997	598 ασθενείς, 1491 μάρτυρες	22-77 για τους ασθενείς με καρκίνο στοματικής κοιλότητας 32-76 για τους ασθενείς με καρκίνο φάρυγγα 20-78 για τους υγιείς	Η ΜΔ συσχετίστηκε αντίστροφα με τον καρκίνο στοματικής κοιλότητας και φάρυγγα.
Ιταλική μελέτη για τον κίνδυνο εμφάνισης πλακώδους καρκίνου του οισοφάγου (Bosetti et al, 2003; Bosetti et al, 2000)	Ιταλία	1992-1997	304 ασθενείς 743 μάρτυρες	39-77 ασθενείς 36-77 μάρτυρες	Η ΜΔ συσχετίστηκε αντίστροφα με τον καρκίνο οισοφάγου.
Ιταλική μελέτη για τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του λάρυγγα (Bosetti et al, 2003; Bosetti et al, 2002)	Ιταλία	1992-2000	527 ασθενείς, 1297 μάρτυρες	30-79 ασθενείς 31-79 μάρτυρες	Η ΜΔ συσχετίστηκε αντίστροφα με τον καρκίνο του λάρυγγα.
French-Canadian families (Nkondjock & Ghadirian, 2007)	Καναδάς	1995	280 (89 ασθενείς, 48 μάρτυρες-A, 46 μάρτυρες -B)	42-68 ασθενείς, 39-63 μάρτυρες -A 39-71 μάρτυρες -B	Η ΜΔ δεν παρουσίασε καμία συσχέτιση με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σχετικά με το BRCA.
Los Angeles County study (Wu et al, 2009)	Η.Π.Α	1995-2001	1248 ασθενείς 1148 μάρτυρες	25-74	Η ΜΔ συσχετίστηκε αντίστροφα με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού.
The San Francisco Bay Area (Dalvi et al, 2007)	Η.Π.Α.	1996-1999	500 ασθενείς 470 μάρτυρες	35-79	Η ΜΔ δεν συσχετίστηκε με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του ενδομητρίου.
Four-Corners Breast Cancer study (Murtaugh et al, 2008)	Η.Π.Α.	1999-2004	Ισπανόφωνες (757 ασθενείς / 867 μάρτυρες) Μη-Ισπανόφωνες (1524 ασθενείς /1598 μάρτυρες)	25-79	Το μοντέλο της ΜΔ και το μεξικανικό συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού.
ARCAGE study (ελληνικό τμήμα της μελέτης) (Samoli et al, 2010)	Ελλάδα	2002-2005	239 ασθενείς/ 194 υγιείς	59-62	Αύξηση του σκορ υιοθέτησης της ΜΔ κατά δύο μονάδες σχετίστηκε με 30% μείωση των πιθανοτήτων για καρκίνο του ανώτερου αναπνευστικού.

ΜΔ= Μεσογειακή διαίτα

Πίνακας 3. Συνοπτική παρουσίαση των κλινικών μελετών για την αξιολόγηση της επίδρασης της ΜΔ στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου.

Μελέτη	Χώρα	Έτος	Σχεδιασμός	N	Εύρος ηλικιών	Κύρια ευρήματα
Lyon Diet Heart Study (de Lorgeril et al, 1998)	Γαλλία	1988-1992	Τυχαιοποιημένη μελέτη παρέμβασης	605 90,3% άνδρες	53-61	Η ΜΔ συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου.
PLCO cancer screening trial (Dixon et al, 2007)	Η.Π.Α.	1993-2000	Τυχαιοποιημένη μελέτη	33971 51,3% άνδρες	55-74	Η ΜΔ συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης αδενωμάτων κολοορθικού (στους άνδρες).

ΜΔ= Μεσογειακή διαίτα

Πίνακας 4. Εργαλεία διατροφικής αξιολόγησης (συμπεριλαμβανομένου των διατροφικών δεικτών) που χρησιμοποιήθηκαν για τη διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ της υιοθέτησης της ΜΔ και της επίπτωσης του καρκίνου, ανάλογα με τη θέση.

Μελέτη	Θέση εμφάνισης καρκίνου	Εργαλείο διατροφικής αξιολόγησης	Συστατικά του εργαλείου	Μεταβλητές που μελετήθηκαν	Αποτελέσματα της υιοθέτησης της ΜΔ (ΣΔ, 95% ΔΕ, p-value)
Seven Countries study (Jansen et al, 1999)	Τραχεία, βρόγχοι, πνεύμονας, κόλον και ορθό	Μέθοδος καταγραφής	Κανένα	Ηλικία, καπνιστικές συνήθειες, διατροφική κατάσταση, τρόπος ζωής, επίπεδα ολικής χοληστερόλης	Πρόσληψη φυτικών ινών και κολοορθικός καρκίνος: 0.89;0.80, 0.97
Lyon Diet Heart study (de Lorgeril et al, 1998)	Γαστρεντερικός σωλήνας, ουροποιητικό σύστημα, τραχεία, πνεύμονας	Ανάκληση 24ώρου και ΕΣΚΤ	Δύο διατροφικά μοντέλα: «Μεσογειακό» και «Step 1 Δίαιτα»	Ηλικία, φύλο, κάπνισμα, φυσική δραστηριότητα, επίπεδα ολικής χοληστερόλης, αρτηριακή πίεση, αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, χρήση ασπιρίνης	0,39; 0,15, 1,01, p-value =0,05
HALE study (Knoops et al, 2004)	Συνολικός καρκίνος	MDS-2 παραλλαγή	8-συστατικά (g/d): -(+): 1. Λαχανικά/πατάτες, 2. Όσπρια, καρποί, σπόροι, 3. Φρούτα, 4. Δημητριακά, 5. Ψάρια, 6. Υψηλό πηλίκο ΜΛΟ+ΠΛΟ:ΚΛΟ, 7. Γαλακτοκομικά προϊόντα, 8. Κρέας και προϊόντα αυτού	Ηλικία, φύλο, κάπνισμα, διατροφικές συνήθειες, αλκοόλ θνησιμότητα, μόρφωση, ΔΜΣ, πληθυσμός μελέτης	0,90;0,70, 1,17
Sweden cohort study (Lagiou et al, 2006)	Συνολικός καρκίνος	MDS-2	9-συστατικά: 1. Υψηλή πρόσληψη οσπρίων, 2. Υψηλή πρόσληψη δημητριακών, 3. Υψηλή πρόσληψη φρούτων/καρπών, 4. Υψηλή πρόσληψη λαχανικών, 5. Υψηλή πρόσληψη ψαριών, 6. Υψηλό πηλίκο ΜΛΟ +ΠΛΟ:ΚΛΟ, 7. Μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, 8. Low meat and meat products, 9. μειωμένη κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων	Ηλικία, ύψος, ΔΜΣ, καπνιστικές συνήθειες, φυσική δραστηριότητα, μορφωτικό επίπεδο, ενέργεια, κατανάλωση πατάτας, ΠΛΟ, γλυκών και μη αλκοολούχων ποτών	0,84; 071, 0,9, P~0,06
European trial for the risk of colorectal adenoma recurrence (Cottet et al, 2005)	Αδενώματα κόλου και ορθού	ΕΚΣΤ-50 τροφίμων	Τρία διατροφικά πρότυπα: «μεσογειακό», «γλυκά και σνακ», «υψηλό σε λίπος και πρωτεΐνες»	Ηλικία, φύλο, διατροφική κατάσταση, ιστορικό αδενωμάτων	second tertile: 0,50; 0,18, 1,42 third tertile: 0,30; 0,09, 0,98; P for linear trend=0,04
Italian cohort and cancer of oral cavity and pharynx (Bosetti et al, 2003; Franceschi et al, 1999)	Καρκίνος στοματικής κοιλότητας και φάρυγγα	ΕΣΚΤ-78 τροφίμων	Κανένα	Ηλικία, φύλο, κέντρο προέλευσης, μορφωτικό επίπεδο, καπνιστικές συνήθειες, αλκοόλ, πρόσληψη ενέργειας	0,40;0,26, 0,62

Italian cohort and risk of squamous cell esophageal cancer (Bosetti et al, 2003; Bosetti et al, 2000)	Πλακώδους τύπου καρκίνος του οισοφάγου	ΕΣΚΤ-78 τροφίμων	Κανένα	Ηλικία, φύλο, περιοχή προέλευσης, μορφωτικό επίπεδο, καπνιστικές συνήθειες, αλκοόλ και ενέργεια πλην του αλκοόλ	0,26;0,13, 0,51
Italian cohort and laryngeal cancer risk (Bosetti et al, 2003; Bosetti et al, 2002)	Λάρυγγας	ΕΣΚΤ-78 τροφίμων	Κανένα	Ηλικία, φύλο, περιοχή προέλευσης, μορφωτικό επίπεδο, καπνιστικές συνήθειες, αλκοόλ και ενέργεια πλην του αλκοόλ	0,23;0,13, 0,40
EPIC study (Trichopoulou et al, 2003; Benetou et al, 2008; Buckland et al, 2010; Cottev et al, 2009)	Συνολικός καρκίνος, αδενώκαρκιωμα στομάχου, ορθό, κόλον, ωοθήκες και μαστός	MDS-2	9-συστατικά: 1. Υψηλή κατανάλωση οσπρίων, 2. Υψηλή κατανάλωση δημητριακών, 3. Υψηλή κατανάλωση φρούτων/καρπών, 4. Υψηλή κατανάλωση λαχανικών, 5. Υψηλή κατανάλωση ψαριών; 6. Υψηλό πηλίκο ΜΛΟ+ΠΛΟ:ΚΛΟ, 7.Μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, 8. Χαμηλή κατανάλωση κρέατος και προϊόντων αυτού, 9. Χαμηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων	Ηλικία, φύλο, καπνιστικές συνήθειες, έτη μόρφωσης, ΔΜΣ, περιφέρεια μέσης / περιφέρεια ισχίων, σκορ κατανάλωσης ενέργειας, ενεργειακή πρόσληψη, κατανάλωση πατατών και αυγών	0,76, 95% CI, 0,59, 0,98, p-value=0,002
Nurses' Health Study cohort (Fung et al, 2006; Fung et al, 2010)	Μαστός, παχύ έντερο	HEI, AHEI, DQI-R, RFS, aMED, DASH	1. Υψηλή κατανάλωση οσπρίων, 2. Υψηλή κατανάλωση προϊόντων ολικής άλεσης, 3. Υψηλή κατανάλωση φρούτων, 4. Υψηλή κατανάλωση καρπών, 5. Υψηλή κατανάλωση λαχανικών, 6. Υψηλή κατανάλωση ψαριών, 7. Υψηλό πηλίκο ΜΛΟ:ΚΛΟ, 8. Μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, 9. Μειωμένη κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος	Ηλικία, ΔΜΣ, φυσική δραστηριότητα, ηλικία εμμηνόπαυσης, μετεμμηνοπαυσιακή ορμονοθεραπεία, κάπνισμα, πρόσληψη ενέργειας, οικογενειακό ιστορικό, μεταβολή σωματικού βάρους από την ηλικία των 18 ετών, χρήση πολυβιταμινούχων σκευασμάτων, ιστορικό νοσημάτων του μαστού, σωματικό βάρος στα 18, αλκοόλ	Για ER- καρκίνο του μαστού, σύγκριση υψηλότερων με χαμηλότερα τεταρτημόρια: 0,79;0,60, 1,03, P for trend=0,03. Για τον καρκίνο του παχέος εντέρου: Q2 0,94;0,80, 1,12 & Q5 0,88;0,74, 1,05), P for trend=0,14.
Health Professionals follow-up study (Fung et al, 2010)	Παχύ έντερο	aMED, DASH	1. Υψηλή κατανάλωση οσπρίων, 2. Υψηλή κατανάλωση προϊόντων ολικής άλεσης, 3. Υψηλή κατανάλωση φρούτων, 4. Υψηλή κατανάλωση καρπών, 5. Υψηλή κατανάλωση λαχανικών, 6. Υψηλή κατανάλωση ψαριών, 7. Υψηλό πηλίκο ΜΛΟ:ΚΛΟ, 8. Μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, 9. Μειωμένη κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος	Ηλικία, ΔΜΣ, φυσική δραστηριότητα, κάπνισμα, πρόσληψη ενέργειας, οικογενειακό ιστορικό, χρήση πολυβιταμινούχων σκευασμάτων, αλκοόλ, ενέργεια, διαιτητικές ίνες, πρόσληψη πρωτεϊνών ζωικής και φυτικής προέλευσης, γλυκαιμικό φορτίο, ΜΛΟ, ΠΛΟ, ΚΛΟ, φυλλικό οξύ, ασβέστιο.	Για τον καρκίνο του παχέος εντέρου: Q2 0,94;0,76, 1,15 & Q5 0,88;0,71, 1,09), P for trend=0,25.
Minnesota Breast Cancer Family study (Tseng et al, 1998)	Μαστός	MDS-2	9-συστατικά: 1. Υψηλή κατανάλωση οσπρίων, 2. Υψηλή κατανάλωση δημητριακών, 3. Υψηλή κατανάλωση φρούτων/καρπών, 4. Υψηλή κατανάλωση	Ηλικία, κάπνισμα, ηλικία εμμηνόπαυσης, χρόνια λήψης αντισυλληπτικών, ιστορικό υστερεκτομής, ιστορικό	Μόνο για τους νυν καπνιστές: β=-1,68, p=0,002

PLCO cancer screening trial (Dixon et al, 2007)	Προστάτης, πνεύμονας, κόλον, ορθό και ωοθήκες	ΕΣΚΤ-78 τροφίμων USDA σκορ DASH σκορ MED	λαχανικών, 5. Υψηλή κατανάλωση ψαριών; 6. Υψηλό πηλίκο ΜΛΟ+ΠΛΟ:ΚΛΟ, 7. Μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, 8. Χαμηλή κατανάλωση κρέατος και προϊόντων αυτού, 9. Χαμηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων 8-συστατικά USDA σκορ: 1. Σπόροι, 2. Γαλακτοκομικά προϊόντα, 3. Φρούτα, 4. Λαχανικά, 5. Κρέας και υποκατάστατα αυτού, 6. Ημερήσια πρόσληψη ενέργειας με τη μορφή κορεσμένου λίπους, 7. Ημερήσια πρόσληψη ενέργειας από πρόσθετα σάκχαρα, 8. Αλκοόλ 9-συστατικά DASH σκορ: 1. Σπόροι, 2. Λαχανικά, 3. Καρποί, 4. Φρούτα, 5. Γαλακτοκομικά προϊόντα, 6. Κρέας και υποκατάστατά του, 7. Ημερήσια πρόσληψη ενέργειας με τη μορφή κορεσμένου λίπους, 8. Ημερήσια πρόσληψη ενέργειας από πρόσθετα σάκχαρα, 9. Κατανάλωση αλκοόλ MED 9-συστατικών	ωοθηκεκτομής	0,79;0,68, 0,92
NIH-AARP Diet and Health Study (Reedy et al, 2008; Mitrou et al, 2007)	Συνολικός καρκίνος, κόλον, ορθό	HEI-2005, AHEI, MED Score, RFS	1. Υψηλή κατανάλωση οσπρίων, 2. Υψηλή κατανάλωση προϊόντων ολικής άλεσης, 3. Υψηλή κατανάλωση φρούτων, 4. Υψηλή κατανάλωση καρπών, 5. Υψηλή κατανάλωση λαχανικών, 6. Υψηλή κατανάλωση ψαριών, 7. Υψηλό πηλίκο ΜΛΟ:ΚΛΟ, 8. Μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, 9. Μικρή κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος	Ηλικία, φυλή, καπνιστικές συνήθειες, ενέργεια, ΔΜΣ, μορφωτικό επίπεδο, φυσική δραστηριότητα, ορμονοθεραπεία αποκατάστασης	Για άνδρες: HEI-2005: 0,72;0,62, 0,83 AHEI: 0,70;0,61, 0,87 MED Score: 0,72;0,63, 0,83 RFS: 0,75;0,65, 0,87 Για γυναίκες: HEI-2005: 0,80;0,64, 0,98 MED Score: 0,89;0,72, 1,11 Για όλους: 0,83; 0,76, 0,91 Καμία συσχέτιση
French-Canadian families (Nkondjock & Ghadirian, 2007)	Μαστός	AHEI, DQI-R, aMED, CHEI	1. Υψηλή κατανάλωση οσπρίων, 2. Υψηλή κατανάλωση προϊόντων ολικής άλεσης, 3. Υψηλή κατανάλωση φρούτων, 4. Υψηλή κατανάλωση καρπών, 5. Υψηλή κατανάλωση λαχανικών, 6. Υψηλή κατανάλωση ψαριών, 7. Υψηλό πηλίκο ΜΛΟ:ΚΛΟ, 8. Μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, 9. Μικρή κατανάλωση κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος	Ηλικία, φυσική δραστηριότητα, συνολική ενεργειακή πρόσληψη	0,65;0,44, 0,95 για τα υψηλότερα συγκρινόμενα με τα χαμηλότερα σκορ, P
Los Angeles County study (Wu et al, 2009)	Μαστός	MDS παραλλαγή	8-συστατικά (g/d): -(+): 1. λαχανικά/πατάτες, 2. Οσπρια, καρποί, σπόροι, 3. Φρούτα, 4. Δημητριακά, 5.	Ηλικία, Ασιατική καταγωγή, μορφωτικό επίπεδο, τόπος γέννησης, έτη διαμονής στις Η.Π.Α.,	0,65;0,44, 0,95 για τα υψηλότερα συγκρινόμενα με τα χαμηλότερα σκορ, P

			Ψάρια, 6. Υψηλό pHλικό ΜΛΟ+ΠΛΟ:ΚΛΟ, 7. Γαλακτοκομικά προϊόντα, 8. Κρέας και προϊόντα του	έτη φυσικής δραστηριότητας, έγγαμη οικογενειακή κατάσταση, τεκνοποίηση, ηλικία εμμηναρχής, τύπος εμμηνόπαυσης, ηλικία εμμηνόπαυσης, πρόσφατος ΔΜΣ	for trend=0,009
The San Francisco Bay Area (Dalvi et al, 2007)	Ενδομήτριο	ΕΣΚΤ 103-τροφίμων MDS-2 MS	MS: 11-συστατικά (συχρότητα: μερίδα ή φορές/ημέρα ή εβδομάδα): 1. Δημητριακά, 2. Φρούτα, 3. Λαχανικά, 4. Όσπρια, καρποί και σπόροι, 5. Ελαιόλαδο, 6. Ψάρια, 7. Πουλερικά, 8. Γαλακτοκομικά προϊόντα, 9. Αυγά, 10. Γλυκά, 11. Κρέας	Ηλικία, φυλή, εθνικότητα, ηλικία εμμηναρχής, χρήση αντισυλληπτικών, τεκνοποίηση, ημερήσια ενεργειακή πρόσληψη, φυσική δραστηριότητα σε εβδομαδιαία βάση, κατάσταση εμμηνόπαυσης, ορμονοθεραπεία, ΔΜΣ	Καμία συσχέτιση
Four Corners Breast Cancer study (Murtaugh et al, 2008)	Μαστός	Ερωτηματολόγιο διατροφικού ιστορικού	5 διατροφικά πρότυπα: «δυτικού τύπου», «μεσογειακό», «μεξικανικό», «συνετό» και «αδυνατίσματος»	ΔΜΣ, εθνικότητα, κατάσταση εμμηνόπαυσης	0,76;0,63-0,92, P for trend<0,01 Για μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες: 0,58;0,37, 0,90; P for trend< 0,01
ARCAGE study (ελληνικό τμήμα) (Samoli et al, 2010)	Ανώτερο αναπνευστικό	ΕΣΚΤ-120 τροφίμων, MDS	8-συστατικά (g/d): -(+): 1. λαχανικά/πατάτες, 2.Όσπρια, καρποί, σπόροι, 3. Φρούτα, 4. Δημητριακά, 5. Ψάρια, 6. Υψηλό pHλικό ΜΛΟ+ΠΛΟ:ΚΛΟ, 7. Γαλακτοκομικά προϊόντα, 8. Κρέας και προϊόντα του	Ηλικία, φύλο, ύψος, ΔΜΣ, μορφωτικό επίπεδο, κάπνισμα, ενέργεια	0,70; 0,54, 0,93, p=0,013

ΕΣΚΤ= Ερωτηματολόγιο συχρότητας κατανάλωσης τροφίμων, ΚΛΟ=Κορεσμένα λιπαρά οξέα, ΜΔ= Μεσογειακή δίαιτα, ΜΛΟ= Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, ΠΛΟ= Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα

1.4 Συμπεράσματα βιβλιογραφικής ανασκόπησης και ερευνητικά κενά

Από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση είναι προφανές ότι η Μεσογειακή διαίτα έχει σημαντικά οφέλη για τη συνολική υγεία και την πρόληψη χρόνιων νοσημάτων, όπως είναι τα καρδιαγγειακά. Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει μία προστατευτική δράση της Μεσογειακής διαίτας στη συνολική επίπτωση και θνησιμότητα του καρκίνου, και παρά το γεγονός ότι σε κάποιες μελέτες αυτή η συσχέτιση δεν ήταν στατιστικά σημαντική, εντούτοις καμία μελέτη δεν έδειξε να υπάρχει αρνητική επίδραση του διατροφικού αυτού προτύπου. Πλέον, οι μελέτες αλλά και οι συστάσεις για την πρόληψη του καρκίνου βασίζονται στη μελέτη διατροφικών προτύπων και όχι μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών ή μεμονωμένων τροφίμων (WCRF and IACR, 2007; Markaki, 2003).

Σημαντικός περιορισμός όλων των μελετών της ανασκόπησης αποτελεί το γεγονός ότι δεν υπάρχει ένα μόνο σαφώς ορισμένο διατροφικό μοντέλο της Μεσογειακής διαίτας, αλλά πολλές και διαφορετικά Μεσογειακά Διατροφικά πρότυπα. Στον παραπάνω περιορισμό αξίζει να προστεθεί και το γεγονός ότι υπάρχουν πολλοί και διαφορετικοί έγκυροι διατροφικοί δείκτες που αποτιμούν την υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας (βλέπε Πίνακα 4). Παρόλο που όλοι οι διατροφικοί δείκτες χρησιμοποιούν ως συστατικά τους τυπικές ομάδες τροφίμων που χαρακτηρίζουν τη Μεσογειακή διαίτα, ούτε ο αριθμός των συνιστωσών, ούτε ο τρόπος βαθμονόμησής τους στην εξίσωση ή το εύρος του τελικού σκορ είναι το ίδιο. Οι διαφοροποιήσεις αυτές μεταξύ των δεικτών δύναται να επηρεάζουν την ισχύ των συσχετίσεων σε κλινικές και μελέτες παρατήρησης.

Επιπλέον, καμία από τις προαναφερθείσες μελέτες η οποία εφάρμοσε διακρίνουσα ανάλυση για τη διαβάθμιση των επιμέρους συστατικών του σκορ, δεν χρησιμοποίησε τα αποτελέσματά της για τη δημιουργία ενός νέου διατροφικού δείκτη έγκυρου και εξειδικευμένου για την πρόβλεψη της εμφάνισης καρκίνου ανά τοποθεσία. Θα μπορούσε συνεπώς να προταθεί ότι οι μελλοντικές μελέτες πρέπει να χρησιμοποιούν εξειδικευμένους και έγκυρους για τον καρκίνο διατροφικούς δείκτες, προκειμένου να προκύψουν τεκμηριωμένα στοιχεία για τους πιθανούς μηχανισμούς με τους οποίους η διατροφή επηρεάζει την εμφάνιση και ανάπτυξη του καρκίνου. Επιπλέον, καθίσταται εμφανές ότι η πλειοψηφία των μελετών διερευνούσε τη συσχέτιση της Μεσογειακής διαίτας με τον καρκίνο του μαστού και πολλοί λίγες αναφέρονταν στο καρκίνο του πεπτικού ή και του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος. Πέρα από τις μεθοδολογικές διαφορές των μελετών που αφορούν τους διατροφικούς δείκτες διαφορές υπήρχαν στην στατιστική ανάλυση και στη χρήση των συγχυτικών παραγόντων.

Τέλος, καλύτερα μεθοδολογικά σχεδιασμένες μελέτες διερεύνησης της επίδρασης της Μεσογειακής διαίτας με τη χρήση έγκυρων και εξειδικευμένων ανά είδος καρκίνου διατροφικών δεικτών, στις οποίες θα ληφθούν υπόψη όλοι οι γνωστοί συγχυτικοί παράγοντες, θα μπορούσαν να ρίξουν φως στο ρόλο του διατροφικού αυτού προτύπου στην επιδημιολογία του καρκίνου.

2. ΜΕΘΟΔΟΙ ΑΠΟΤΙΜΗΣΗΣ ΤΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ

Για πάρα πολλά χρόνια, στο χώρο της διατροφικής επιδημιολογίας, οι έρευνες είχαν επικεντρωθεί στην προσέγγιση και διερεύνηση της επίδρασης μεμονωμένων τροφίμων ή θρεπτικών συστατικών στην εμφάνιση χρόνιων νοσημάτων, με σοβαρούς περιορισμούς για την εξαγωγή συμπερασμάτων (Mertz, 1984). Αντίθετα, ο άνθρωπος δεν καταναλώνει μεμονωμένα θρεπτικά συστατικά ή τρόφιμα, αλλά συνδυασμούς τροφίμων, οι οποίοι περιέχουν τόσο θρεπτικά όσο και μη θρεπτικά συστατικά. Συνεπώς, η διαίτα του ανθρώπου εμφανίζει πολυπλοκότητα, πιθανές συσχετίσεις στην πρόσληψη αλλά και αλληλεπιδράσεις μεταξύ των θρεπτικών συστατικών τόσο στη δράση όσο και στο μεταβολισμό τους στον ανθρώπινο οργανισμό (Mertz, 1984; Hu, 2002).

Βασιζόμενοι στους ανωτέρω προβληματισμούς, οι επιστήμονες τις τελευταίες δύο δεκαετίες προτείνουν την ολιστική αποτίμηση των διατροφικών συνηθειών, δηλαδή την αξιολόγηση διατροφικών προτύπων, τα οποία περιγράφουν τους συνδυασμούς τροφίμων και θρεπτικών συστατικών (Kant, 1996; Trichopoulos & Lagiou, 2001; Kant, 2004; Jacques, 2001). Το πρόβλημα που δημιουργείται σε αυτή τη θεωρία είναι ότι δεν υπάρχει κάποιος άμεσος τρόπος ποσοτικοποίησης των διατροφικών προτύπων. Δύο μέθοδοι έχουν προταθεί και χρησιμοποιηθεί έως τώρα στη διεθνή βιβλιογραφία για τον προσδιορισμό τους (Kant, 1996).

Η πρώτη μέθοδος, η εκ των υστέρων ανάλυση (*a-posterior* analysis) χρησιμοποιεί πολυπαραγοντικές στατιστικές τεχνικές, όπως είναι η ανάλυση κατά συστάδες, η ανάλυση κύριων συνιστωσών και η πολυπαραγοντική ανάλυση. Η δεύτερη μέθοδος είναι η εκ των προτέρων ανάλυση (*a-priori* analysis) η οποία βασίζεται σε συστάσεις ή μοντέλα κατανάλωσης τροφίμων, όπως είναι η Μεσογειακή διαίτα, η κινεζικού τύπου διατροφή, η Step I διαίτα της Αμερικανικής Εταιρείας Διατροφής, κ.α.. Η μέθοδος αυτή οδηγεί στον προσδιορισμό διατροφικών προτύπων μέσω της δημιουργίας δεικτών, οι οποίοι προκύπτουν χρησιμοποιώντας θεωρητικές γνώσεις διατροφής, όπως είναι οι διατροφικές συστάσεις. Με τη μεθοδολογία αυτή δημιουργούνται τα γνωστά «θεωρητικά διατροφικά πρότυπα».

Η πρώτη μεθοδολογία οδηγεί στη δημιουργία των «εμπειρικών διατροφικών προτύπων», στηριζόμενη σε στατιστικές τεχνικές, όπως είναι η ανάλυση σε κύριες συνιστώσες και η συσταδική ανάλυση. Κοινό χαρακτηριστικό και των δύο αυτών μεθόδων είναι ότι η χρησιμοποιούμενη

διατροφική πληροφορία είναι με τη μορφή α) μόνο τροφίμων ή ομάδων τροφίμων, β) μόνο θρεπτικών συστατικών, και γ) συνδυασμού τροφίμων και θρεπτικών συστατικών.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η κατανάλωση τροφίμων και θρεπτικών συστατικών έχει χρησιμοποιηθεί με διάφορες μορφές (π.χ. ημερήσια, εβδομαδιαία, μηνιαία συχνότητα κατανάλωσης, καταγραφή της καταναλισκόμενης κάθε φορά ποσότητας, ποσοστό που συνεισφέρει κάθε τρόφιμο επί του συνόλου της ενεργειακής πρόσληψης ή σύγκριση με προκαθορισμένα κατώφλια).

2.1 Εκ-των-προτέρων μέθοδοι

Με την εκ των προτέρων μέθοδο (a-priori) ορίζονται διατροφικά πρότυπα τα οποία βασίζονται στις γνώσεις που υπάρχουν σχετικά με τις σχέσεις μεταξύ των θρεπτικών συστατικών των τροφίμων, και την ασθένεια. Ειδικότερα, διάφοροι Διαιτολογικοί Σύλλογοι προτείνουν την κατανάλωση διαφόρων τροφίμων ή θρεπτικών συστατικών μέσα από την έκδοση κατευθυντήριων οδηγιών ή διατροφικών μοντέλων όπως είναι η πυραμίδα Αμερικανικής ή Μεσογειακής διαίτας. Βασιζόμενοι σε αυτές τις κατευθυντήριες οδηγίες δημιουργούνται διατροφικοί δείκτες προκειμένου να προσδιορισθεί ο βαθμός υιοθέτησης στο συγκεκριμένο διατροφικό πρότυπο ή τη συγκεκριμένη σύσταση. Στη συνέχεια αυτοί οι διατροφικοί δείκτες και κατά συνέπεια τα σχετιζόμενα με αυτούς διατροφικά πρότυπα ελέγχονται ως προς το αποτέλεσμα της υγείας, όπως είναι τα καρδιαγγειακά, ο καρκίνος, κ.α. (Waijers et al, 2007).

Προκειμένου να δημιουργηθεί ένας διατροφικός δείκτης ο οποίος θα αποτιμά τη συνολική ποιότητα της διατροφής απαιτείται να συμπεριληφθούν πολλές μεταβλητές, τα κατώφλια των τιμών τους και ο τρόπος βαθμολόγησής τους (Waijers et al, 2007). Κοινό χαρακτηριστικό και των δύο αυτών μεθόδων είναι ότι η χρησιμοποιούμενη διατροφική πληροφορία είναι με τη μορφή α) μόνο τροφίμων ή ομάδων τροφίμων, β) μόνο θρεπτικών συστατικών, και γ) συνδυασμού τροφίμων και θρεπτικών συστατικών ή / και άλλων διατροφικών συμπεριφορών (π.χ. γευματικών συνηθειών). Πρέπει να σημειωθεί ότι η κατανάλωση τροφίμων και θρεπτικών συστατικών έχει χρησιμοποιηθεί με διάφορες μορφές (π.χ. ημερήσια, εβδομαδιαία, μηνιαία συχνότητα κατανάλωσης, καταγραφή της καταναλισκόμενης κάθε φορά ποσότητας, ποσοστό που συνεισφέρει κάθε τρόφιμο επί του συνόλου της ενεργειακής πρόσληψης ή σύγκριση με προκαθορισμένα κατώφλια).

2.2 Εκ-των-υστέρων μέθοδοι

Η μέθοδος αυτή (a-posteriori) αναγνωρίζει ομοιότητες στις διατροφικές συνήθειες ή στις ομάδες τροφίμων που καταναλώνονται βασιζόμενη στις ενδοσυσχετίσεις τους. Όσον αφορά την ανάλυση κατά συστάδες, πρόκειται για ταξινόμηση των μεταβλητών (στην προκειμένη περίπτωση των

διατροφικών συνηθειών ή των ομάδων τροφίμων) σε διαφορετικές τάξεις ή καλύτερα σε υπο-ομάδες, έτσι ώστε τα στοιχεία της κάθε υπο-ομάδας ιδανικά να έχουν κάποιο κοινό χαρακτηριστικό (Clatworthy 2005). Ο αριθμός των συστάδων είναι προκαθορισμένος, ενώ ο αριθμός των περιπτώσεων σε κάθε μία συστάδα καθορίζεται μετά το τελικό βήμα, και βασίζεται στις k-μέσων αποστάσεις (συνήθως Euclidean) μεταξύ των περιπτώσεων. Όσο μικρότερη είναι η απόσταση τόσο μεγαλύτερη η πιθανότητα να έχουν περιστατικά μέσα στην ίδια συστάδα. Έτσι οι τελικές συστάδες που προκύπτουν περιέχουν περιπτώσεις με κοινές συμπεριφορές αναφορικά με τις μεταβλητές που χρησιμοποιήθηκαν στην ανάλυση.

Μία άλλης μέθοδος που χρησιμοποιείται είναι η ανάλυση σε κύριες συνιστώσες (Principal Components Analysis, PCA). Η ανάλυση αυτή χρησιμοποιεί όλη την αρχική (διατροφική) πληροφορία που παρέχεται για καθένα από τα εξαγόμενα στοιχεία μπορεί να χρησιμοποιηθεί για τη μείωση τους σε μία βάση δεδομένων διατηρώντας σε αυτή τα στοιχεία που συνεισφέρουν περισσότερο στη διακύμανση (Ding 2004).

Τέλος, η ανάλυση σε παράγοντες είναι μία μέθοδος που χρησιμοποιείται για να εξηγήσει τη διαφορετικότητα ανάμεσα στις μεταβλητές. (Velicer 1990).

Κοινό χαρακτηριστικό και των δύο αυτών μεθόδων (a-priori και a-posterior) είναι ότι η χρησιμοποιούμενη διατροφική πληροφορία είναι με τη μορφή

- α) μόνο τροφίμων ή ομάδων τροφίμων,
- β) μόνο θρεπτικών συστατικών, και
- γ) συνδυασμού τροφίμων και θρεπτικών συστατικών ή / και άλλων διατροφικών συμπεριφορών.

Πρόσφατα, προτάθηκε ότι ο τρόπος βαθμολόγησης παίζει σημαντικό ρόλο στην αύξηση της ακρίβειας του διατροφικού δείκτη. Συγκεκριμένα, προτάθηκε η αύξηση του αριθμού των διαβαθμίσεων στα στοιχεία που αποτελούν το δείκτη προκειμένου να επιτευχθεί μεγαλύτερη διαγνωστική ικανότητα για μία νόσο, αλλά και για αποκτηθεί μεγαλύτερο εύρος διατροφικών πληροφοριών (Kourlaba, 2008). Επιπλέον, λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι οι περισσότεροι κλινικοί επιθυμούν ένα διαγνωστικό εργαλείο που με ακρίβεια θα προβλέπει αυτούς που πραγματικά νοσούν προκειμένου στη συνέχεια να λαμβάνονται τα απαραίτητα μέτρα για την αποτροπή της ανάπτυξης ή της εξέλιξης της νόσου, είναι απαραίτητο να χρησιμοποιούνται ευρείας κλίμακας δείκτες, χρησιμοποιώντας διαφορετικά βάρη για καθένα από τα συστατικά του.

2.2.1 Διατροφικοί δείκτες

Σύμφωνα με μία πρόσφατη ανασκόπηση, τέσσερις θεωρούνται οι βασικοί δείκτες στη βιβλιογραφία, από τους οποίους θεωρείται ότι προκύπτουν όλοι οι υπόλοιποι πραγματοποιώντας ποικίλες τροποποιήσεις σε αυτούς (Waijers et al, 2007). Οι τέσσερις βασικοί δείκτες είναι: ο Healthy Eating Index (HEI) (Kennedy et al, 1995), ο Diet Quality Index (DQI) (Patterson et al, 1994), ο Healthy Diet Indicator (HDI) (Huijbregts et al, 1997) και ο Mediterranean Diet Score (MDS) (Trichopoulou et al, 1995). Στην συνέχεια παρατίθενται βασικά στοιχεία των ανωτέρω δεικτών.

O Healthy Eating Index (HEI)

Ο δείκτης αυτός αναπτύχθηκε από το Υπουργείο Γεωργίας των Η.Π.Α. ως ένα εργαλείο μέτρησης της ποιότητας της διατροφής. Περιλαμβάνει 10 κριτήρια τα οποία βασίζονται στις διατροφικές οδηγίες για τον πληθυσμό της Αμερικής και στην Αμερικανική Πυραμίδα Διατροφής. Για καθένα από τα δέκα κριτήρια ο ερωτώμενος μπορεί να λάβει σκορ από 0 (που υποδηλώνει τη μη υιοθέτηση των συστάσεων) έως και 10 (που υποδηλώνει την πλήρη υιοθέτηση των συστάσεων). Οι ενδιάμεσοι βαθμοί τήρησης υπολογίζονται αναλογικά. Τα στοιχεία του δείκτη από το 1^ο έως το 5^ο υπολογίζουν το βαθμό στον οποίο η διατροφή του ατόμου συμμορφώνεται με τις ποσοτικές συστάσεις της διατροφικής πυραμίδας του Υπουργείου Γεωργίας των Η.Π.Α. για τις ακόλουθες ομάδες τροφίμων: δημητριακά, λαχανικά, φρούτα, γάλα και κρέας. Το 6^ο στοιχείο βασίζεται στη συνολική κατανάλωση λίπους ως ποσοστό της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης. Το 7^ο κριτήριο βασίζεται στην κατανάλωση κορεσμένου λίπους ως ποσοστό της συνολικής ενεργειακής πρόσληψης. Το 8^ο κριτήριο βασίζεται στην πρόσληψη χοληστερόλης, το 9^ο βασίζεται στην πρόσληψη νατρίου και το 10^ο στο βαθμό ποικιλίας της δίαιτας. Το εύρος της κλίμακας βαθμολόγησής του κυμαίνεται από 0 (χειρότερο) έως 100 (καλύτερο).

Μελέτες έχουν δείξει ότι σε γενικές γραμμές πρόκειται για ένα καλό δείκτη για την αξιολόγηση της ποιότητας της διατροφής, αλλά δεν είναι επαρκής για την εκτίμηση του κινδύνου για την εμφάνιση χρόνιων νοσημάτων σχετιζόμενων με τη διατροφή (Kennedy et al, 1995; McCullough et al, 2000).

O Diet Quality Index (DQI)

Ο Patterson και οι συνεργάτες επινόησαν ένα δείκτη μέτρησης της διατροφικής ποιότητας ο οποίος αντανακλά μία διαβάθμιση κινδύνου για τις κυριότερες διατροφοεξαρτώμενες παθήσεις. Για το

δείκτη αυτό χρησιμοποιήθηκαν οι διατροφικές οδηγίες από το «Διατροφή και Υγεία» (Diet and Health) των Η.Π.Α.. Οι συστάσεις αυτές είναι εξειδικευμένες, ποσοτικοποιημένες και κατατάσσονται βάση της σημαντικότητάς τους στη δημόσια υγεία. Για την δημιουργία του DQI χρησιμοποιήθηκαν 8 συνιστώσες. Οι τρεις πρώτες (ολικό λίπος, κορεσμένο λίπος και χοληστερόλη) είναι μέτρα της πρώτης και σημαντικότερης σύστασης του «Διατροφή και Υγεία». Η τέταρτη και πέμπτη (φρούτα - λαχανικά και δημητριακά – όσπρια) είναι μέτρα από τη δεύτερη σύσταση που αφορά τους υδατάνθρακες. Λιγότερο βάρος δόθηκε στις υπόλοιπες τρεις συστάσεις του «Διατροφή και Υγεία» που αφορούν την πρόσληψη πρωτεϊνών, νατρίου και ασβεστίου, ενώ οι δύο τελευταίες συστάσεις (χρήση συμπληρωμάτων διατροφής και πρόσληψη φθορίου) δεν κρίθηκαν σημαντικές για την πρόληψη χρόνιων νοσημάτων και δεν συμπεριλήφθηκαν στο δείκτη. Στα άτομα που επιτύγχαναν ένα διατροφικό στόχο αποδίδονταν 0 βαθμοί, ενώ σε εκείνα τα άτομα που δεν επιτύγχαναν ένα στόχο και είχαν φτωχή διατροφή αποδίδονταν 2 βαθμοί. Το άθροισμα των 8 συνιστωσών δίνει ένα σκορ με εύρος τιμών από 0 (εξαιρετική διατροφή) έως το 16 (φτωχή διατροφή).

Μελέτες έχουν δείξει ότι πρόκειται για ένα δείκτη που αντανακλά σε ικανοποιητικό βαθμό την ποιότητα της διατροφής, ο οποίος σχετίζεται σε μικρό βαθμό με την ολική και καρδιαγγειακή θνησιμότητα, όχι όμως και με τη θνησιμότητα λόγω καρκίνου (Patterson et al, 1994; Seymour et al, 2003).

O Healthy Diet Indicator (HDI)

Ο δείκτης αυτός αναπτύχθηκε από τον Huibregts και συνεργάτες βασιζόμενος στις οδηγίες του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (Π.Ο.Υ.) για την πρόληψη χρόνιων παθήσεων. Αποτελείται από τα ακόλουθα εννέα τρόφιμα και ομάδες τροφίμων: κορεσμένα λίπη, πολυακόρεστα λίπη, πρωτεΐνες, σύνθετοι υδατάνθρακες, διαιτητικές ίνες, φρούτα και λαχανικά, όσπρια/ξηροί καρποί/σπόρια, μόνο-και δισακχαρίτες και χοληστερόλη. Για καθεμιά από αυτές τις ομάδες δημιουργήθηκε μια διχότομη μεταβλητή που παίρνει τιμές 0 ή 1. Εάν η πρόσληψη των θρεπτικών συστατικών ενός ατόμου ήταν μεταξύ των συνιστώμενων ορίων βάση των οδηγιών του Π.Ο.Υ., η μεταβλητή αυτή κωδικοποιείται ως «1» και στην αντίθετη περίπτωση ως «0». Το συνολικό σκορ που εξάγεται έχει ένα εύρος τιμών από 0 έως 9. Για την αποφυγή της υπερκάλυψης, το ολικό λίπος και οι συνολικά προσλαμβανόμενοι υδατάνθρακες παραλείφθηκαν στον υπολογισμό του HDI. Το αλάτι δεν συμπεριλήφθηκε διότι υπήρχαν πληροφορίες μόνο για την περιεκτικότητα του νατρίου στα τρόφιμα και δεν ήταν γνωστό το επιπρόσθετο αλάτι που χρησιμοποιούνταν στην προετοιμασία των γευμάτων και στο τραπέζι.

Χρησιμοποιήθηκε η μεταβλητή «μόνο- και δισακχαρίτες» αντί για ελεύθερα σάκχαρα, γιατί η μεταβλητή αυτή δεν είναι συγκρινόμενη μεταξύ των χωρών. Η πρόσληψη των μακροθρεπτικών συστατικών υπολογίστηκε ως ποσοστό της προσλαμβανόμενης ενέργειας χωρίς να συνυπολογίζεται το αλκοόλ, δεδομένου ότι η πρόσληψη του έχει αυξηθεί σε ορισμένες χώρες της Νότιας Ευρώπης. Μελέτες έδειξαν ότι ο HDI σχετίζεται αντίστροφα με τη θνησιμότητα από κάθε αίτιο (Huijbregts et al, 1997).

O Mediterranean Diet Score (MDS)

Ο δείκτης αυτός αποτιμά την υιοθέτηση της παραδοσιακής Μεσογειακής διαίτας. Για τη δημιουργία του χρησιμοποιήθηκαν 9 κριτήρια. Σε καθένα από αυτά τα κριτήρια αποδόθηκαν οι βαθμοί 0 και 1, χρησιμοποιώντας ως διαχωριστικό σημείο τη διάμεση κατανάλωση των τροφίμων ανάλογα με το φύλο των συμμετεχόντων. Όταν η κατανάλωση των ευεργετικών συστατικών (π.χ. λαχανικά, όσπρια, φρούτα, δημητριακά) ήταν κάτω από τη διάμεση κατανάλωση, το κριτήριο έπαιρνε την τιμή «0», ενώ στην αντίθετη περίπτωση την τιμή «1». Από την άλλη μεριά όταν η πρόσληψη των «μη ευεργετικών» τροφίμων ήταν κάτω από τη διάμεση κατανάλωση (π.χ. κρέας και γαλακτοκομικά), το κριτήριο έπαιρνε την τιμή «1» και την τιμή «0» όταν η κατανάλωση ήταν μεγαλύτερη της διαμέσου. Για την πρόσληψη της αιθανόλης δόθηκε ο βαθμός «1» στους άνδρες και στις γυναίκες, που καταλάωναν 10-50 g/ημέρα και 5-25 g/ημέρα. Για την πρόσληψη λιπιδίων χρησιμοποιήθηκε η αναλογία μονοακόρεστων προς κορεσμένα λίπη αντί για την αναλογία πολυακόρεστων προς κορεσμένων, διότι η χρήση των μονοακόρεστων είναι πολύ ευρύτερα διαδεδομένη από αυτή των πολυακόρεστων. Το συνολικό σκορ έχει ένα εύρος τιμών από 0 (ελάχιστη τήρηση της Μεσογειακής διαίτας) έως 9 (μέγιστη υιοθέτηση) (Trichoroulou et al, 1995). Η κλίμακα αυτή αποτελεί ένα πολύ καλό δείκτη για την εκτίμηση της υιοθέτησης σε ένα πρότυπο υγιεινής διαίτας π.χ. της Μεσογειακής και ένα πολύτιμο εργαλείο για την εκτίμηση του κινδύνου χρόνιων νοσημάτων (Kouris-Blazos et al, 1999; Lasheras et al, 2000; Haveman-Nies et al, 2002).

3. ΣΚΟΠΟΣ

Όπως αποδεικνύεται από τη βιβλιογραφική ανασκόπηση, υπάρχουν λίγα δεδομένα διαθέσιμα για το ρόλο της Μεσογειακής διαίτας στην επιδημιολογία του καρκίνου του πεπτικού συστήματος. Ο σκοπός της παρούσας διατριβής ήταν η διερεύνηση του ρόλου της Μεσογειακής διαίτας στην επιδημιολογία του καρκίνου του πεπτικού συστήματος (παχέος εντέρου), και η ανάπτυξη μεθοδολογίας για τη δημιουργία διατροφικού δείκτη βασισμένου στη Μεσογειακή διαίτα, για την αξιολόγηση της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου.

4. ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4.1 Δείγμα της μελέτης

Πρόκειται για μελέτη ασθενών – μαρτύρων. Στη μελέτη αυτή συμμετείχαν διαδοχικοί ασθενείς με πρώτη διάγνωση καρκίνου του παχέος εντέρου, οι οποίοι συλλέχθηκαν κατά τα έτη 2009-2010 και προέρχονταν από το Αντικαρκινικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Αθηνών «Ο Άγιος Σάββας» (συνολικά 234 ασθενείς) και τους ογκολογικούς ασθενείς της Θεραπευτικής Κλινικής του Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα» (συνολικά 16 ασθενείς).

Το απαιτούμενο δείγμα για να επιτευχθεί στατιστική ισχύς 80% για αξιολόγηση σχετικού λόγου 0.85 σε επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας 0.05, ήταν 250 ασθενείς και 250 υγιείς εξομοιωμένοι ως προς το φύλο και την ηλικία κατά ομάδες.

4.2 Βιοηθική

Απαραίτητη προϋπόθεση για τη συμμετοχή των ασθενών και των υγιών στη μελέτη αυτή ήταν η αναλυτική ενημέρωσή τους για τους σκοπούς της και η ενυπόγραφη συγκατάθεσή τους για την εθελοντική συμμετοχή τους. Η μελέτη αυτή έχει εγκριθεί από το Επιστημονικό Συμβούλιο και την Επιτροπή Έρευνας των δύο συμμετεχόντων νοσοκομείων, την αρμόδια υπηρεσία του Υπουργείου Υγείας (ΕΚΕΠΥ) και πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τη Διακήρυξη του Ελσίνκι (1989), World Medical Association. Τόσο οι ασθενείς όσο και οι υγιείς συμπλήρωσαν τα ίδια ερωτηματολόγια.

4.3 Διάγνωση καρκίνου του παχέος εντέρου

Στη μελέτη συμμετείχαν ασθενείς με πρώτη διάγνωση καρκίνου του παχέος εντέρου. Η διάγνωση πιστοποιήθηκε με την ύπαρξη ιστολογικής απάντησης σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση ή από λοιπές ιατρικές εξετάσεις για τις περιπτώσεις που οι ασθενείς δεν είχαν υποβληθεί σε χειρουργείο (U.S. Preventive Services Task Force, 2008; NICE, 2011, NCI, 2011).

Στους υγιείς αποκλείστηκε η συμμετοχή ασθενών με οποιαδήποτε άλλη μορφή καρκίνου, ενώ πριν την έναρξη της συνέντευξής τους έγιναν διερευνητικές ερωτήσεις για παρουσία συμπτωμάτων της αντίστοιχης κατηγορίας καρκίνου.

4.4 Μετρήσιμα χαρακτηριστικά

4.4.1 Στοιχεία πρώτης εισαγωγής του ασθενούς στο νοσοκομείο

Καταγράφηκαν στοιχεία όπως η ημερομηνία πρώτης εισαγωγής, η διάγνωση της νόσου, η ύπαρξη συμπτωμάτων πριν τη διάγνωση (ακούσια απώλεια βάρους, κοιλιακά άλγη, μετεωρισμός, αίμα στα κόπρανα, σιδηροπενική αναιμία, κενώσεις μη τακτικές σε σύσταση και συχνότητα) και η διάρκεια αυτών, η ομάδα αίματος, αν ακολουθούσαν κάποια σχετική φαρμακευτική αγωγή για την αντιμετώπιση των ανωτέρω συμπτωμάτων, αν έχουν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση και το είδος αυτής (εκτομή εντέρου, κ.α.) και αν υπήρχε οποιοδήποτε είδος στομίας (κολοστομία, ειλεοστομία). Επιπλέον, από το φάκελο του ασθενούς καταγράφηκαν και οι βιοχημικοί δείκτες της πρώτης εισαγωγής στους οποίους περιελήφθησαν: αριθμός λευκών αιμοσφαιρίων, τιμή αιμοσφαιρίνης, επίπεδα στον ορό του αίματος σιδήρου, φερριτίνης, και των καρκινικών δεικτών CEA, CA 19-9 που θεωρούνται αντιπροσωπευτικοί του καρκίνου του πεπτικού.

4.4.2 Κοινωνικό-οικονομικό-δημογραφικά στοιχεία

Οι δημογραφικές παράμετροι που καταγράφηκαν στο παρόν ερωτηματολόγιο ήταν:

- Φύλο
- Ηλικία (αξιολογούμενη βάσει του ημερολογιακού έτους γέννησης)
- Η επαγγελματική απασχόληση
- Το μορφωτικό επίπεδο
- Η οικογενειακή, και
- Η οικονομική κατάσταση

Στο θέμα της επαγγελματικής αξιολόγησης, οι συμμετέχοντες κατηγοριοποιήθηκαν σχετικά με το αν είναι άνεργοι, δημόσιοι ή ιδιωτικοί υπάλληλοι, μόνιμοι ή έκτακτοι, ελεύθεροι επαγγελματίες, φοιτητές, εισοδηματίες, ασχολούμενοι με τα οικιακά ή συνταξιούχοι. Επίσης, αξιολογήθηκε και το είδος της εργασίας, δηλαδή αν επρόκειτο για καθιστική, χειρωνακτική ή μικτή εργασία.

Το μορφωτικό επίπεδο αξιολογήθηκε από τον αριθμό των ετών φοίτησης σε σχολείο και σε οποιαδήποτε άλλη σχολή.

Οι κατηγοριοποιήσεις της οικογενειακής κατάστασης περιελάμβαναν τις επιλογές: έγγαμος, άγαμος, χήρος ή διαζευγμένος και επιπλέον σημειώθηκε και ο αριθμός των τέκνων τους.

Όσον αφορά την οικονομική τους κατάσταση ερωτήθηκαν για το αν θα τη χαρακτήριζαν κακή, μέτρια, καλή, πολύ καλή ή καμία απάντηση. Το τμήμα αυτό του ερωτηματολογίου συμπληρώθηκε και από τις δύο ομάδες συμμετεχόντων (ασθενείς και υγιείς).

4.4.3 Ανθρωπομετρικά στοιχεία

Στα μετρήσιμα ανθρωπομετρικά στοιχεία περιελήφθησαν το σωματικό βάρος, το ύψος και η περιφέρεια μέσης. Το σωματικό βάρος και το ύψος προσδιορίστηκαν με τη χρήση ζυγαριάς και αναστημόμετρου και στρογγυλοποίηση στο πλησιέστερο 100gr και 0.5cm αντίστοιχα, όπου αυτό ήταν δυνατό, ενώ για κλινήρεις ασθενείς χωρίς δυνατότητα να σταθούν σε όρθια θέση τα στοιχεία συλλέχθηκαν από τις αναφορές του συμμετέχοντος και των συνοδών του.

Από τις τιμές αυτές υπολογίστηκε και ο δείκτης μάζας σώματος και ανάλογα με τις τιμές αυτού έγινε η ταξινόμησή τους ως λιποβαρείς, φυσιολογικού σωματικού βάρους, υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. Ο προσδιορισμός της περιφέρειας της μέσης έγινε στο ύψος του ομφαλού με τη χρήση μεζούρας.

4.4.4 Φυσική δραστηριότητα

Η αξιολόγηση της φυσικής δραστηριότητας έγινε με τη χρήση ημιποσοτικού ερωτηματολογίου που σχεδιάστηκε για τους σκοπούς της μελέτης, και βασίστηκε στα κριτήρια του American College of Sports Medicine (Ainsworth et al, 2000).

Οι συμμετέχοντες ρωτήθηκαν σχετικά με τη συχνότητα άσκησης σε εβδομαδιαία βάση: καθόλου, σπάνια, 1-2 φορές την εβδομάδα, 3 φορές ή παραπάνω την εβδομάδα, τα έτη της συστηματικής φυσικής δραστηριότητας και τη διάρκεια αυτής σε λεπτά.

Αναφορικά με την ένταση της άσκησης κλήθηκαν να την αξιολογήσουν με τη χρήση μιας δωδεκάβαθμης κλίμακας: 1-4 ελαφριά (κατανάλωση < 4 Kcal/min, όπως είναι το αργό βάδισμα, το ψάρεμα και οι χαλαρές εκτάσεις), 5-8: μέτρια (κατανάλωση 4-7 Kcal/min, όπως είναι το ελαφρύ τρέξιμο, το κολύμπι μέτριας έντασης και η ελαφριά γυμναστική), 9-12: έντονη (κατανάλωση >7 Kcal/min, όπως είναι το τρέξιμο, τα βάρη, τα ομαδικά σπορ, το κολύμπι σε έντονο ρυθμό, η γρήγορη ποδηλασία κλπ.).

Ως δραστήριοι ορίστηκαν όλοι όσοι δήλωσαν ότι συμμετέχουν σε οποιαδήποτε μορφή άσκησης τουλάχιστον μία φορά την εβδομάδα για ένα έτος. Οι συμμετέχοντες που δήλωσαν ότι δεν συμμετέχουν σε κανένα είδος δραστηριότητας μέσα στην εβδομάδα, χαρακτηρίστηκαν ως μη δραστήριοι.

4.4.5 Καπνιστικές συνήθειες

Οι συμμετέχοντες ρωτήθηκαν σχετικά με το αν ήταν καπνιστές, μη καπνιστές ή πρώην καπνιστές. Ως καπνιστές ορίστηκαν όσοι κάπνιζαν τουλάχιστον ένα τσιγάρο την ημέρα ή όσοι διέκοψαν το κάπνισμα μέσα στους προηγούμενους 3 μήνες. Ως πρώην καπνιστές ορίστηκαν όσοι διέκοψαν το κάπνισμα τους τελευταίους τρεις μήνες τουλάχιστον. Οι υπόλοιποι χαρακτηρίστηκαν ως μη καπνιστές ή περιστασιακοί καπνιστές.

Οι νυν και οι πρώην καπνιστές κλήθηκαν να απαντήσουν σε περισσότερες ερωτήσεις που αφορούσαν τον αριθμό των τσιγάρων που κάπνιζαν ημερησίως, τα συνολικά έτη της συνήθειας τους αυτής, τα έτη διακοπής καπνίσματος, καθώς επίσης και το είδος του καπνού της προτίμησής τους: ελαφρά τσιγάρα, καπνός, βαριά ή άφιλτρα τσιγάρα. Όλοι ερωτήθηκαν αν κάπνιζαν τη στιγμή της συνέντευξης ή αν είχαν καπνίσει στο παρελθόν πύρο ή πίπα, αν κάπνιζαν στο χώρο της εργασίας τους, στο σπίτι τους ή μπροστά στα παιδιά τους και αν ήταν και οι ίδιοι τους παθητικοί καπνιστές.

Για τους μη καπνιστές έγινε αξιολόγηση του αν υπήρξαν παθητικοί καπνιστές, με ερωτήσεις του τύπου αν υπήρχαν άλλα άτομα στο χώρο της εργασίας τους ή στο ευρύτερο περιβάλλον τους (οικογενειακό και φιλικό) που να κάπνιζαν μπροστά τους για περισσότερο ή τουλάχιστον για 30 λεπτά, καθώς επίσης και ο συνολικός αριθμός των ετών που ήταν παθητικοί καπνιστές.

4.4.6 Διατροφικές συνήθειες

Η αξιολόγηση των διατροφικών συνηθειών έγινε με δύο τρόπους: α) με τη χρήση ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, 76 ερωτήσεων, και β) με τη χρήση του έγκυρου διατροφικού δείκτη MedDietScore (Πίνακας 5).

Το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων ήταν ένας συνδυασμός ποσοτικού και ημιποσοτικού, και έχει ήδη ελεγχθεί για τη αξιοπιστία του (Bountziouka et al, 2011). Ένα σκέλος του, ημιποσοτικό, αναφερόταν στην καταγραφή της συχνότητας κατανάλωσης διαφόρων τροφίμων, σε προκαθορισμένες ποσότητες, (0=ποτέ / σπάνια, 1=1-3 φορές το μήνα, 2=1-2 φορές την εβδομάδα, 3=3-6 φορές την εβδομάδα, 4= 1 φορά την ημέρα, 5= ≥ 2 φορές την ημέρα), στα οποία περιλαμβάνονταν τα ακόλουθα τρόφιμα:

- | | |
|------------------------------------|---|
| - Γάλα/ γιαούρτι πλήρες | - Ψωμί ολικής αλέσεως, φρυγανιά |
| - Γάλα / γιαούρτι χαμηλό σε λιπαρά | - Κουλούρι Θεσ/νίκης, πίτα σουβλάκι, ψωμάκια μπέργκερ |
| - Τυρί κίτρινο | - Κριτσίνια, παξιμάδια, κουλούρια |
| - Τυρί άσπρο | - Δημητριακά πρωινού, μπάρες |
| - Τυρί άπαχο ή χαμηλό σε λιπαρά | - Δημητριακών |
| - Ψωμί άσπρο, φρυγανιά | |

- Ρύζι λευκό
- Ρύζι καστανό
- Μακαρόνια, κριθαράκι, χυλοπίτες, άλλα ζυμαρικά
- Ζυμαρικά ολικής αλέσεως
- Πατάτες βραστές, φούρνου, πουρές
- Πατάτες τηγανητές
- Μοσχάρι (μπριζόλα, μπιφτέκι, κεφτεδάκια, κιμάς)
- Κοτόπουλο / γαλοπούλα (όλα τα είδη)
- Χοιρινό (μπριζόλα, κομμάτι, σουβλάκι)
- Αρνί, κατσίκι, κυνήγι, παϊδάκια
- Αλλαντικά
- Λουκάνικο, μπέικον
- Αλλαντικά / κρεατοσκευάσματα άπαχα ή light
- Ψάρια
- Θαλασσινά (χταπόδι, καλαμάρι, γαρίδες)
- Όσπρια (φακές, φασόλια, ρεβίθια)
- Ωμά λαχανικά
- Βραστά λαχανικά
- Φρούτα
- Χυμός φρούτων
- Αποξηραμένα φρούτα
- Ξηροί καρποί, σπόροι
- Πίτες σπιτικές (π.χ. τυρόπιτα, σπανακόπιτα)
- Πίτες έτοιμες
- Γλυκά ταψιού
- Γλυκά κουταλιού, κομπόστα, ζελέ
- Πάστες, τάρτα
- Κρουασάν, γκοφρέτες, κέικ, μπισκότα
- Σοκολάτα (όλα τα είδη)
- Παγωτό, μιλκ σέικ, κρέμα, ρυζόγαλο
- Πατατάκια, γαριδάκια, ποπ κορν
- Μέλι, μαρμελάδα, ζάχαρη (π.χ. σε ψωμί, καφέ)
- Ελιές
- Κρασί
- Μπύρα
- Άλλο είδος αλκοόλ
- Αναψυκτικά
- Αναψυκτικά light
- Καφές
- Τσάι, άλλα αφεψήματα
- Μαγιονέζα, σως
- Μαγιονέζα, σως light
- Αυγά

Σε συμπληρωματικές ερωτήσεις αξιολογήθηκαν:

- η ημερήσια πρόσληψη νερού
- το είδος και η ποσότητα του καφέ
- το είδος και η ποσότητα του τσαγιού
- το είδος και η ποσότητα των αναψυκτικών
- η εβδομαδιαία κατανάλωση έτοιμου φαγητού
- το είδος και η ποσότητα του κρασιού (λευκό ή κόκκινο)
- αν λαμβάνουν πρωινό, πόσο συχνά και από τι αποτελούνταν συνήθως
- ο συνολικός αριθμός των ημερήσιων γευμάτων, χωρίς να θεωρήθηκε η απλά κατανάλωση καφέ ή τσαγιού ότι αποτελούσε γεύμα.

Επιπλέον, στο σκέλος των μη ποσοτικών ερωτήσεων αξιολογήθηκαν διατροφικοί παράγοντες όπως

- το αν προσέθεταν ή όχι επιπλέον αλάτι
- το αν κατανάλωναν γλυκαντικές ουσίες
- το αν κατανάλωναν προϊόντα βιολογικά
- το αν κατανάλωναν προϊόντα σόγιας

Επίσης, έγιναν ερωτήσεις σχετικά με τα σκεύη που χρησιμοποιούσαν στο μαγείρεμα (αντιοκολλητικά, ανοξείδωτα, εμαγιέ ή άλλα), καθώς επίσης και για το χειρισμό φρούτων και λαχανικών, π.χ. αν τα έπλεναν με νερό ή με νερό και υγρό σαπουνι.

Τέλος, για τη βέλτιστη αξιολόγηση της διατροφικής πρόσληψης οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να απαντήσουν στο ερώτημα αν λάμβαναν συμπληρώματα διατροφής και ποια ήταν αυτά.

Ο δείκτης MedDietScore παρουσιάζεται στον **Πίνακα 5** και έχει βρεθεί έγκυρος και αξιόπιστος στη διεθνή βιβλιογραφία (Panagiotakos, 2006, Panagiotakos, 2007).

Πίνακας 5: Ο διατροφικός δείκτης MedDietScore

	Συχνότητα κατανάλωσης (μερίδες /εβδομάδα)					
	Ποτέ	1-6	7-12	13-18	19-31	>32
Μη επεξεργασμένα δημητριακά (ολικής άλεσης ψωμί, ζυμαρικά, ρύζι,)	0	1	2	3	4	5
Πατάτες	Ποτέ	1-4	5-8	9-12	13-18	>18
Φρούτα	Ποτέ	1-4	5-8	9-15	16-21	>22
Λαχανικά	Ποτέ	1-6	7-12	13-20	21-32	>33
Όσπρια	Ποτέ	<1	1-2	3-4	5-6	>6
Ψάρια	Ποτέ	<1	1-2	3-4	5-6	>6
Κόκκινο κρέας και παράγωγα	≤1	2-3	4-5	6-7	8-10	>10
Πουλερικά	≤3	4-5	5-6	7-8	9-10	>10
Γαλακτοκομικά προϊόντα (τυρί, γιαούρτι, γάλα)	≤10	11-15	16-20	21-28	29-30	>30
Χρήση ελαιόλαδου στο μαγείρεμα (φορές /εβδομάδα)	Ποτέ	Σπάνια	<1	1-3	3-5	Καθημερινά
Αλκοολούχα ποτά (ml/ημέρα, 100ml = 1 ποτήρι)	<300	300	400	500	600	>700 ή 0
	5	4	3	2	1	0

4.4.6 Ψυχολογική αξιολόγηση

Η ψυχολογική αξιολόγηση έγινε με βάση την κλίμακα του κέντρου Επιδημιολογικών Μελετών Κατάθλιψης CES-D (Radloff, 1997), για την κατάταξη και εκτίμηση της κατάθλιψης, η οποία αποτελείται από 15 ερωτήσεις.

Οι συμμετέχοντες κλήθηκαν να απαντήσουν πόσο συχνά (0-5, 5-15, 15-45, 45-60 ή πάνω από 60 ημέρες) τους τελευταίους τρεις μήνες (90 ημέρες):

1. Δεν ήταν ικανοποιημένοι από τους ρυθμούς της ζωής τους
2. Δυσκολεύτηκαν να κοιμηθούν το βράδυ
3. Ένιωθαν να επωμίζονται περισσότερες ευθύνες από όσες μπορούσαν
4. Αισθάνονταν τους γύρω τους να τους εκτιμούν και να τους σέβονται
5. Ήταν ικανοποιημένοι από τις κοινωνικές τους συναναστροφές
6. Ήταν ικανοποιημένοι από τις επιδόσεις στη δουλειά τους
7. Αισθάνονταν ελευθερία στην εργασία τους
8. Αισθάνονταν ότι η εργασία τους διεισδύει στην προσωπική τους ζωή
9. Είχαν οικονομική ασφάλεια και σιγουριά από τη δουλειά τους
10. Η αμοιβή ήταν ικανοποιητική για την εργασία τους
11. Είχαν αρκετό χρόνο για τον εαυτό τους
12. Θα χαρακτήριζαν την επικοινωνία με το σύντροφό τους ικανοποιητική

13. Πιέζονταν στη σχέση τους
14. Μπορούσαν να στηριχθούν στην οικογένειά τους για κάποιο πρόβλημα
15. Το οικογενειακό τους περιβάλλον τους επηρέαζε στη λήψη αποφάσεων

Οι ερωτήσεις βαθμολογήθηκαν με μία κλίμακα από 0 έως 4. Οι ερωτήσεις 1, 2, 3, 8, 13 και 15 βαθμολογήθηκαν με αύξουσα κλίμακα: 0-5 ημέρες=0, 5-15 ημέρες=1, 15-45 ημέρες=2, 45-60 ημέρες=3, >60 ημέρες=4, ενώ οι ερωτήσεις 4, 5, 6, 7, 9, 10, 11, 12, 14 με φθίνουσα κλίμακα: 0-5 ημέρες=4, 5-15 ημέρες=3, 15-45 ημέρες=2, 45-60 ημέρες=1, >60 ημέρες=0. Με βάση αυτή τη βαθμολόγηση υπολογίστηκε το ψυχολογικό σκορ, όπου υψηλότερες τιμές έδειχναν βαρύτερης μορφή κατάθλιψη.

4.4.7 Ιατρικό και κλινικό ιστορικό

Στην ενότητα αυτή καταγράφηκε από το οικογενειακό ιστορικό όλων των συμμετεχόντων αν υπήρχε ιστορικό οποιαδήποτε μορφής καρκίνου, καρκίνου του πεπτικού και καρκίνου του παχέος εντέρου στην οικογένεια. Αν υπήρξε ατομικό ή οικογενειακό κληρονομικό ιστορικό συνδρόμου πολυποδίασης, αν ο συμμετέχων είχε υποβληθεί σε χειρουργική αφαίρεση πολυπόδων, χολοκυστεκτομή, αν είχε νοσήσει από ελκώδη κολίτιδα, νόσο του Crohn, έλκος ή γαστρίτιδα. Αν εμφάνιζε υπέρταση, υπερλιπιδαιμία, διαβήτη ή οποιοδήποτε είδους θυρεοειδοπάθεια, για πόσο καιρό και πως τα ρύθμιζε. Επίσης, συλλέχτηκαν στοιχεία που αφορούσαν τη συστηματική λήψη ασπιρίνης, στατινών και συμπληρωμάτων διατροφής.

4.4.8 Η γνώμη των ειδικών (*experts opinion*)

Πέρα από τα στοιχεία που αφορούσαν τους ασθενείς και τους μάρτυρες, κλήθηκαν να απαντήσουν σε ερωτηματολόγιο και οι ειδικοί, στους οποίους περιελήφθησαν διαιτολόγοι, παθολόγοι-ογκολόγοι, ακτινοθεραπευτές και γαστρεντερολόγοι, με μόνο κριτήριο συμμετοχής την πενταετή κατ' ελάχιστο άσκηση του επαγγέλματος. Η μέθοδος αυτή είναι κλασσική μέθοδος προβλέψεων στην οικονομετρία. Το ερωτηματολόγιο τους αποτελούνταν από τα έντεκα συστατικά του MedDietScore τα οποία κλήθηκαν να βαθμολογήσουν από το 1 έως το 11 για τον καρκίνο του ανώτερου και τον καρκίνο του κατώτερου πεπτικού αντίστοιχα. Η τιμή 1 αντιστοιχούσε στον πιο σημαντικό, κατά τη γνώμη τους, παράγοντα (ανεξάρτητα από το αν δρα προστατευτικά ή επιβαρυντικά) και το 11 στο λιγότερο σημαντικό παράγοντα. Το απαιτούμενο δείγμα των ειδικών είχε υπολογισθεί στα 100 άτομα.

4.5 Στατιστική ανάλυση

Για όλες τις στατιστικές αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το πρόγραμμα SPSS 18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

4.5.1. Περιγραφικά στοιχεία του δείγματος

Για τις συνεχείς μεταβλητές που ακολουθούσαν κανονική κατανομή χρησιμοποιήθηκε ο μέσος όρος \pm την τυπική απόκλιση, ενώ για τις κατηγορικές μεταβλητές χρησιμοποιήθηκαν οι συχνότητες. Το Student's t-test για ανεξάρτητα δείγματα χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση των διαφορών των μέσων όρων για τις μεταβλητές που ακολουθούσαν κανονική κατανομή (π.χ. Δείκτης Μάζας Σώματος, MedDietScore), ενώ το chi-square test χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της εξάρτησης μεταξύ κατηγορικών μεταβλητών. Η κανονικότητα των μεταβλητών αξιολογήθηκε με τη χρήση των P-P plots.

4.5.2 Έλεγχος της αξιοπιστίας του MedDietScore για καρκίνους του πεπτικού συστήματος

Δεδομένου ότι το MedDietScore κατασκευάστηκε για την αποτίμηση της Μεσογειακής διαίτας και έχει ελεγχθεί ως προς την αξιοπιστία του για καρδιαγγειακά και καρδιομεταβολικά νοσήματα, ο πρώτος στόχος της παρούσας μελέτης ήταν ο έλεγχος της αξιοπιστίας του MedDietScore για καρκίνους του πεπτικού συστήματος. Για το λόγο αυτό στο δείγμα της μελέτης υπολογίσθηκαν η ευαισθησία (το πηλίκο των ορθώς θετικών περιστατικών προς το άθροισμα των ορθών θετικών και των ψευδώς αρνητικών περιστατικών), η ειδικότητα (το πηλίκο των ορθώς αρνητικών περιστατικών προς το άθροισμα των ορθώς αρνητικών και των ψευδώς θετικών περιστατικών), η διαγνωστική αξία (το πηλίκο των ορθώς θετικών προς τα ορθώς αρνητικά περιστατικά), και η θετική και αρνητική προβλεπτικότητα (η πιθανότητα της ανάπτυξης ή όχι της νόσου δοθέντος του θετικού ή αρνητικού αποτελέσματος αντίστοιχα). Για όλες τις παραπάνω μετρήσεις υπολογίσθηκαν και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης. Η βέλτιστη τιμή του σκορ που διαφοροποιούσε τους συμμετέχοντες με τη νόσο από αυτούς που δεν εμφάνιζαν τη νόσο καθορίστηκε με τη χρήση της μεθοδολογίας της ανάλυσης κατωφλιών. Ειδικότερα, η μεγαλύτερη απόσταση από τη διαγώνιο γραμμή της καμπύλης ROC (receiver operating characteristic curve) καθόρισε το κρίσιμο σημείο (ευαισθησία X {1-ειδικότητα}).

Η πολυπαραγοντική ανάλυση εφαρμόστηκε για την αξιολόγηση του MedDietScore σε σχέση με το υπό μελέτη νόσημα και τα αποτελέσματά της παρουσιάστηκαν ως σχετικός λόγος και

το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης. Το C-statistic, μία μέτρηση του πόσο σωστά μπορεί ένα εργαλείο πρόβλεψης (δηλ. ο διατροφικός δείκτης) να διαχωρίσει τους ασθενείς από τους υγιείς υπολογίστηκε, βασιζόμενοι στα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης (τιμές κοντά στο 1 υποδηλώνουν καλή διαγνωστική αξία). Επιπλέον, εφαρμόστηκε η διακρίνουσα ανάλυση με τη χρήση του λάμδα του Wilk's lambda (θεωρητικό εύρος τιμών 0-1, όσο μικρότερη η τιμή του λάμδα τόσο το καλύτερο), προκειμένου να ιεραρχηθούν τα 11 συστατικά του MedDietScore. Όλες οι τιμές p βασίστηκαν σε διπλά τεστ και συγκρίθηκαν με ένα επίπεδο σημαντικότητας 5%.

4.5.3 Μεθοδολογία δημιουργίας του τροποποιημένου-MedDietScore

Υπολογίστηκαν η ευαισθησία (το πηλίκο των ορθώς θετικών περιστατικών προς το άθροισμα των ορθών θετικών και των ψευδώς αρνητικών περιστατικών), η ειδικότητα (το πηλίκο των ορθώς αρνητικών περιστατικών προς το άθροισμα των ορθώς αρνητικών και των ψευδώς θετικών περιστατικών), η διαγνωστική αξία (το πηλίκο των ορθώς θετικών προς τα ορθώς αρνητικά περιστατικά), και η θετική και αρνητική προβλεπτικότητα (η πιθανότητα της ανάπτυξης ή όχι της νόσου δοθέντος του θετικού ή αρνητικού αποτελέσματος αντίστοιχα). Για όλες τις παραπάνω μετρήσεις υπολογίστηκαν και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης. Η βέλτιστη τιμή του σκορ που διαφοροποιούσε τους συμμετέχοντες με τη νόσο από αυτούς που δεν εμφάνιζαν τη νόσο καθορίστηκε με τη χρήση της μεθοδολογίας της ανάλυσης κατωφλιών. Ειδικότερα, η μεγαλύτερη απόσταση από τη διαγώνιο γραμμή της καμπύλης ROC (receiver operating characteristic curve) καθόρισε το κρίσιμο σημείο (ευαισθησία X {1-ειδικότητα}). Ο συντελεστής ενδοσυσχετίσεων (intra-class correlation coefficient, ICC) υπολογίστηκε για να αξιολογηθεί το επίπεδο ενδοσυσχετίσεων των διαφόρων τροφίμων (θεωρητικό εύρος τιμών 0 to 1, όπου οι τιμές κοντά στο 1 υποδεικνύουν υψηλού βαθμού ενδοσυσχετίσεις).

Η πολυπαραγοντική ανάλυση εφαρμόστηκε για την αξιολόγηση του τροποποιημένου δείκτη *modified-MedDietScore* σε σχέση με το υπό μελέτη νόσημα και τα αποτελέσματά της παρουσιάστηκαν ως σχετικός λόγος και το αντίστοιχο 95% διάστημα εμπιστοσύνης. Το C-statistic, μία μέτρηση του πόσο σωστά μπορεί ένα εργαλείο πρόβλεψης (δηλ. ο διατροφικός δείκτης) να διαχωρίσει τους ασθενείς από τους υγιείς υπολογίστηκε, βασιζόμενοι στα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης (τιμές κοντά στο 1 υποδηλώνουν καλή διαγνωστική αξία). Όλες οι τιμές p βασίστηκαν σε διπλά τεστ και συγκρίθηκαν με ένα επίπεδο σημαντικότητας 5%.

4.5.4 Στατιστική ανάλυση για τη σχέση του αλκοόλ με τον καρκίνο του παχέος εντέρου

Η πολυπαραγοντική ανάλυση εφαρμόστηκε για τον έλεγχο της συσχέτισης της κατανάλωσης αλκοόλ (ημερήσια προσλαμβανόμενη ποσότητα και είδος αλκοόλ) σε σχέση με την πιθανότητα να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου. Για τις μεταβλητές που έμπαιναν στα μοντέλα της πολυπαραγοντικής και που εμφάνισαν $p < 0,10$ level αποφασίστηκε η παραμονή τους στα μοντέλα μαζί με τις μεταβλητές εκείνες που είχαν προταθεί από τη βιβλιογραφία ως πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες. Το κριτήριο Wald χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της σημαντικότητας και για την ιεράρχηση της συσχέτισης των ανεξάρτητων μεταβλητών με την επικείμενη νόσο. Όλες οι τιμές p βασίστηκαν σε διπλά τεστ και συγκρίθηκαν με ένα επίπεδο σημαντικότητας 5%.

4.5.5 Στατιστική ανάλυση για την επίδραση της Μεσογειακής διαίτας στη σχέση καπνίσματος και καρκίνου του παχέος εντέρου

Η πολυπαραγοντική ανάλυση εφαρμόστηκε για την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ καπνιστικών συνηθειών και της πιθανότητας να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου, αφού προηγήθηκε εξομοίωση ως προς τους γνωστούς συγχυτικούς παράγοντες (δηλ. ηλικία, φύλο, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου, κατανάλωση αλκοόλ, περιφέρεια μέσης, αλλά και των διατροφικών συνηθειών με τη χρήση του MedDietScore). Επιπλέον, ως κατώφλι χρησιμοποιήθηκε η τιμή 29 του MedDietScore (για να ορίσει το καλό επίπεδο υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας) και εφαρμόστηκε στη συνέχεια πολυπαραγοντική ανάλυση για την αξιολόγηση της κύριας ερευνητικής υπόθεσης, αν δηλαδή υπάρχει κάποιος διαμεσολαβητικός ρόλος της Μεσογειακής διαίτας στη σχέση μεταξύ καπνίσματος και καρκίνου του παχέος εντέρου. Όλες οι τιμές p βασίστηκαν σε διπλά τεστ και συγκρίθηκαν με ένα επίπεδο σημαντικότητας 5%.

4.5.6 Στατιστική ανάλυση για την επίδραση της Μεσογειακής διαίτας στη σχέση μεταβολικού συνδρόμου και καρκίνου του παχέος εντέρου

Για την αξιολόγηση της παρουσίας ή μη του μεταβολικού συνδρόμου χρησιμοποιήθηκαν τα κριτήρια του Third Adult Treatment Panel of the NCEP, όπου η παρουσία του μεταβολικού συνδρόμου τεκμηριώνεται από την παρουσία τριών ή περισσότερων από τα ακόλουθα πέντε κριτήρια: α) κοιλιακού τύπου παχυσαρκία, περιφέρεια μέσης $>102\text{cm}$ για τους άνδρες και $>88\text{cm}$ για τις γυναίκες, β) υπερτριγλυκεριδαιμία, τιμή τριγλυκεριδίων νηστείας $\geq 150\text{ mg/dl}$, γ) τιμή της HDL νηστείας $<40\text{ mg/dl}$ για τους άνδρες και $< 50\text{mg/dl}$ για τις γυναίκες, δ) υψηλή αρτηριακή

πίεση, ≥ 130 mm Hg για την συστολική ή ≥ 85 mm Hg για τη διαστολική πίεση, και ε) υψηλή τιμή γλυκόζης ορού νηστείας ≥ 110 mg/dl. Η πολυπαραγοντική ανάλυση εφαρμόστηκε για την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ μεταβολικού συνδρόμου και της πιθανότητας να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου, αφού προηγήθηκε εξομοίωση ως προς τους γνωστούς συγχυτικούς παράγοντες (δηλ. ηλικία, φύλο, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου, κατανάλωση αλκοόλ, περιφέρεια μέσης, αλλά και των διατροφικών συνηθειών με τη χρήση του MedDietScore). Όλες οι τιμές p βασίστηκαν σε διπλά τεστ και συγκρίθηκαν με ένα επίπεδο σημαντικότητας 5%.

4.5.7 Στατιστική ανάλυση για τη γνώμη των ειδικών

Για την αξιολόγηση και τη σύγκριση των απόψεων των ειδικών, γιατρών και διαιτολόγων, χρησιμοποιήθηκαν τα έντεκα συστατικά στοιχεία του MedDietScore τα οποία και βαθμολογήθηκαν για τη σημαντικότητά τους στους καρκίνους του ανώτερου και κατώτερου πεπτικού ξεχωριστά. Από τα περιγραφικά στοιχεία χρησιμοποιήθηκαν τα αντίστοιχα γραφήματα με τα ποσοστά για καθένα επάγγελμα (γιατρός ή διαιτολόγος) και καθεμιά από τις μεταβλητές ξεχωριστά για τους καρκίνους του ανώτερου και κατώτερου πεπτικού.

5. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

5.1 Περιγραφικά στοιχεία του δείγματος

Στον **Πίνακα 6** παρουσιάζονται τα βασικά κοινωνικο-οικονομικο-δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος.

Πίνακας 6. Βασικά κοινωνικό-οικονομικό-δημογραφικά χαρακτηριστικά του δείγματος

	Ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου	Υγιείς	<i>p</i>
N	250	250	
Ηλικία	63 ± 12	55 ± 13	<0,001
Φύλο (άνδρες %)	147 (59%)	112 (44,8%)	<0,001
Έτη σπουδών	10 ± 4	11 ± 5	0,04
Οικογενειακή κατάσταση			<0,001
	<i>Εγγαμος /η</i>	82,4	76,4
	<i>Άγαμος /η</i>	2,8	12,4
	<i>Διαζευγμένος /η</i>	5,6	2,8
	<i>Χήρος /α</i>	9,2	8,4
Αριθμός παιδιών	1,9 ± 1	1,8 ± 1	0,6
Οικονομική κατάσταση			0,04
	<i>Πολύ καλή</i>	5,8	6,8
	<i>Καλή</i>	43,6	55,8
	<i>Μέτρια</i>	44,0	35,7
	<i>Κακή</i>	6,6	1,6
Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου (ναι έναντι όχι, %)	39 (15,9%)	17 (6,9%)	0,001

Όπως φαίνεται από τα στοιχεία του **Πίνακα 6**, υπήρχε διαφορά στην κατανομή της ηλικίας και του φύλου, παρόλο που ο σχεδιασμός προέβλεπε εξομοίωση, ως εκ τούτου και οι δύο αυτοί παράγοντες συμπεριλήφθηκαν σε όλα τα πολυπαραγοντικά στατιστικά μοντέλα που ακολούθησαν. Επίσης, οι ασθενείς είχαν ελαφρά χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο, ήταν πιο πιθανό να είναι έγγαμοι, ήταν σε χειρότερη οικονομική κατάσταση, και όπως αναμενόταν είχαν μεγαλύτερη συχνότητα ιστορικού καρκίνου στην οικογένεια τους.

Στον **Πίνακα 7** παρουσιάζονται οι καπνιστικές και οι επιλεγμένες διατροφικές συνήθειες στους ασθενείς και τους υγιείς της μελέτης.

Πίνακας 7. Καπνιστικές και διατροφικές συνήθειες του δείγματος

	Ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου	Υγιείς	P
Δείκτης Μάζας Σώματος (kg/m ²)	26,5 ± 4,3	27,3 ± 5,2	0,04
Περιφέρεια μέσης (cm)	98,3 ± 13,8	94,8 ± 15,5	0,09
Φυσική δραστηριότητα (ναι έναντι όχι)	130 (52%)	147 (58,8%)	0,12
Καπνιστικές συνήθειες			<0,001
	<i>Ποτέ</i>	87 (34,8%)	129 (51,6%)
	<i>Σύγχρονος</i>	66 (26,4%)	73 (29,2%)
	<i>Πρώην</i>	97 (38,8%)	48 (19,2%)
<i>Είδος τσιγάρων</i>			<0,001
	<i>Βαριά</i>	63 (25,4%)	74 (30%)
	<i>Ελαφριά</i>	90 (36,3%)	35 (14,2%)
Κατανάλωση αλκοόλ			<0,001
<i>Ποτέ/ σπάνια, <12 g αιθανόλης/ημέρα (n=5,4% ασθενών)</i>			
<i>12-35 g αιθανόλης/ημέρα (n=15,3% ασθενών)</i>	125 (50,4%)	122 (49,0%)	
<i>26-48 g αιθανόλης/ ημέρα (n=14,5% ασθενών)</i>	38 (15,3%)	88 (35,3%)	
<i>48+ g αιθανόλης /ημέρα (n=19,8% ασθενών)</i>	36 (14,5%)	29 (11,6%)	
Είδος αλκοόλ			0,40
	<i>Κανένα</i>	19,8	25,0
	<i>Κόκκινο κρασί (19,8% ασθενών)</i>	16,9	13,7
	<i>Λευκό κρασί (16,9% ασθενών)</i>	8,5	11,7
	<i>Μπίρα (8,5% ασθενών)</i>	1,2	2,0
	<i>Ουίски (1,2% ασθενών)</i>	3,6	3,6
Ημερήσιος αριθμός γευμάτων	3±1,0	4±1,1	<0,001
Ημερήσια κατανάλωση καφέ			0,25
	<i>Καθόλου</i>	12,9 %	15,6 %
	<i>1 φλιτζάνι</i>	32,9 %	35,2 %
	<i>2-3 φλιτζάνια</i>	44,6 %	44,0 %
	<i>4-5 φλιτζάνια</i>	7,6 %	3,2 %
	<i>5+ φλιτζάνια</i>	2,0 %	2,0 %
Ημερήσια κατανάλωση τσαγιού			0.04
	<i>Καθόλου</i>	75,7 %	73,0 %
	<i>1 φλιτζάνι</i>	22,3 %	20,2 %
	<i>2-3 φλιτζάνια</i>	1,6 %	6,5 %
	<i>4-5 φλιτζάνια</i>	0,4 %	0,0 %
	<i>5+ φλιτζάνια</i>	0,0 %	0,4 %

Όπως φαίνεται από τα στοιχεία του **Πίνακα 7** στατιστικά σημαντικές διαφορές υπήρχαν ως προς τον Δείκτη Μάζας Σώματος με τους υγιείς να έχουν υψηλότερη μέση τιμή και την περιφέρεια μέσης να είναι μεγαλύτερη στους ασθενείς. Ως προς τις καπνιστικές συνήθειες μεγαλύτερο ποσοστό των υγιών ανέφερε ότι δεν υπήρξε ποτέ καπνιστής, ενώ διπλάσιο ήταν το ποσοστό των ασθενών που ανέφεραν ότι υπήρξαν πρώην καπνιστές. Αναφορικά με το αλκοόλ δεν παρατηρήθηκαν διαφορές ως προς το είδος που συνήθως καταναλώνονταν, αλλά ως προς την συνήθη καταναλωθείσα ποσότητα όπου βρέθηκε ότι ποσοστό των υγιών που ανέφεραν ότι καταναλώναν

26-48 γρ αιθανόλης την ημέρα ήταν διπλάσιο από το αντίστοιχο των ασθενών. Οι υγιείς καταλάωναν περισσότερα γεύματα ημερησίως σε σύγκριση με τους ασθενείς, ενώ ως προς την ημερήσια κατανάλωση τσαγιού αυτή ήταν τετραπλάσια για την κατηγορία 2-3 φλιτζάνια ημερησίως. Καμία διαφορά δεν παρατηρήθηκε όσον αφορά τη φυσική δραστηριότητα και την ημερήσια κατανάλωση καφέ.

Στον **Πίνακα 8** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης σε ένα πλήρες μοντέλο για τη διερεύνηση του ρόλου της Μεσογειακής διαίτας στον καρκίνο του παχέος εντέρου.

Πίνακας 8. Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης για το ρόλο της Μεσογειακής διαίτας στον καρκίνο του παχέος εντέρου. Τα αποτελέσματα παρατίθενται ως σχετικοί λόγοι και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

	Σχετικός Λόγος	95% ΔΕ
Ηλικία (ανά 1 έτος)	1,08	1,06, 1,10
Φύλο (άνδρες έναντι γυναικών)	1,28	0,83, 1,99
Φυσική δραστηριότητα (ενεργοί έναντι μη)	0,93	0,61, 1,42
Δείκτης Μάζας Σώματος (1kg/m ²)	0,95	0,90, 0,99
Κάπνισμα οποτεδήποτε (ναι έναντι όχι)	1,95	1,25, 3,04
Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου παχέος εντέρου (ναι έναντι όχι)	3,91	1,95, 7,86
Modified-MedDietScore	0,87	0,83, 0,91

Όπως φαίνεται από τα στοιχεία του **Πίνακα 8** επιβαρυντικοί παράγοντες για τον καρκίνο του παχέος εντέρου είναι η αύξηση της ηλικίας, το αν κάποιος υπήρξε καπνιστής οποιαδήποτε στιγμή, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ ο Δείκτης Μάζας Σώματος και η υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας (για την αποτίμησή της χρησιμοποιήθηκε ο τροποποιημένος MedDietScore) έχουν προστατευτική συσχέτιση. Κανένα στατιστικά σημαντικό ρόλο δεν βρέθηκε να έχει η φυσική δραστηριότητα.

Στον **Πίνακα 9** παρουσιάζονται κάποιες από τις διατροφικές συνήθειες του δείγματος οι οποίες αφορούν την κατανάλωση επιτραπέζιου αλατιού, προϊόντων κρέατος με υψηλή

περιεκτικότητα σε αλάτι, ταχυφαγείων, καθώς επίσης τη λήψη συμπληρωμάτων διατροφής και τη χρήση αντικοληθτικών μαγειρικών σκευών.

Πίνακας 9. Διατροφικές συνήθειες του δείγματος

	Ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου	Υγιείς	<i>p</i>
Συστηματική χρήση επιτραπέζιου αλατιού μετά το μαγείρεμα, % ναι	42,7 %	29,6%	0,002
Κατανάλωση προϊόντων κρέατος με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι (φορές την εβδομάδα)	1,2 ± 2,5	1,1 ± 1,8	0,47
Εβδομαδιαία συχνότητα κατανάλωσης ταχυφαγείων	1,6 ± 1	1,6 ± 0,9	0,39
Λήψη βιταμινών ή άλλων συμπληρωμάτων διατροφής, % ναι	10,6 %	14,5 %	0,01
Συστηματική χρήση αντικοληθτικών μαγειρικών σκευών, % ναι	46,3 %	40,8 %	0,3

Από τα στοιχεία του **Πίνακα 9** προκύπτει ότι σχεδόν το διπλάσιο ποσοστό των ασθενών χρησιμοποιούσε επιτραπέζιο αλάτι μετά το μαγείρεμα, ενώ ένα λίγο μεγαλύτερο ποσοστό των υγιών λάμβανε συμπληρώματα διατροφής. Καμία διαφορά δεν υπήρξε μεταξύ των δύο ομάδων αναφορικά με την κατανάλωση προϊόντων κρέατος υψηλής περιεκτικότητας σε αλάτι, τη συστηματική χρήση αντικοληθτικών μαγειρικών σκευών και την εβδομαδιαία συχνότητα κατανάλωσης ταχυφαγείων.

Στον **Πίνακα 10** παρουσιάζεται η κατανομή των συνοδών καρδιομεταβολικών νοσημάτων και του μεταβολικού συνδρόμου σε ασθενείς και υγιείς.

Πίνακας 10. Συνοδά καρδιομεταβολικά νοσήματα του δείγματος και η κατανομή τους

	Ασθενείς	Υγιείς	<i>p-value</i>
Υπέρταση	40,8%	30,4%	0,04
Υπερχοληστερολαιμία	36,8%	37,2%	0,96
Σακχαρώδης διαβήτης	23,2%	12,4%	0,006
Παχυσαρκία	18,8%	24,0%	0,15
Κεντρικού τύπου παχυσαρκία	38,8%	42,4%	0,41
Μεταβολικό σύνδρομο*	30,0%	20,8%	0,02

*Ο ορισμός του Μεταβολικού συνδρόμου έγινε σύμφωνα με τα κριτήρια του Third Adult Treatment Panel of the National Cholesterol Education Program.

Όπως φαίνεται από τα στοιχεία του **Πίνακα 10**, οι ασθενείς εμφάνιζαν σε μεγαλύτερο ποσοστό υπέρταση, σακχαρώδη διαβήτη και μεταβολικό σύνδρομο, ενώ καμία στατιστικά σημαντική διαφορά δεν βρέθηκε για την υπερχοληστερολαιμία, την παχυσαρκία και την κεντρικού τύπου παχυσαρκία.

Στον **Πίνακα 11** παρουσιάζεται η κατανομή των απαντήσεων των ασθενών (Α) και των υγιών (Υ) της μελέτης αναφορικά με το διατροφικό ερωτηματολόγιο.

Πίνακας 11: Αποτελέσματα του ερωτηματολογίου συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων

	Ποτέ/ Σπάνια		1-3 φ/ μήνα		1-2 φ/ εβδομ.		3-6 φ/ εβδομ.		1 φ/ ημέρα		≥ 2 φ/ ημέρα		p-value
	A	Y	A	Y	A	Y	A	Y	A	Y	A	Y	
Γάλα/ γιαούρτι πλήρες (1 ποτήρι/ 1 κεσεδάκι)	39,4	72,2	12,1	4,2	14,4	6,9	15,9	2,1	13,6	6,9	4,5	7,6	<0,001
Γάλα/ γιαούρτι χαμηλό σε λιπαρά (1 ποτήρι/ 1 κεσεδάκι)	65,9	27,8	4,5	2,8	2,3	16,0	9,1	16,7	13,6	22,9	4,5	13,9	<0,001
Τυρί κίτρινο(30 γρ)	20,5	26,9	9,8	22,1	23,5	55,1	26,5	15,9	12,1	6,2	7,6	2,8	0,004
Τυρί άσπρο (30 γρ)	12,1	13,8	3,8	5,5	12,1	22,1	37,1	36,6	12,9	13,1	23,0	9,0	0,03
Τυρί άπαχο ή χαμηλό σε λιπαρά (light, κότατζ) (30 γρ)	78,8	58,6	6,8	7,6	3,0	16,6	8,3	11,0	2,3	4,1	0,8	2,1	0,002
Ψωμί άσπρο (1 φέτα 30γρ ή φέτα τοστ), φρυγανιά (2 τμχ)	10,6	25,5	3	11,7	3,8	8,3	2,3	4,8	12,1	14,5	68,2	35,2	<0,001
Ψωμί ολικής αλέσεως (1 φέτα 30γρ ή φέτα τοστ), φρυγανιά (2 τμχ)	62,9	42,1	9,1	7,6	3,8	9,0	3,0	9,0	9,1	15,2	12,1	17,2	0,007
Κουλούρι Θεσ/κης, πίτα (σουβλάκι), ψωμάκια μπέργκερ (1 τμχ)	53	35,9	22,7	35,9	13,6	20,7	6,8	6,2	3,0	1,4	0,8	0	0,03
Κριτσίνια (2 λεπτά), παξιμάδια (1 μέτριο), κουλούρια (2 μέτρια)	61,4	40,7	17,4	23,4	10,6	22,1	5,3	7,6	2,3	3,4	3,0	2,8	0,02
Δημητριακά πρωινού (½ φλ), μπάρες δημητριακών (1 τμχ)	75,8	53,8	7,6	9,7	3,8	6,9	2,3	11,0	9,8	17,2	0,8	1,4	0,004
Ρύζι λευκό (1 φλ)	4,5	4,8	26,5	29,7	47,7	55,2	20,5	9,7	0,8	0,7	-	-	0,17
Ρύζι καστανό (1 φλ)	98,5	91,0	0	4,2	1,5	4,9	-	-	-	-	-	-	0,02
Μακαρόνια, κριθαράκι, χυλοπίτες, άλλα ζυμαρικά (1 φλ)	1,5	2,1	11,4	13,1	34,8	62,8	50,8	22,1	1,5	0	-	-	<0,001
Ζυμαρικά ολικής αλέσεως (1 φλ)	87,9	83,9	0	5,6	6,1	9,8	5,3	0,7	0,8	0	-	-	0,005
Πατάτες βραστές, φούρνου, πουρές (1 μέτρια/ ½ φλ)	1,5	4,8	19,7	22,1	46,2	53,1	31,8	17,2	0,8	2,8	-	-	0,03
Πατάτες τηγανιτές (½ μερίδα εστιατορίου)	15,2	34,5	27,3	46,9	27,3	12,4	28,0	4,1	2,3	2,1	-	-	<0,001
Μοσχάρι (μπριζόλα, μπιφτέκι, κεφτεδάκια, κιμάς) (150 γρ)	3	0,7	18,9	23,4	47,0	64,8	30,3	11,0	0,8	0	-	-	<0,001
Κοτόπουλο/ γαλοπούλα (όλα τα είδη) (150 γρ)	5,3	2,1	20,5	11,7	60,6	69,7	13,6	15,2	0	0,7	0	0,7	0,15
Χοιρινό (μπριζόλα, κομμάτι, σουβλάκι) (150 γρ)	14,4	14,6	25,8	27,1	44,7	52,8	14,4	5,6	-	-	0,8	0	0,11
Αρνί, κατσίκι, κυνήγι, παϊδάκια (150 γρ)	43,9	44,8	34,8	44,1	15,2	10,3	5,3	0,7	-	-	0,8	0	0,06
Αλλαντικά (1 φέτα)	53,8	53,1	18,2	17,9	13,6	15,9	6,1	8,3	4,5	4,8	3,8	0	0,29
Λουκάνικα (1 μέτριο), μπέικον (2 φέτες)	64,4	53,1	26,5	40,0	3,8	3,4	3,0	3,4	0,8	0	1,5	0	0,13
Αλλαντικά/ κρεατοσκευάσματα άπαχα ή light (όπως παραπάνω)	92,4	75,9	0,8	11,0	5,3	7,6	0,8	4,1	0,8	1,4	-	-	0,001
Ψάρια (150 γρ)	6,1	2,8	28,8	13,9	50,8	69,4	14,4	13,2	0	0,7	-	-	0,007
Θαλασσινά (χταπόδι, καλαμάρι, γαρίδες) (150 γρ)	59,1	36,6	32,6	53,8	8,3	9,0	-	-	0	0,7	-	-	0,001
Όσπρια (π.χ. φακές, φασόλια, ρεβίθια) (1 πιάτο)	6,1	4,8	15,2	12,4	73,5	75,9	5,3	62,0	0	0,7	-	-	0,8
Ωμά λαχανικά (1 φλ.)	3,1	5,5	2,3	3,4	25,2	30,3	32,8	29,7	25,2	20,7	11,5	10,3	0,72
Βραστά λαχανικά, (½ φλ.)	24,2	5,5	13,6	10,3	25,8	40,7	25,0	30,3	6,1	10,3	5,3	2,8	<0,001
Φρούτα (1 ολόκληρο μέτριο τεμάχιο ή ½ φλ.)	3,8	4,1	7,6	1,4	9,8	4,8	18,2	20,0	17,4	27,6	43,2	42,1	0,04
Χυμός φρούτων (1 ποτήρι)	47,0	29,0	24,2	29,0	10,6	16,6	5,3	11,7	11,4	11,0	1,5	2,8	0,03

Αποξηραμένα φρούτα (¼ φλ.)	75,8	66,2	16,7	23,4	3,8	3,4	3,0	4,1	0,8	2,8	-	-	0,37
Ξηροί καρποί, σπόροι (1 φλιτζανάκι καφέ)	40,2	32,4	30,3	22,8	16,7	23,4	7,6	14,5	4,5	5,5	0,8	1,4	0,18
Πίτες σπιτικές (π.χ. τυρόπιτα, σπανακόπιτα) (1 κομμάτι)	26,5	23,4	43,9	51,0	23,5	23,4	3,8	1,4	2,3	0,7	-	-	0,44
Πίτες έτοιμες (1 κομμάτι)	63,6	69,7	22,7	22,1	8,3	6,2	3,8	2,1	1,5	0	-	-	0,44
Γλυκά ταγιάου (1 τμχ)	40,2	49,0	27,3	44,1	23,5	5,5	7,6	1,4	1,5	0	-	-	<0,001
Γλυκά κουταλιού, κομπόστα, ζελέ (1 μερίδα)	56,8	45,5	24,2	33,8	10,6	14,5	6,1	3,4	2,3	2,1	0	0,7	0,25
Πάστες, τάρτα (1 τμχ)	54,5	47,6	27,3	40,0	11,4	11,7	6,8	0,7	-	-	-	-	0,01
Κρουασάν (1), γκοφρέτες (1 μέτρια), κέικ (1 φέτα), μπισκότα (3-4)	62,1	43,4	15,2	32,4	12,1	20,0	8,3	2,8	2,3	1,4	-	-	<0,001
Σοκολάτα (όλα τα είδη) (1 μέτρια ~ 60 γρ)	54,5	28,3	14,4	34,5	17,4	23,4	9,1	7,6	3,8	6,2	0,8	0	<0,001
Παγωτό, μίлк σέικ, κρέμα, ρυζόγαλο (1 τμχ)	64,4	55,2	20,5	33,1	11,4	11,0	2,8	0	0,8	0,7	0,8	0	0,09
Πατατάκια, γαριδάκια, ποπ κορν (1 σακουλάκι ~70 γρ)	81,8	83,4	12,9	12,4	4,5	2,8	0,8	0,7	-	-	0	0,7	0,82
Μέλι, μαρμελάδα, ζάχαρη (π.χ. σε ψωμί, καφέ) (1 κουτ. γλυκού)	13,0	11,7	6,9	11,7	8,4	15,9	7,6	14,5	15,3	20,7	48,9	25,5	0,002
Ελιές (10 μικρές/ 5 μεγάλες)	12,9	17,2	18,9	31,7	36,4	31,7	18,9	11,7	7,6	6,9	5,3	0,7	0,02
Κρασί (1 ποτήρι = 125 ml)	29,5	33,3	9,8	14,6	14,4	18,1	14,4	12,5	3,8	12,5	28,0	9,0	<0,001
Μπύρα (1 ποτήρι = 240 ml)	59,1	57,9	22,0	30,3	12,1	6,9	3,0	4,1	2,3	0	1,5	0,7	0,17
Άλλο είδος αλκοόλ (1 ποτό)	65,2	63,9	13,6	16,0	8,3	12,5	5,3	3,5	3,0	3,5	4,5	0,7	0,31
Αναψυκτικά (1 κουτί ~ 330 ml)	53,0	64,1	12,1	16,6	15,9	11,0	6,8	2,8	10,6	4,8	1,5	0	0,06
Αναψυκτικά light (1 κουτί ~ 330 ml)	84,8	70,8	0,8	11,8	5,3	8,3	2,3	4,2	4,5	4,2	2,3	0,7	0,004
Καφές (1 φλ. ή ποτήρι)	6,9	10,4	1,5	2,8	1,5	4,2	3,1	6,3	32,8	36,8	54,2	39,6	0,15
Τσάι, άλλα αφειγήματα (1 φλ)	44,7	35,9	15,2	31,0	12,9	11,0	8,3	6,2	16,7	13,1	2,3	2,8	0,07
Μαγιόνεζα, σως (1 κουτ. σούπας)	76,5	70,3	14,4	24,1	7,6	4,1	0	0,7	0,8	0,7	0,8	0	0,21
Μαγιόνεζα/ σως λάιτ (1 κουτ. σούπας)	0	0,7	99,2	90,3	0,8	4,8	0	2,1	0	1,4	0	0,7	0,05
Πόσες φορές χρησιμοποιείς ελαιόλαδο (οπουδήποτε);	1,5	0,7	0	0,7	0	2,1	3,8	7,6	4,5	24,3	90,2	64,6	<0,001
Πόσες φορές χρησιμοποιείς σπορέλαιο (οπουδήποτε);	68,9	60,7	9,8	20,0	12,9	11,0	4,5	2,8	3	4,1	0,8	1,4	0,24
Πόσες φορές χρησιμοποιείς μαργαρίνη (οπουδήποτε);	52,3	42,8	9,8	23,4	16,7	24,1	8,3	2,8	11,4	5,5	1,5	1,4	0,004
Πόσες φορές χρησιμοποιείς βούτυρο (οπουδήποτε);	84,1	72,4	5,3	13,1	5,3	9,0	3,0	2,1	2,3	2,1	0	1,4	0,11
Πόσο τρως από το ορατό λίπος και την πέτσα στο κρέας;	όλο		περισσότερο		μέρος		καθόλου						<0,001
	22,0	9,6	6,8	8,3	12,1	39,3	59,1	42,8					
Καταναλώνεις βιολογικά προϊόντα ή προϊόντα σόγιας;	Ναι						Όχι						0,74
	83,3			81,8			16,7			18,2			

Από τον **Πίνακα 11** προκύπτει ότι υπάρχουν στατιστικά σημαντικές διαφορές σε πληθώρα τροφίμων μεταξύ των δύο ομάδων, με τους ασθενείς να εμφανίζουν υψηλότερα ποσοστά κατανάλωσης γαλακτοκομικών προϊόντων με πλήρη λιπαρά, άσπρου ψωμιού, επεξεργασμένων ζυμαρικών, μοσχαρίσου κρέατος και διαφόρων ειδών γλυκισμάτων.

Αναφορικά με το βαθμό προσκόλλησης στη Μεσογειακή δίαιτα, η μέση τιμή του MedDietScore ήταν 29,2 ($\pm 4,34$) για τους ασθενείς και 31,1 ($\pm 4,1$) για τους υγιείς ($p < 0,001$), που υποδηλώνει σαφέστατα μεγαλύτερο βαθμό προσκόλλησης των υγιών (56%) σε σύγκριση με τους ασθενείς (53%).

5.2 Έλεγχος της διαγνωστικής ικανότητας του MedDietScore για τους καρκίνους του πεπτικού συστήματος

Επιλέγοντας ως κριτήριο θετικότητας τη διάμεση τιμή 29 του MedDietScore, υπολογίσθηκαν η διαγνωστική ικανότητα, η ευαισθησία, η ειδικότητα, η θετική και η αρνητική προβλεπτικότητα και τα αποτελέσματα παρουσιάζονται στον **Πίνακα 12**.

Πίνακας 12. Η διαγνωστική ικανότητα του MedDietScore σε σχέση με τους καρκίνους του πεπτικού συστήματος, στο σύνολο του δείγματος αλλά και σε υπό-ομάδες (το βέλτιστο κατώφλι που χρησιμοποιήθηκε ήταν η διάμεση τιμή 29/55).

	Ευαισθησία 95%ΔΕ	Ειδικότητα, 95%ΔΕ	Ακρίβεια	Θετική προβλεπτική Ικανότητα, 95%ΔΕ	Αρνητική προβλεπτική ικανότητα, 95%ΔΕ
Σύνολο (n=500)	53%, 49-57%	67%, 63-71%	60%	62%, 58-66%	59%, 55-63%
Φύλο					
Άνδρες, n=261	49%, 43-55%	65%, 59-71%	56%	65%, 59-71%	49%, 43-55%
Γυναίκες, n=239	59%, 53-65%	68%, 62-74%	64%	58%, 52-64%	70%, 65-76%
Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου π. Εντέρου					
Ναι, n=102	61%, 52-70%	70%, 61-79%	64%	81%, 73-89%	46%, 36-56%
Όχι, n= 398	50%, 45-55%	66%, 61-71%	59%	55%, 50-60%	62%, 57-67%
Παχυσαρκία					
$\Delta\text{M}\Sigma < 27\text{kg}/\text{m}^2$, n=284	54%, 48-60%	67%, 62-72%	60%	66%, 61-70%	55%, 49-61%
$\Delta\text{M}\Sigma > 27\text{kg}/\text{m}^2$, n=216	52%, 45-59%	67%, 61-73%	60%	56%, 49-63%	63%, 57-69%

* Η βέλτιστη τιμή που χρησιμοποιήθηκε ως κατώφλι, είναι η τιμή που καλύτερα διαχωρίζει τους συμμετέχοντες με καρκίνο του γαστρεντερικού από τους υγιείς. $\Delta\text{M}\Sigma$ = Δείκτης Μάζας Σώματος.

Στην πραγματικότητα οι συμμετέχοντες με τιμές μικρότερες του κριτηρίου θετικότητας θεωρήθηκαν ως θετικοί στον έλεγχο, δηλαδή στην προκειμένη περίπτωση ότι ακολουθούν μία διαίτα μακριά από τη Μεσογειακή. Βασιζόμενοι στο κριτήριο θετικότητας, η ευαισθησία του MedDietScore να αναγνωρίζει άτομα με καρκίνο του πεπτικού στο σύνολο του δείγματος, καθώς επίσης και σε άνδρες και γυναίκες ξεχωριστά, σε άτομα με θετικό ή αρνητικό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πεπτικού, με φυσιολογικό σωματικό βάρος και σε αυτούς με πλεονάζον σωματικό βάρος κυμαινόταν από 49% έως και 61%, ενώ η ειδικότητα από 65% έως και 70% (Πίνακας 11). Η υψηλότερη τιμή της ευαισθησίας παρατηρήθηκε στις γυναίκες και σε όσους είχαν θετικό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πεπτικού. Δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές μεταξύ των διαφόρων υπό-ομάδων όσον αφορά την ειδικότητα του διατροφικού δείκτη. Η συνολική ακρίβεια του MedDietScore ήταν υψηλή και κυμαινόταν από 56% (στους άνδρες) έως και 64% (στις γυναίκες) (Πίνακας 12).

Το διατροφικό σκορ είχε υψηλή θετική προβλεπτικότητα στα άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πεπτικού (80%) ενώ οι τιμές της θετικής προβλεπτικότητας στις υπόλοιπες υπό-ομάδες του δείγματος που ελέγχθηκαν κυμαινόταν από 55% έως και 66%. Η αρνητική προβλεπτικότητα του MedDietScore ήταν μέτρια σε όλες τις υπό μελέτη υπό-ομάδες και κυμαινόταν μεταξύ 45% και 70% (Πίνακας 12).

Σε αναλύσεις στις οποίες χρησιμοποιήθηκαν διαφορετικά προς το αρχικό κριτήρια θετικότητας, βρέθηκε ότι ένα κριτήριο 26/55 που χρησιμοποιήθηκε για την αξιολόγηση της ποιότητας της διατροφής οδήγησε σε μείωση της ειδικότητας στο 26% (95% ΔΕ 22%, 30%) αλλά η ευαισθησία αυξήθηκε στο 81% (95%ΔΕ 78%, 84%). Αντίθετα, όταν ως κριτήριο θετικότητας επιλέχθηκε η τιμή 35/55 η ευαισθησία αυξήθηκε στο 90% (95%ΔΕ 87%, 93%), αλλά η ειδικότητα μειώθηκε στο 22% (95% ΔΕ 18%, 26%).

Προκειμένου να αξιολογηθούν πιθανές επιδράσεις της ηλικίας, του φύλου, του Δείκτη Μάζας Σώματος και του οικογενειακού ιστορικού καρκίνου του πεπτικού για την αξιολόγηση της διαγνωστικής ακρίβειας του MedDietScore εφαρμόστηκε η μέθοδος της πολυπαραγοντικής λογαριθμιστικής ανάλυσης. Από την ανάλυση αυτή προέκυψε ότι αύξηση του MedDietScore κατά μία μονάδα σχετιζόταν με 0,87 φορές μικρότερες πιθανότητες να έχει κάποιος καρκίνο του πεπτικού (95%ΔΕ 0,83, 0,92, $p<0,001$), μετά από εξομοίωση ως προς την ηλικία, το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πεπτικού, του Δείκτη Μάζας Σώματος, των καπνιστικών συνηθειών και της φυσικής δραστηριότητας. Βασιζόμενοι στην πολυπαραγοντική ανάλυση οι προβλεπόμενες πιθανότητες ενός θετικού αποτελέσματος (δηλαδή καρκίνου του πεπτικού) σύμφωνα με το MedDietScore εκτιμήθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν για τον υπολογισμό του C-statistic. Τα

αποτελέσματα ήταν σε συμφωνία με την σχετικά καλή ακρίβεια των προηγούμενων αναλύσεων, και το C-statistic για το συνολικό δείγμα ήταν 0,76 (95%ΔΕ 0,72, 0,80, $p<0,001$), ενώ για τους άνδρες ήταν 0,75 (95%ΔΕ 0,69, 0,81, $p<0,001$), για τις γυναίκες ήταν 0,77 (95%ΔΕ 0,71, 0,83, $p<0,001$), για τα άτομα με αρνητικό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πεπτικού ήταν 0,77 (95%, 0,72, 0,81, $p<0,001$) και για τα άτομα με θετικό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του πεπτικού ήταν 0,76 (95%ΔΕ 0,66, 0,86, $p<0,001$), ενώ για τα άτομα με φυσιολογικό σωματικό βάρος ήταν 0,76 (95%ΔΕ 0,70, 0,81, $p<0,001$) και για αυτά με πλεονάζων σωματικό βάρος ήταν 0,76 (95%ΔΕ 0,69, 0,82, $p<0,001$).

5.3 Δημιουργία του τροποποιημένου-MedDietScore

Όπως προαναφέρθηκε ένας ακόμα σκοπός της διατριβής ήταν και η δημιουργία ενός διατροφικού δείκτη που να βασίζεται στη Μεσογειακή διαίτα, αλλά και άλλες διατροφικές συνήθειες και συμπεριφορές και να συσχετισθεί με την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του πεπτικού συστήματος. Η μεθοδολογία δημιουργίας αυτού του δείκτη παρουσιάζεται στη συνέχεια.

5.3.1 Διατροφικοί παράγοντες και διατροφικές συμπεριφορές σε σχέση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου

Αρχικά διερευνήθηκαν οι σχέσεις διαφόρων παραγόντων αναφορικά με την πιθανότητα καρκίνου του πεπτικού. Όπως φαίνεται στον *Πίνακα 13*, ο ημερήσιος αριθμός γευμάτων, η κατανάλωση τσαγιού και η χρήση επιτραπέζιου αλατιού μετά το μαγείρεμα διέφεραν σημαντικά μεταξύ ασθενών και υγιών. Αντίθετα η ημερήσια κατανάλωση διαφόρων ειδών καφέ, η εβδομαδιαία συχνότητα κατανάλωσης κρέατος και προϊόντων αυτού, η χρήση αντικολλητικών μαγειρικών σκευών και η λήψη συμπληρωμάτων διατροφής ή συμπληρωμάτων βιταμινών δεν διέφεραν σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων.

Σε αυτό το σημείο πρέπει να σημειωθεί ότι παρόλο που η κατανάλωση τσαγιού διέφερε σημαντικά μεταξύ των δύο ομάδων, εντούτοις δεν λήφθηκε υπόψη στις περαιτέρω αναλύσεις δεδομένου του γεγονότος ότι ένα μικρό ποσοστό (< 20%) του συνόλου των συμμετεχόντων ανέφερε την κατανάλωσή του.

Πίνακας 13. Διατροφικές συνήθειες και διατροφικές συμπεριφορές σε ένα δείγμα 250 ασθενών με καρκίνο του παχέος εντέρου και 250 υγιών.

	Ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου	Υγιείς	<i>p</i>
N	250	250	
MedDietScore (0-55)	29±4	31±4	<0,001
<i>Μεταβλητές διατροφικών συμπεριφορών</i>			
Ημερήσιος αριθμός γευμάτων	3±1,0	4±1,1	<0,001
Ημερήσια κατανάλωση καφέ			0,25
<i>Καθόλου</i>	12,9 %	15,6 %	
<i>1 φλιτζάνι</i>	32,9 %	35,2 %	
<i>2-3 φλιτζάνια</i>	44,6 %	44,0 %	
<i>4-5 φλιτζάνια</i>	7,6 %	3,2 %	
<i>5+ φλιτζάνια</i>	2,0 %	2,0 %	
Ημερήσια κατανάλωση τσαγιού			0,04
<i>Καθόλου</i>	75,7 %	73,0 %	
<i>1 φλιτζάνι</i>	22,3 %	20,2 %	
<i>2-3 φλιτζάνια</i>	1,6 %	6,5 %	
<i>4-5 φλιτζάνια</i>	0,4 %	0,0 %	
<i>5+ φλιτζάνια</i>	0,0 %	0,4 %	
Συστηματική χρήση επιτραπέζιου αλατιού μετά το μαγείρεμα, % ναι	42,7 %	29,6%	0,002
Κατανάλωση προϊόντων κρέατος με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι (φορές την εβδομάδα)	1,2 ± 2,5	1,1 ± 1,8	0,47
Εβδομαδιαία συχνότητα κατανάλωσης ταχυφαγείων	1,6 ± 1	1,6 ± 0,9	0,39
Λήψη βιταμινών ή άλλων συμπληρωμάτων διατροφής, % ναι	10,6 %	14,5 %	0,01
Συστηματική χρήση αντικοληθτικών μαγειρικών σκευών, % ναι	46,3 %	40,8 %	0,3

Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως μέσος όρος (±τυπική απόκλιση) ή ως συχνότητες. Το T-test ή το Mann-Whitney ranked test εφαρμόστηκαν για την αξιολόγηση των διαφορών των κατανομών των υπό μελέτη μεταβλητών.

Μετά από εξομοίωση ως προς την ηλικία, το φύλο, το Δείκτη Μάζας Σώματος (ΔΜΣ), το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας, τις καπνιστικές συνήθειες (μη, πρώην, τρέχων, οποτεδήποτε καπνιστής) και το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου, η ανάλυση έδειξε ότι όσο μεγαλύτερος ήταν ο ημερήσιος αριθμός των γευμάτων, τόσο μικρότερη ήταν η πιθανότητα να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου.

Η κατανάλωση 4-5 φλιτζανιών καφέ την ημέρα σχετίστηκε με μεγαλύτερη πιθανότητα να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου χρησιμοποιώντας ως ομάδα αναφοράς αυτούς που δήλωσαν μηδενική ημερήσια κατανάλωση καφέ.

Ομοίως, η χρήση αντικολλητικών σκευών και η προσθήκη επιτραπέζιου αλατιού σχετίστηκαν και αυτές θετικά αυξάνοντας τις πιθανότητες να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου (μοντέλο 1, Πίνακας 14).

Πίνακας 14. Αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ συγκεκριμένων διατροφικών συμπεριφορών κάτω από το πλαίσιο της Μεσογειακής διαίτας (η αποτίμησή της έγινε με τη χρήση του MedDietScore) με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, σε ένα δείγμα 250 ασθενών and 250 υγιών.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2	
	Σχετικός Λόγος	95% ΔΕ	Σχετικός Λόγος	95% ΔΕ
Ημερήσιος αριθμός γευμάτων (ανά 1 γεύμα)	0,74	0,61, 0,89	0,75	0,62, 0,90
Συστηματική χρήση επιτραπέζιου αλατιού μετά το μαγείρεμα, ναι έναντι όχι	1,62	1,05, 2,49	1,41	0,90, 2,20
Ημερήσια κατανάλωση καφέ				
1 φλιτζάνι έναντι καθόλου	1,02	0,52, 2,01	1,00	0,50, 2,00
2-3 φλιτζάνια έναντι καθόλου	1,10	0,55, 2,19	1,11	0,55, 2,24
4-5 φλιτζάνια έναντι καθόλου	3,27	1,09, 9,80	2,85	0,93, 8,71
5+ φλιτζάνια έναντι καθόλου	0,99	0,22, 4,53	0,61	0,13, 2,90
Συστηματική χρήση αντικολλητικών μαγειρικών σκευών, ναι έναντι όχι	1,57	1,03, 2,40	1,50	0,97, 2,31
MedDietScore (ανά 1/55 μονάδες)	-	-	0,89	0,84, 0,94

Και τα δύο μοντέλα ήταν εξομοιωμένα ως προς την ηλικία, το φύλο, το Δείκτη Μάζας Σώματος, τη φυσική δραστηριότητα, τις καπνιστικές συνήθειες και το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου.

Όταν στο μοντέλο 1 προστέθηκε και η μεταβλητή του MedDietScore προκειμένου να αξιολογηθεί και το επίπεδο προσκόλλησης στη Μεσογειακή διαίτα, παρατηρήθηκε μία μικρή μείωση του μεγέθους των προαναφερθέντων συσχετίσεων (μοντέλο 2, Πίνακας 14).

Από τις υπόλοιπες μεταβλητές που σχετίζονται με τη διατροφή και μελετήθηκαν (π.χ. εβδομαδιαία κατανάλωση ταχυφαγείων, κατανάλωση τροφίμων ζωικής προέλευσης με υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι όπως είναι τα διάφορα αλλαντικά, ζαμπόν, μπέικον και λουκάνικα, η κατανάλωση τσαγιού, η λήψη βιταμινών ή άλλων συμπληρωμάτων διατροφής) δεν βρέθηκε να σχετίζεται με τον καρκίνο του παχέος εντέρου.

Το επίπεδο της φυσικής δραστηριότητας δεν εμφάνισε κάποια συσχέτιση με την παρουσία καρκίνου του παχέος εντέρου (ΣΛ=0,90, 95%ΔΕ 0,58, 1,39, p=0,63).

Όσον αφορά το βαθμό υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας βρέθηκε να συσχετίζεται αρνητικά με την πιθανότητα παρουσίας καρκίνου του παχέος εντέρου (ΣΛ=0,89, 95%ΔΕ 0,84, 0,94,

$p < 0,001$), που υποδηλώνει πιθανή ευεργετική δράση αυτής και το αντίστοιχο C-statistic ήταν 0,76 ($p < 0,001$).

5.3.2 Αξιολόγηση του τροποποιημένου-MedDietScore σε σχέση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου

Βασιζόμενοι στις προαναφερθείσες αναλύσεις

- ο ημερήσιος αριθμός γευμάτων,
- η ημερήσια συχνότητα κατανάλωσης καφέ,
- η χρήση αντικοληθτικών μαγειρικών σκευών και επιτραπέζιου αλατιού

βρέθηκαν να συσχετίζονται στατιστικά σημαντικά (θετικά ή αρνητικά) με την πιθανότητα να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου. Για το λόγο αυτό και οι τέσσερις αυτές μεταβλητές περιελήφθησαν στο νέο διατροφικό-συμπεριφοριστικό δείκτη, δηλ., τον τροποποιημένο-MedDietScore. Στον **Πίνακα 15** παρουσιάζεται ο τροποποιημένος-MedDietScore και στον **Πίνακα 16** οι διαδοχικές προσεγγίσεις στη δόμηση του τροποποιημένου δείκτη.

Συγκεκριμένα για τον modified-MedDietScore και τη βαθμολόγηση (από το 0 έως το 5) των τεσσάρων νέων μεταβλητών διαφορετικές μεθοδολογίες ακολουθήθηκαν βασιζόμενοι στα αποτελέσματα των επιδημιολογικών μελετών για την σχέση των τεσσάρων αυτών μεταβλητών με τον καρκίνο του παχέος εντέρου.

- Έτσι, ο ημερήσιος αριθμός γευμάτων ακολούθησε το μονοτονικό σύστημα βαθμολόγησης, δίνοντας την τιμή μηδέν (0) για 1 γεύμα την ημέρα, και την τιμή πέντε (5) για περισσότερα από πέντε γεύματα ημερησίως.
- Η ημερήσια κατανάλωση καφέ ακολούθησε μη-μονοτονική βαθμολόγηση, δίνοντας την τιμή μηδέν (0) όταν η ημερήσια κατανάλωση καφέ ήταν μηδενική, και τις τιμές πέντε (5) έως δύο (2) για τις ακόλουθες καταναλώσεις φλιτζανιών καφέ ημερησίως: 2-3, 1, 4-5 και >5, αντίστοιχα.
- Η χρήση αντικοληθτικών μαγειρικών σκευών και επιτραπέζιου αλατιού ακολούθησαν μια αντίστροφη κλίμακα βαθμολόγησης δεδομένου ότι φαίνεται να σχετίζονται θετικά με την επιδημιολογία του καρκίνου. Δόθηκε η τιμή πέντε (5) όταν κάποιος ανέφερε μηδενική χρήση αντικοληθτικών μαγειρικών σκευών (ή επιτραπέζιου αλατιού, αντίστοιχα) και η τιμή μηδέν (0) όταν αναφερόταν

καθημερινή χρήση αντικολητικών μαγειρικών σκευών (ή επιτραπέζιου αλατιού, αντίστοιχα).

Με αυτό τον τρόπο ο τροποποιημένος δείκτης, modified-MedDietScore, έχει θεωρητικό εύρος τιμών 0 έως και 75, με τις υψηλότερες τιμές να δείχνουν μεγαλύτερη προσκόλληση στο πρότυπο της Μεσογειακής διαίτας και πιο υγιεινές διατροφικές συμπεριφορές.

Πίνακας 15. Ο τροποποιημένος δείκτης, modified-MedDietScore (θεωρητικό εύρος τιμών 0 – 75)

<i>Πόσο συχνά καταναλώνετε;</i>	<i>Ποτέ</i>	Συχνότητα κατανάλωσης (μερίδες /εβδομάδα)				
		<i>1-6</i>	<i>7-12</i>	<i>13-18</i>	<i>19-31</i>	<i>>32</i>
Μη επεξεργασμένα δημητριακά (ολικής άλεσης ψωμί, ζυμαρικά, ρύζι,)	0	1	2	3	4	5
Πατάτες	<i>Ποτέ</i>	<i><1</i>	<i>1-2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>>4</i>
Φρούτα	0	1	2	3	5	4
Λαχανικά	<i>Ποτέ</i>	<i>1-4</i>	<i>5-8</i>	<i>9-15</i>	<i>16-21</i>	<i>>22</i>
Όσπρια	0	1	2	3	4	5
Ψάρια	<i>Ποτέ</i>	<i><1</i>	<i>1-2</i>	<i>3-4</i>	<i>5-6</i>	<i>>6</i>
Κόκκινο κρέας και παράγωγα	0	1	2	3	4	5
Πουλερικά	<i>≤1</i>	2-3	4-5	6-7	8-10	<i>>10</i>
Γαλακτοκομικά προϊόντα (τυρί, γιαούρτι, γάλα)	5	4	3	2	1	0
Χρήση ελαιόλαδου στο μαγείρεμα (φορές /εβδομάδα)	<i>≤3</i>	4-5	5-6	7-8	9-10	<i>>10</i>
Αλκοολούχα ποτά (ml/ημέρα, 100ml = 1 ποτήρι)	5	4	3	2	1	0
Ημερήσιος αριθμός γευμάτων	<i>Ποτέ</i>	<i>Σπάνια</i>	<i><1</i>	<i>1-3</i>	<i>3-5</i>	<i>Καθημερινά</i>
Κατανάλωση καφέ (φλιτζάνια / ημέρα)	0	1	2	3	4	5
Χρήση αντικολητικών μαγειρικών σκευών	<i>0</i>	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>
Χρήση επιτραπέζιου αλατιού μετά το μαγείρεμα	<i>5</i>	<i>4</i>	<i>3</i>	<i>2</i>	<i>1</i>	<i>0</i>

Η μέση τιμή του τροποποιημένου MedDietScore ήταν πολύ χαμηλότερη στους ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου σε σύγκριση με τους υγιείς [39,0 ($\pm 4,5$) έναντι 41,5 ($\pm 4,6$), αντίστοιχα, $p < 0,001$).

Καθεμία από τις μεταβλητές που προστέθηκε στο MedDietScore εξετάστηκε με διαδοχικά προσθετικά λογαριθμιστικά υποδείγματα και τα νέα μοντέλα που προέκυψαν εκτιμήθηκαν χρησιμοποιώντας τη μέθοδο της πολυπαραγοντικής ανάλυσης μετά από εξομοίωση ως προς τους ακόλουθους παράγοντες: ηλικία, φύλο, Δείκτη Μάζας Σώματος, επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, καπνιστικές συνήθειες και το οικογενειακό ιστορικό για καρκίνο του παχέος εντέρου (**Πίνακας 16**). Όπως φαίνεται και στον **Πίνακα 16**, η πρώτη μεταβλητή που προστέθηκε στον αρχικό ήταν ο ημερήσιος αριθμός γευμάτων. Προσθέτοντας αυτή τη μεταβλητή ο νέος τροποποιημένος δείκτης που προέκυψε (MedDietScore + ημερήσιος αριθμός γευμάτων) είχε ένα καλό βαθμό καλής προσαρμογής, δηλ., C-statistic= 0,769 ($p < 0,001$), ενώ αύξηση κατά μία μονάδα στον νέο τροποποιημένο MedDietScore σχετιζόταν με 13% λιγότερες πιθανότητες να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου.

Η δεύτερη μεταβλητή που προστέθηκε ήταν ο ημερήσιος αριθμός φλιτζανιών καφέ. Το C-statistic βελτιώθηκε σε 0,772 ($p < 0,001$) και μία μονάδα αύξηση στον νέο τροποποιημένο δείκτη (MedDietScore + ημερήσιος αριθμός γευμάτων + ημερήσιος αριθμός φλιτζανιών καφέ) σχετιζόταν με 14% λιγότερες πιθανότητες να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου.

Η επόμενη μεταβλητή που προστέθηκε στην προηγούμενη έκδοση του τροποποιημένου MedDietScore ήταν η χρήση αντικοληπτικών σκευών μαγειρικής και περαιτέρω βελτίωση παρατηρήθηκε στο C-statistic που πήρε την τιμή 0,791 ($p < 0,001$).

Η τελευταία μεταβλητή που προστέθηκε ήταν η χρήση επιτραπέζιου αλατιού και μικρή βελτίωση παρατηρήθηκε στο C-statistic, τιμή 0,792 ($p < 0,001$). Η σειρά με την οποία προστέθηκαν οι τέσσερις νέες μεταβλητές στον αρχικό δείκτη MedDietScore βασίστηκε στη σημαντικότητα τους, όπως αυτή αναδείχθηκε κατά τη διερευνητική ανάλυση.

Πίνακας 16. Αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης που αξιολόγησαν τη σχέση του τροποποιημένου δείκτη, *modified-MedDietScore*, με τον καρκίνο του παχέος εντέρου σε δείγμα $n=250$ ασθενών και $n=250$ υγιών εξομοιωμένων σε ομάδες κατά φύλο και ηλικία.

	Σχετικός Λόγος	95% ΔΕ
MedDietScore (ανά 1/55 μονάδες)	0,88	0,83, 0,92
MedDietScore + ημερήσιος αριθμός γευμάτων (ανά 1/60 μονάδες)	0,87	0,82, 0,91
MedDietScore + ημερήσιος αριθμός γευμάτων + ημερήσια κατανάλωση καφέ (ανά 1/65 μονάδες)	0,86	0,82, 0,91
MedDietScore + ημερήσιος αριθμός γευμάτων + ημερήσια κατανάλωση καφέ + χρήση αντικοληθτικών σκευών (ανά 1/70 μονάδες)	0,87	0,82, 0,91
MedDietScore + ημερήσιος αριθμός γευμάτων + ημερήσια κατανάλωση καφέ + χρήση αντικοληθτικών σκευών + προσθήκη επιτραπέζιου αλατιού (ανά 1/75 μονάδες)	0,87	0,83, 0,91

Όλα τα μοντέλα ήταν εξομοιωμένα ως προς την ηλικία, το φύλο, το Δείκτη Μάζας Σώματος, τη φυσική δραστηριότητα, τις καπνιστικές συνήθειες και το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου.

Τέλος, αύξηση κατά μία μονάδα στην τελική έκδοση του τροποποιημένου δείκτη (*modified-MedDietScore*) σχετίστηκε με 13% λιγότερες πιθανότητες ($p<0,001$) παρουσίας καρκίνου του παχέος εντέρου ($\Sigma\Lambda = 0,87$).

5.4 Συχνότητα κατανάλωσης και είδη αλκοόλ σε σχέση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου

Στον **Πίνακα 7** προκύπτει ότι οι ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου καταναλώναν μεγαλύτερες ποσότητες αλκοόλ σε σύγκριση με τους υγιείς ($p<0,001$). Ειδικότερα, φαίνεται ότι μεγαλύτερος αριθμός υγιών καταναλώνει μέτριες ποσότητες αλκοόλ (26-48 γρ αιθανόλης ημερησίως, 35,3% έναντι 15,3%, $p<0,001$), ενώ μεγαλύτερος αριθμός ασθενών σε σύγκριση με τους υγιείς καταναλώνει περισσότερα από 48γρ αιθανόλης ημερησίως (14,6% έναντι 11,6%, $p<0,001$). Ως προς το είδος του αλκοόλ που συνήθως καταναλωνόταν δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές μεταξύ των δύο ομάδων ($p=0,40$).

Σε σύγκριση με τους υγιείς, οι ασθενείς δήλωσαν σε μεγαλύτερο ποσοστό καπνιστικές συνήθειες στο παρελθόν ($p<0,001$), είχαν ελαφρώς μικρότερο Δείκτη Μάζας Σώματος ($p=0,04$), και μεγαλύτερη πιθανότητα ύπαρξης οικογενειακού ιστορικού καρκίνου του παχέος εντέρου ($p=0,002$). Καμία διαφορά μεταξύ των δύο ομάδων δεν βρέθηκε ως προς το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, την παχυσαρκία και τις τρέχουσες, κατά τη στιγμή της συνέντευξης, καπνιστικές συνήθειες.

5.4.1 Κατανάλωση αλκοόλ και πιθανότητα παρουσίας καρκίνου του παχέος εντέρου

Η πολυπαραγοντική ανάλυση για τη διερεύνηση της ανεξαρτησίας της συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και της πιθανότητας να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου έγινε με τη χρήση τριών μοντέλων (**Πίνακας 17**).

Και στα τρία μοντέλα που μελετήθηκαν, η αύξηση της ηλικίας οδηγούσε σε ταυτόχρονη σημαντική αύξηση των πιθανοτήτων να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου. Η πιθανότητα αυτή βρέθηκε να είναι μεγαλύτερη στους άνδρες σε σχέση με τις γυναίκες, χωρίς όμως η διαφορά αυτή να είναι στατιστικά σημαντική.

Πίνακας 17. Αποτελέσματα πολυπαραγοντικής ανάλυσης για την αξιολόγηση της σχέσης μεταξύ ποσότητας αλκοόλ και της πιθανότητας να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου σε n=250 ασθενείς και n=250 υγιείς. Τα αποτελέσματα παρατίθενται ως σχετικοί λόγοι και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

	<i>Μοντέλο 1</i>	<i>Μοντέλο 2</i>	<i>Μοντέλο 3</i>
Ηλικία (ανά 1 έτος)	1,06 (1,04, 1,08)	1,07 (1,05, 1,09)	1,07 (1,05, 1,09)
Άνδρες έναντι γυναικών	1,35 (0,88, 2,11)	1,52 (0,96, 2,39)	1,49 (0,94, 2,38)
Κατανάλωση αλκοόλ			
<i>Ποτέ/ σπάνια, <12 g αιθανόλης/ημέρα (n=50,4% ασθενών)</i>	1,00	1,00	1,00
<i>12-35 g αιθανόλης/ημέρα (n=15,3% ασθενών)</i>	0,34 (0,20, 0,56)	0,33 (0,19, 0,56)	0,38 (0,22, 0,65)
<i>26-48 g αιθανόλης/ ημέρα (n=14,5% ασθενών)</i>	0,81 (0,43, 1,49)	0,70 (0,37, 1,33)	0,95 (0,49, 1,85)
<i>48+ g αιθανόλης /ημέρα (n=19,8% ασθενών)</i>	3,41 (1,55, 7,48)	3,54 (1,58, 7,93)	3,57 (1,58, 8,04)
Δείκτης μάζας σώματος (ανά 1 kg/m ²)	-	0,93 (0,89, 0,98)	0,93 (0,89, 0,98)
Νυν καπνιστής (ναι έναντι όχι)	-	0,89 (0,57, 1,38)	0,80 (0,51, 1,25)
Φυσική δραστηριότητα (ναι έναντι όχι)	-	0,77 (0,51, 1,18)	0,87 (0,56, 1,33)
Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου (ναι έναντι όχι)	-	4,14 (2,09, 8,19)	4,18 (2,07, 8,45)
MedDietScore	-	-	0,89 (0,84, 0,94)

Όλοι οι σχετικοί λόγοι και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν από πολυπαραγοντικές αναλύσεις.

Στο μοντέλο 1 οι συμμετέχοντες που κατανάλωναν 12-35 γρ αιθανόλης ημερησίως είχαν 66% λιγότερες πιθανότητες να έχουν καρκίνο του παχέος εντέρου σε σύγκριση με αυτούς που ανέφεραν κατανάλωση αιθανόλης μικρότερη των 12 γρ ημερησίως (p<0,001). Η ημερήσια κατανάλωση αιθανόλης της τάξης των 35-48 γρ δεν είχε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση με την πιθανότητα παρουσίας καρκίνου του παχέος εντέρου (p=0,49). Σε αντίθεση με τα ανωτέρω ευρήματα, όσοι από τους συμμετέχοντες κατανάλωναν περισσότερο από 48γρ αιθανόλης ημερησίως είχαν 3,4 φορές περισσότερες πιθανότητες να έχουν καρκίνο του παχέος εντέρου (p=0,002).

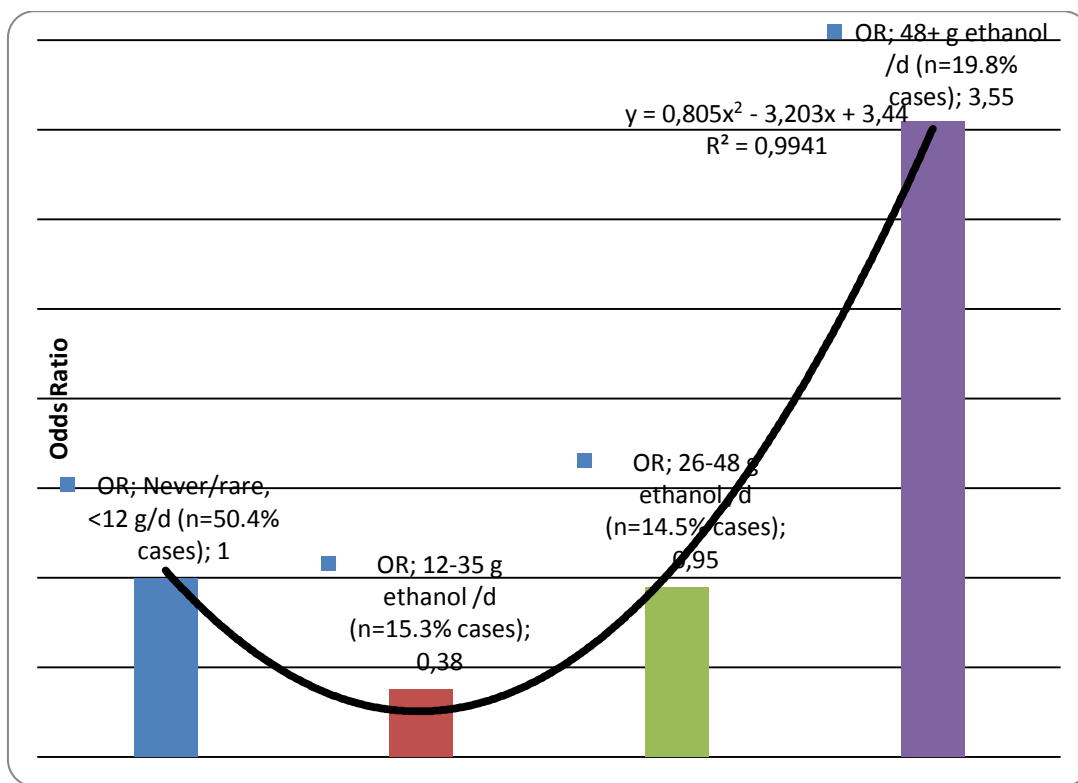
Στο μοντέλο 2 που μελετήθηκε στη συνέχεια, βρέθηκε ότι η αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος σχετιζόταν με μικρή, αλλά στατιστικά σημαντική, μείωση της πιθανότητας να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου ($p=0,004$). Παρόμοια ήταν και η επίδραση της ύπαρξης θετικού οικογενειακού ιστορικού καρκίνου του παχέος εντέρου ($p<0,001$). Καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση δεν βρέθηκε όσον αφορά τη φυσική δραστηριότητα, το αν κάποιος ήταν ενεργός καπνιστής τη στιγμή της ένταξής του στη μελέτη.

Στο μοντέλο 2 προστέθηκαν και άλλες μεταβλητές, όπως το μορφωτικό επίπεδο, το ατομικό ιστορικό πολυπόδων, η χολοκυστεκτομή προ της διάγνωσης, η παρουσία υπερλιπιδαιμίας, σακχαρώδη διαβήτη, υπέρτασης, προβλημάτων του θυρεοειδούς αδένος (υπό ή υπερθυρεοειδισμός), η λήψη οποιασδήποτε φαρμακευτικής αγωγής για τα ανωτέρω νοσήματα, ακόμα και η λήψη συμπληρωμάτων διατροφής ή βιταμινών. Καμία από τις προαναφερθείσες μεταβλητές δεν εμφάνισε κάποια στατιστικά σημαντική σχέση με την υπό μελέτη νόσο.

Αντίθετα, η καλύτερη οικονομική κατάσταση σχετίστηκε με μειωμένη πιθανότητα να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου ($\Sigma\Lambda=0,54$, 95%ΔΕ 0,39, 0,76) χωρίς όμως οι επιμέρους διαφορές στις υπό μελέτη κατηγορίες κατανάλωσης αλκοόλ να είναι επίσης στατιστικά σημαντικές ($p=0,46$). Όπως φαίνεται στον ίδιο Πίνακα ακόμα και μετά την προσθήκη στο μοντέλο 2 όλων των γνωστών συγχυτικών παραγόντων η επίδραση της κατανάλωσης αλκοόλ παρέμενε παρόμοια με αυτή του Μοντέλου 1 για όλες τις επιμέρους κατηγορίες ημερήσιας κατανάλωσης αλκοόλ.

Εντούτοις, πρέπει να σημειωθεί ότι στα δύο προαναφερθέντα μοντέλα 1 και 2 δεν λήφθηκε υπόψη η αξιολόγηση των συνολικών διατροφικών συνηθειών των συμμετεχόντων. Λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι οι υγιεινές ή οι ανθυγιεινές διατροφικές συνήθειες μπορούν να έχουν συγχυτική επίδραση στα έως τώρα αποτελέσματα, το μοντέλο 3 θέλησε να διερευνήσει τον πιθανό αυτό ρόλο της διατροφής. Γι'αυτό το λόγο στο Μοντέλο 3 προστέθηκε η μεταβλητή MedDietScore. Τα αποτελέσματα των νέων αναλύσεων με την εφαρμογή της πολυπαραγοντικής ανάλυσης έδειξαν ότι ένα υψηλό σκορ, που εκφράζει μεγαλύτερη προσκόλληση στο πρότυπο της Μεσογειακής διατροφής, σχετίστηκε με λιγότερες πιθανότητες παρουσίας καρκίνου του παχέος εντέρου ($p<0,001$), τόσο στους άνδρες ($\Sigma\Lambda=0,90$, 95%ΔΕ 0,83, 0,97, $p=0,009$) όσο και στις γυναίκες ($\Sigma\Lambda=0,87$, 95%ΔΕ 0,80, 0,94, $p=0,001$).

Ακόμα και μετά την εξομοίωση ως προς το βαθμό υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας, η παραβολική καμπύλη της συσχέτισης μεταξύ της ημερήσιας ποσότητας πρόσληψης αιθανόλης και της πιθανότητας να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου, ήταν εμφανής (Εικόνα 7).



Εικόνα 7. Κατανάλωση αλκοόλ και οι σχετικοί λόγοι να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου.

Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο μεταβολισμός του αλκοόλ είναι πιο αργός στις γυναίκες σε σύγκριση με τους άνδρες (Frezza et al, 1990) και τη συσχέτιση μεταξύ καρκίνου του παχέος εντέρου και του αλκοόλ να διαφέρει μεταξύ των δύο φύλων (Hoffmeister et al, 2010; Nguyen et al, 2009) στις μελέτες που αναφέρονται στη βιβλιογραφία, αποφασίστηκε να διερευνηθεί αν υπάρχει η ίδια διαφοροποίηση και στην παρούσα μελέτη. Γι' αυτό το λόγο, μελετήθηκε ξεχωριστά η επίδραση των επιμέρους κατηγοριών ημερήσιας πρόσληψης αιθανόλης ξεχωριστά στους άνδρες και στις γυναίκες, χρησιμοποιώντας στις αναλύσεις όλες τις μεταβλητές εκείνες που περιελήφθησαν στο μοντέλο 2 του **Πίνακα 17**.

Η καμπύλη που προέκυψε από τη συσχέτιση της ημερήσιας κατανάλωσης αιθανόλης και της πιθανότητας παρουσίας καρκίνου του παχέος εντέρου είχε την ίδια μορφή (παραβολική), με στατιστικά σημαντική την προστατευτική συσχέτιση της μέτριας ημερήσιας κατανάλωσης αλκοόλ και για τα δύο φύλα (**Πίνακας 17**). Εντούτοις, υψηλή ημερήσια κατανάλωση αλκοόλ (>48 γρ αιθανόλης) σχετίστηκε με περισσότερες πιθανότητες να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου μόνο στους άνδρες και όχι στις γυναίκες.

5.4.2 Είδος αλκοόλ και πιθανότητα παρουσίας καρκίνου του παχέος εντέρου

Σε περαιτέρω αναλύσεις για τη διερεύνηση της συσχέτισης του αλκοόλ με την πιθανότητα να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου, και χρησιμοποιώντας τις μεταβλητές του μοντέλου 2 του Πίνακα 17, αξιολογήθηκαν τα διάφορα είδη αλκοολούχων ποτών που καταναλώνονταν συνήθως. Από τα αποτελέσματα των αναλύσεων αυτών προέκυψε ότι οι άνδρες είχαν διπλάσιες πιθανότητες να έχουν καρκίνο του παχέος εντέρου σε σύγκριση με τις γυναίκες και μια αλληλεπίδραση μεταξύ αλκοόλ και φύλου παρατηρήθηκε ($p < 0,007$).

Όπως φαίνεται και στον Πίνακα 18 η κατανάλωση κόκκινου κρασιού βρέθηκε να μειώνει τις πιθανότητες παρουσίας καρκίνου του παχέος εντέρου στο σύνολο των συμμετεχόντων ($p = 0,004$). Σε επιμέρους αναλύσεις για καθένα φύλο ξεχωριστά η σχέση αυτή επαληθεύτηκε μόνο στους άνδρες ($p = 0,03$), όχι όμως και στις γυναίκες ($p = 0,17$). Κανένα από τα υπόλοιπα είδη αλκοολούχων ποτών που μελετήθηκαν (λευκό κρασί, μύρα, ούισκι, τυπικά ελληνικά ποτά όπως ούζο, τσίπουρο και ρακί) δεν εμφάνισε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση.

Πίνακας 18. Αποτελέσματα των μοντέλων πολυπαραγοντικής ανάλυσης που εφαρμόστηκαν για την αξιολόγηση της σχέσης των διαφόρων ειδών αλκοόλ με τον καρκίνο του παχέος εντέρου σε $n = 250$ ασθενείς και $n = 250$ υγιείς. Τα αποτελέσματα παρατίθενται ως σχετικοί λόγοι και 95% διαστήματα εμπιστοσύνης.

	Συνολικό δείγμα	Γυναίκες	Άνδρες
Ηλικία (ανά 1 έτος)	1,07 (1,05, 1,09)	1,07 (1,04, 1,10)	1,06 (1,03, 1,09)
Άνδρες έναντι γυναικών	2,05 (1,32, 3,2)	-	-
Είδος αλκοόλ			
<i>Κανένα</i>	1,00	1,00	1,00
<i>Κόκκινο κρασί (19,8% ασθενών)</i>	0,45 (0,26, 0,78)	0,54 (0,23, 1,30)	0,47 (0,23, 0,96)
<i>Λευκό κρασί (16,9% ασθενών)</i>	0,57 (0,31, 1,07)	0,39 (0,11, 1,36)	0,75 (0,34, 1,64)
<i>Μύρα (8,5% ασθενών)</i>	0,54 (0,27, 1,08)	0,45 (0,16, 1,32)	0,71 (0,27, 1,89)
<i>Ούισκι (1,2% ασθενών)</i>	0,26 (0,05, 1,29)	0,28 (0,03, 2,61)	0,27 (0,05, 1,47)
Δείκτης μάζας σώματος (ανά 1 kg/m ²)	0,94 (0,89, 0,98)	0,96 (0,90, 1,02)	0,91 (0,84, 0,97)
Νυν καπνιστής (ναι έναντι όχι)	0,97 (0,63, 1,48)	0,80 (0,42, 1,52)	1,07 (0,58, 1,97)
Φυσική δραστηριότητα (ναι έναντι όχι)	0,78 (0,52, 1,18)	1,14 (0,63, 2,07)	0,55 (0,31, 0,98)
Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου (ναι έναντι όχι)	3,86 (1,99, 7,45)	3,14 (1,25, 7,88)	5,05 (1,87, 13,61)

Όλοι οι σχετικοί λόγοι και τα αντίστοιχα 95% διαστήματα εμπιστοσύνης υπολογίσθηκαν από πολυπαραγοντικές αναλύσεις.

5.5 Ο τροποποιητικός ρόλος της Μεσογειακής διαίτας στη σχέση μεταξύ καπνίσματος και καρκίνου του παχέος εντέρου

Δεδομένου ότι πληθώρα βιβλιογραφικών αναφορών έχει δείξει τη θετική συσχέτιση του καπνίσματος με τον καρκίνο του παχέος εντέρου (Botteri et al, 2008), στο κεφάλαιο αυτό μελετήθηκε η επίδραση που θα μπορούσε να έχει η Μεσογειακή διαίτα στη σχέση των διαφόρων καπνιστικών συνηθειών (πρώην, τρέχων ή μη καπνιστής) με την πιθανότητα να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου.

Όπως φάνηκε στον **Πίνακα 7**, βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των καπνιστικών συνηθειών και ιδιαίτερα της κατηγορίας «πρώην καπνιστής» και της παρουσίας καρκίνου του παχέος εντέρου ($p < 0,001$). Όσον αφορά το είδος των τσιγάρων που συνήθως χρησιμοποιούσαν, οι ασθενείς προτιμούσαν κυρίως τα βαριά τσιγάρα ενώ οι υγιείς τα ελαφριά ($p < 0,001$).

Η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ συσχετίστηκε με την παρουσία καρκίνου του παχέος εντέρου ($p < 0,001$). Ο Δείκτης Μάζας Σώματος ήταν μεγαλύτερος στους υγιείς σε σύγκριση με τους ασθενείς ($p < 0,05$), αλλά οι ασθενείς εμφάνισαν την τάση να έχουν μεγαλύτερη περιφέρεια μέσης σε σχέση με τους υγιείς ($p < 0,10$). Τέλος, η ύπαρξη οικογενειακού ιστορικού καρκίνου παχέος εντέρου ήταν περισσότερη συχνή στους ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς .

5.5.1 Κάπνισμα, Δείκτης Μάζας Σώματος, περιφέρεια μέσης, ολιστική αποτίμηση διατροφικών συνηθειών και πιθανότητα παρουσίας καρκίνου του παχέος εντέρου

Όπως φαίνεται στο μοντέλο 1 του **Πίνακα 19**, το κάπνισμα (ειδικότερα η κατηγορία «πρώην καπνιστές») σχετίστηκε στατιστικά σημαντικά με την πιθανότητα να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου, μετά από εξομοίωση ως προς το φύλο, την ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου, τη φυσική δραστηριότητα, την κατανάλωση αλκοόλ και την περιφέρεια μέσης, χωρίς όμως να μελετηθεί η πιθανή επίδραση του βαθμού υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας.

Πίνακας 19. Αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης για την αξιολόγηση της σχέσης των καπνιστικών συνηθειών με τον καρκίνο του παχέος εντέρου σε ένα δείγμα 250 ασθενών και 250 υγιών εξομοιωμένων ως προς την ηλικία και το φύλο κατά ομάδες.

	Μοντέλο 1		Μοντέλο 2	
	Σχετικός Λόγος	95% ΔΕ	Σχετικός Λόγος	95% ΔΕ
Καπνιστικές συνήθειες				
<i>Ποτέ</i>	1,00		1,00	
<i>Σύγχρονος</i>	1,15	0,68, 1,94	0,94	0,54, 1,64
<i>Πρώην</i>	2,29	1,38, 3,78	1,95	1,16, 3,29
Φυσική δραστηριότητα (ναι έναντι όχι)	0,69	0,43, 1,09	0,76	0,47, 1,22
Περιφέρεια μέσης (ανά 1 cm)	0,99	0,98, 1,01	0,98	0,97, 1,00
Κατανάλωση αλκοόλ				
<i>Ποτέ/ σπάνια, <12 g αιθανόλης/ημέρα</i>	1,00		1,00	
<i>12-35 g αιθανόλης/ημέρα</i>	0,48	0,27, 0,85	0,62	0,34, 1,13
<i>26-48 g αιθανόλης/ημέρα</i>	1,02	0,51, 2,08	1,68	0,79, 3,58
<i>48+ g αιθανόλης/ημέρα</i>	3,92	1,71, 8,97	4,19	1,79, 9,76
MedDietScore (ανά 1/55 μονάδες)	-	-	0,87	0,82, 0,92

Και τα δύο μοντέλα ήταν εξομοιωμένα ως προς την ηλικία, το φύλο και το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου.

Όταν στο προηγούμενο μοντέλο προστέθηκε για την ολιστική αποτίμηση των διατροφικών συνηθειών ο βαθμός προσκόλλησης στο πρότυπο της Μεσογειακής διαίτας (μεταβλητή MedDietScore) η θετική συσχέτιση μεταξύ καπνίσματος (πρώην καπνιστές) και καρκίνου του παχέος εντέρου μειώθηκε κατά 36% (ΣΛ=2,29 και 1,95 πριν και μετά, αντίστοιχα) (μοντέλο 2, **Πίνακας 19**). Από τις αναλύσεις αυτές βρέθηκε ότι οι συμμετέχοντες οι οποίοι υπήρξαν οποτεδήποτε, στο παρελθόν ή στο παρόν καπνιστές, είχαν 2,03 φορές περισσότερες πιθανότητες (95% ΔΕ 1,33, 3,08) να έχουν καρκίνο του παχέος εντέρου σε σύγκριση με αυτούς που δεν υπήρξαν ποτέ καπνιστές, μετά από εξομοίωση ως προς την ηλικία, το φύλο, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου και το Δείκτη Μάζας Σώματος.

Στο μοντέλο 2 του **Πίνακα 19**, δεν βρέθηκε καμία στατιστικά συσχέτιση μεταξύ καρκίνου του παχέος εντέρου και του Δείκτη Μάζας Σώματος (p=0,06) ή της περιφέρειας μέσης (p=0,20). Στο ίδιο μοντέλο η φυσική δραστηριότητα δεν βρέθηκε να σχετίζεται με την παρουσία καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ η κατανάλωση αλκοόλ βρέθηκε να αυξάνει τις πιθανότητες να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου (μοντέλο 2, **Πίνακας 19**). Το MedDietScore βρέθηκε να σχετίζεται αρνητικά με την πιθανότητα παρουσίας καρκίνου του παχέος εντέρου, μετά από εξομοίωση ως προς τις προαναφερθείσες μεταβλητές.

Όταν στα μοντέλα 1 και 2 συνυπολογίσθηκε και ο συνολικός αριθμός των ετών που κάποιος ήταν καπνιστής, τότε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ αυτών και της πιθανότητας παρουσίας καρκίνου του παχέος εντέρου (ΣΛ ανά 1 έτος=1,05 95%ΔΕ 1,02, 1,07 και ΣΛ ανά 1

έτος=1,04 95%ΔΕ 1,01, 1,07, αντίστοιχα). Όσον αφορά το είδος των τσιγάρων δεν βρέθηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p=0,19$ και $p=0,37$ για τα Μοντέλα 1 και 2 αντίστοιχα).

Διερευνώντας την πιθανότητα ύπαρξης κάποιου είδους επίδρασης της Μεσογειακής διαίτας στη σχέση του καπνίσματος με την παρουσία καρκίνου του παχέος εντέρου, βρέθηκε ότι η Μεσογειακή διαίτα είχε στατιστικά σημαντική συσχέτιση ($p<0,001$), υποδηλώνοντας μία πιθανή μεσολαβητική επίδραση της στη σχέση μεταξύ καπνίσματος και καρκίνου του παχέος εντέρου.

Προκειμένου να διερευνηθεί περαιτέρω η πρώτη αυτή ένδειξη, η διάμεση τιμή 29 του MedDietScore χρησιμοποιήθηκε σαν κατώφλι για τον διαχωρισμό των συμμετεχόντων σε αυτούς με καλού βαθμού υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας ($\text{MedDietScore}>29$) και χαμηλού βαθμού υιοθέτηση ($\text{MedDietScore}\leq 29$). Η συσχέτιση του να είναι κάποιος πρώην καπνιστής με την πιθανότητα παρουσίας καρκίνου του παχέος εντέρου ήταν θετική, και στατιστικά σημαντική και στις δύο ομάδες υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας, αλλά το μέγεθος της συσχέτισης αυτής ήταν πολύ μεγαλύτερο στην ομάδα που απείχε από το πρότυπο της Μεσογειακής διαίτας, σε σύγκριση με αυτούς που ήταν κοντά σε αυτό το πρότυπο (*μοντέλο 1, Πίνακας 20*).

Καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση δεν βρέθηκε στο μοντέλο 1 του *Πίνακα 20* για την τιμή της περιφέρειας μέσης ή το Δείκτη Μάζας Σώματος και την πιθανότητα παρουσίας καρκίνου του παχέος εντέρου. Σε αντίθεση με τα προηγούμενα ευρήματα του *Πίνακα 19*, στο μοντέλο 1 του *Πίνακα 20*, η φυσική δραστηριότητα βρέθηκε να έχει στατιστικά σημαντική αρνητική συσχέτιση με την πιθανότητα παρουσίας καρκίνου του παχέος εντέρου μόνο στην ομάδα με τον καλό βαθμό υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας, ενώ καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε για την ομάδα με χαμηλό βαθμό υιοθέτησης του διατροφικού αυτού προτύπου.

Πίνακας 20. Αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης για την αξιολόγηση της σχέσης των καπνιστικών συνηθειών και των διατροφικών παραγόντων με τη χρήση της τιμής 29 του MedDietScore για το διαχωρισμό αυτών που ήταν μακριά ή κοντά στο πρότυπο της Μεσογειακής διαίτας σε ένα δείγμα 250 ασθενών και 250 υγιών εξομοιωμένων ως προς την ηλικία και το φύλο κατά ομάδες.

Μακριά από το πρότυπο της Μεσογειακής Δίαιτας (MedDietScore ≤ 29)	Μοντέλο 1	Μοντέλο 2
Καπνιστικές συνήθειες		
<i>Ποτέ</i>	1,0	1,0
<i>Σύγχρονος</i>	1,54 (0,66, 3,58)	1,23 (0,48, 3,12)
<i>Πρώην</i>	2,68 (1,10, 6,54)	2,74 (1,05, 7,11)
Περιφέρεια μέσης (ανά 1 cm)	1,02 (0,97, 1,06)	1,02 (0,97, 1,06)
Φυσική δραστηριότητα (ναι έναντι όχι)	0,77 (0,38, 1,56)	0,75 (0,56, 1,59)
Κατανάλωση αλκοόλ		
<i>Ποτέ/ σπάνια, <12 g αιθανόλης/ημέρα</i>	-	1,0
<i>12-35 g αιθανόλης/ημέρα</i>	-	0,29 (0,10, 0,82)
<i>26-48 g αιθανόλης/ημέρα</i>	-	1,99 (0,36, 11,08)
<i>48+ g αιθανόλης/ημέρα</i>	-	4,74 (1,38, 16,24)
Κοντά στο πρότυπο της Μεσογειακής διαίτας (MedDietScore >29)	Μοντέλο 1	Μοντέλο 2
Καπνιστικές συνήθειες		
<i>Ποτέ</i>	1,0	1,0
<i>Σύγχρονος</i>	1,10 (0,53, 2,28)	1,09 (0,51, 2,31)
<i>Πρώην</i>	2,32 (1,12, 4,80)	2,17 (1,03, 4,59)
Περιφέρεια μέσης (ανά 1 cm)	1,03 (0,99, 1,07)	1,03 (0,99, 1,06)
Φυσική δραστηριότητα (ναι έναντι όχι)	0,44 (0,24, 0,81)	0,44 (0,24, 0,80)
Κατανάλωση αλκοόλ		
<i>Ποτέ/ σπάνια, <12 g αιθανόλης/ημέρα</i>	-	1,0
<i>12-35 g αιθανόλης/ημέρα</i>	-	0,84 (0,39, 1,78)
<i>26-48 g αιθανόλης/ημέρα</i>	-	1,41 (0,57, 3,48)
<i>48+ g αιθανόλης/ημέρα</i>	-	3,43 (1,04, 11,32)

Και τα δύο μοντέλα ήταν εξομοιωμένα ως προς την ηλικία, το φύλο και το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου.

Όπως φαίνεται στο μοντέλο 2 του Πίνακα 20, η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (<25 γρ αιθανόλης την ημέρα) σχετίστηκε με μικρότερη πιθανότητα να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου, ανεξάρτητα από το βαθμό υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας. Αντίθετα η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ (>48 γρ αιθανόλης ημερησίως) σχετίστηκε με αυξημένες πιθανότητες παρουσίας καρκίνου του παχέος εντέρου μόνο στην ομάδα με καλό βαθμό υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας.

5.6 Ο ρόλος της Μεσογειακής διαίτας στη σχέση μεταξύ μεταβολικού συνδρόμου και καρκίνου του παχέος εντέρου

Ο επιπολασμός του μεταβολικού συνδρόμου ήταν 44% υψηλότερος στους ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς ($p=0,02$). Όσον αφορά τα συστατικά του μεταβολικού συνδρόμου, στατιστικά σημαντική συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ του καρκίνου του παχέος εντέρου και της υπέρτασης ($p=0,04$) και της παρουσίας σακχαρώδη διαβήτη ($p=0,006$). Καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε για την υπερχοληστερολαιμία ή τις υψηλές τιμές της περιφέρειας μέσης ($p>0,10$).

Αν και μεταξύ υγιών και ασθενών υπήρχε στατιστικά σημαντική διαφορά στην κατανομή του *modified-MedDietScore* ($p<0,001$), δεν υπήρχε παρόμοια διαφορά μεταξύ των συμμετεχόντων με ή χωρίς μεταβολικό σύνδρομο ($p=0,33$). Στον **Πίνακα 10** παρατίθενται τα αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης ανάλογα με την πιθανότητα να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου μετά από εξομοίωση ως προς την ηλικία, το φύλο, το δείκτη μάζας σώματος, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου, της φυσικής δραστηριότητας και των καπνιστικών συνηθειών. Από τον **Πίνακα 21** προκύπτει ότι η παρουσία μεταβολικού συνδρόμου ($p=0,04$), η αυξανόμενη ηλικία ($p<0,001$), το κάπνισμα ($p=0,001$) και το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου ($p=0,001$) σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου, ενώ από την άλλη η μεγαλύτερη προσκόλληση στο Μεσογειακό πρότυπο διατροφής ($p<0,001$) και ο αυξημένος δείκτης μάζας σώματος ($p=0,003$) σχετίζονται με μικρότερη πιθανότητα να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου. Το φύλο και η φυσική δραστηριότητα δεν βρέθηκαν να έχουν κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση.

Προκειμένου να διερευνηθεί αν η υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας έχει προστατευτική επίδραση ακόμα και στην ομάδα υψηλού κινδύνου, δηλαδή τους συμμετέχοντες με μεταβολικό σύνδρομο, εφαρμόστηκε πολυπαραγοντική ανάλυση με τη χρήση των ίδιων συγχυτικών παραγόντων. Τα αποτελέσματα της παρουσιάζονται στον **Πίνακα 22**, όπου φαίνεται ότι η υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας σε σχέση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου είχε την ίδια προστατευτική σχέση και στις δύο ομάδες συμμετεχόντων, αυτούς με (0,84, 95%ΔΕ 0,76, 0,93) και σε αυτούς χωρίς (0,89, 95%ΔΕ 0,85, 0,94) μεταβολικό σύνδρομο. Ειδικότερα, από την ανάλυση αυτή προέκυψε ότι αύξηση κατά μία μονάδα του *modified-MedDietScore* σχετίστηκε με 11% και 16% μικρότερη πιθανότητα να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου σε συμμετέχοντες χωρίς ($p<0,001$) και με μεταβολικό σύνδρομο ($p=0,001$), αντίστοιχα.

Σύμφωνα με τα αποτελέσματα της τελευταίας αυτής ανάλυσης η ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου και οι καπνιστικές συνήθειες είχαν σημαντική επίδραση

μόνο στην ομάδα των συμμετεχόντων χωρίς μεταβολικό σύνδρομο και καμία επίδραση στην ομάδα των συμμετεχόντων με μεταβολικό σύνδρομο. Στην τελευταία αυτή ομάδα μόνο η υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας και ο δείκτης μάζας σώματος εμφάνισαν στατιστικά σημαντική προστατευτική επίδραση.

Πίνακας 21. Αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυση για τη διερεύνηση του ρόλου διαφόρων χαρακτηριστικών του δείγματος σε σχέση με την παρουσία καρκίνου του παχέος εντέρου. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως σχετικοί λόγοι και τα 95% ΔΕ.

	Σχετικός λόγος	95% ΔΕ
Ηλικία (ανά 1 έτος)	4,25	2,33, 7,77
Φύλο (άνδρες έναντι γυναικών)	1,50	0,98, 2,30
Δείκτης μάζας σώματος (ανά 1 kg/m ²)	0,93	0,89, 0,98
Φυσική δραστηριότητα (ενεργοί έναντι μη)	0,82	0,54, 1,25
Κάπνισμα οποτεδήποτε (ναι έναντι όχι)	1,85	1,27, 2,70
Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου (ναι έναντι όχι)	3,37	1,69, 6,75
Μεταβολικό σύνδρομο (ναι έναντι όχι)	1,66	1,02, 2,69
Modified-MedDietScore (ανά 1/75 μονάδες)	0,88	0,84, 0,92

Πίνακας 22. Αποτελέσματα της πολυπαραγοντικής ανάλυσης για την αξιολόγηση της επίδρασης της υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας στη σχέση μεταξύ μεταβολικού συνδρόμου και καρκίνου του παχέος εντέρου σε 250 ασθενείς και 250 υγιείς. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως σχετικός λόγος με τα 95% ΔΕ, και ξεχωριστά για τους συμμετέχοντες με ή χωρίς μεταβολικό σύνδρομο.

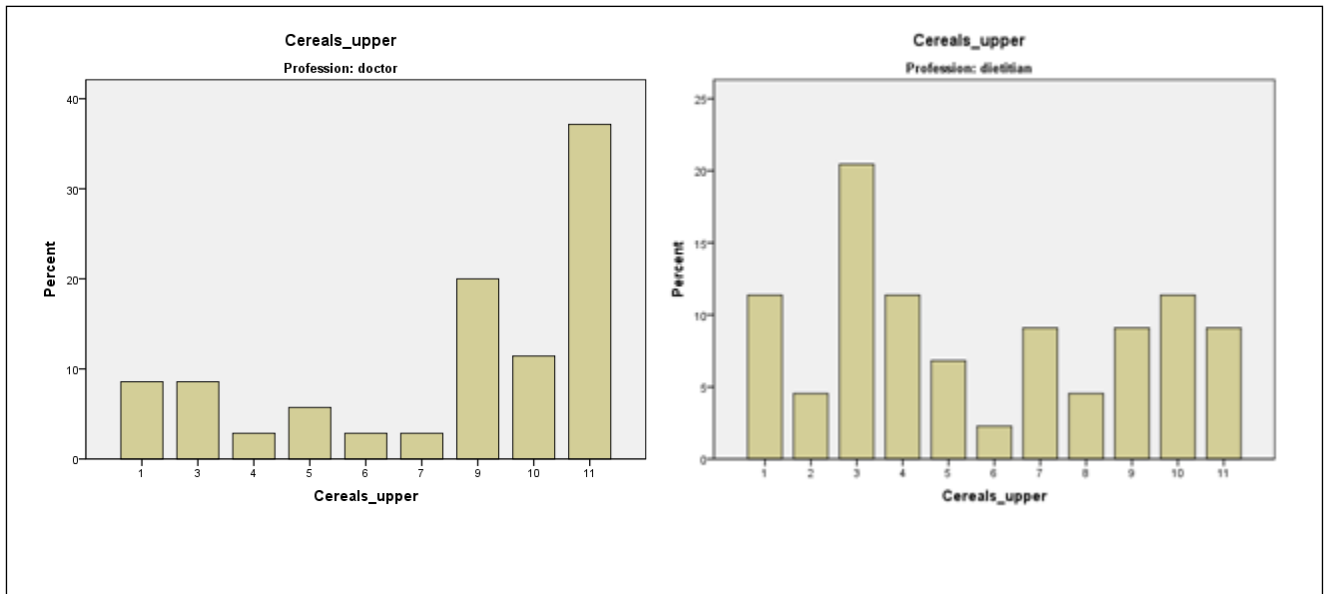
	Σχετικός λόγος	95% ΔΕ
Ηλικία (ανά 1 έτος)		
<i>Μεταβολικό σύνδρομο</i>	7,01	0,61, 80,39
<i>Χωρίς μεταβολικό σύνδρομο</i>	4,05	2,17, 7,56
Φύλο (άνδρες έναντι γυναικών)		
<i>Μεταβολικό σύνδρομο</i>	1,61	0,62, 4,11
<i>Χωρίς μεταβολικό σύνδρομο</i>	1,52	0,93, 2,46
Δείκτης μάζας σώματος (ανά 1 kg/m ²)		
<i>Μεταβολικό σύνδρομο</i>	0,91	0,83, 0,99
<i>Χωρίς μεταβολικό σύνδρομο</i>	0,94	0,88, 0,99
Φυσική δραστηριότητα (ενεργοί έναντι μη)		
<i>Μεταβολικό σύνδρομο</i>	0,65	0,28, 1,49
<i>Χωρίς μεταβολικό σύνδρομο</i>	0,89	0,55, 1,45
Κάπνισμα οποτεδήποτε (ναι έναντι όχι)		
<i>Μεταβολικό σύνδρομο</i>	1,64	0,65, 4,11
<i>Χωρίς μεταβολικό σύνδρομο</i>	1,91	1,25, 2,92
Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του παχέος εντέρου (ναι έναντι όχι)		
<i>Μεταβολικό σύνδρομο</i>	3,43	1,62, 7,27
<i>Χωρίς μεταβολικό σύνδρομο</i>	2,51	0,45, 14,02
Modified-MedDietScore (ανά 1/75 μονάδες)		
<i>Μεταβολικό σύνδρομο</i>	0,84	0,76, 0,93
<i>Χωρίς μεταβολικό σύνδρομο</i>	0,89	0,85, 0,94

Βασίζόμενοι στο γεγονός ότι η κατανάλωση αλκοόλ, τυπικό συστατικό της Μεσογειακής διαίτας, έχει βρεθεί σε διάφορες μελέτες να σχετίζεται με τον καρκίνο του παχέος εντέρου (Ferrari et al, 2007) και το μεταβολικό σύνδρομο (Alkerwi et al, 2009; Lee et al, 2011), μελετήθηκε ο ρόλος του και στην παρούσα μελέτη. Μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, ισοδύναμη με 1-2 ποτήρια του κρασιού ημερησίως (δηλαδή, 24 γρ αιθανόλης ημερησίως) βρέθηκε να έχει προστατευτική επίδραση (0,38, 95% ΔΕ 0,22, 0,65, $p < 0.001$) στην πιθανότητα να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου, ενώ μεγαλύτερη κατανάλωση αλκοόλ της τάξεως των 400 ml ή και περισσότερο (ισοδύναμη με 48 γρ ή και περισσότερα αιθανόλης ημερησίως) είχε θετική συσχέτιση (3,55, 95% ΔΕ 1,57, 8,01, $p < 0,001$).

Όταν μελετήθηκε το είδος του αλκοόλ, η κατανάλωση κόκκινου κρασιού σχετίστηκε με μικρότερες πιθανότητες να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου μόνο στους άνδρες (0,47, 95% ΔΕ 0,23, 0,96). Κανένα από τα υπόλοιπα είδη αλκοόλ που μελετήθηκαν δεν είχε στατιστικά σημαντική επίδραση με την παρουσία της υπό μελέτη νόσου.

5.7 Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο των τροφίμων στους καρκίνους του ανώτερου και του κατώτερου πεπτικού σωλήνα.

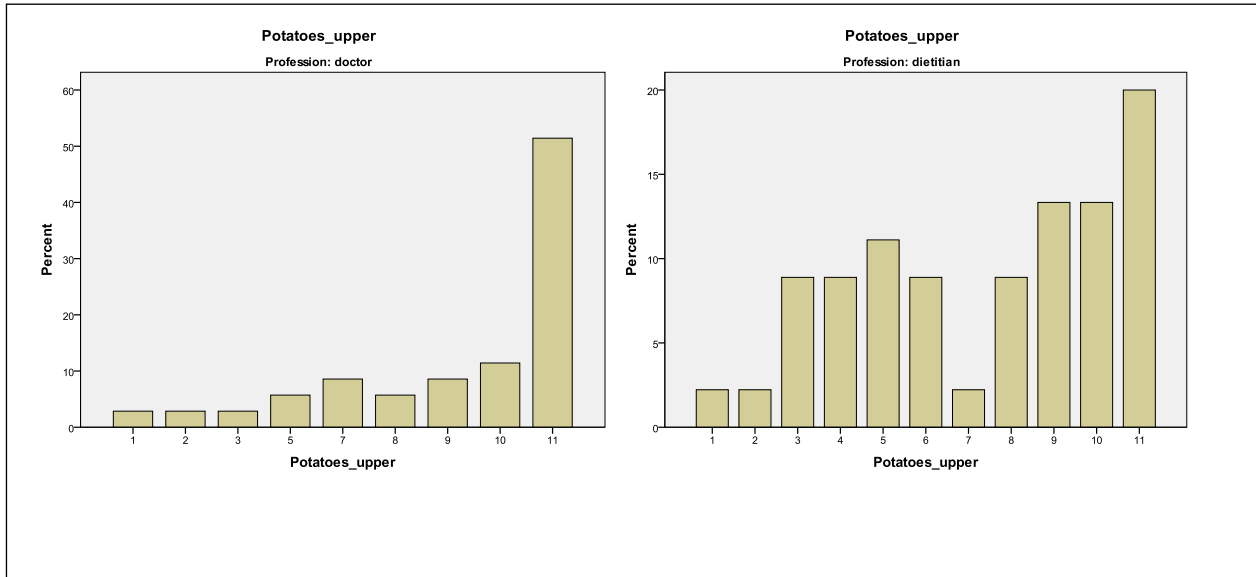
Από τους ειδικούς, γιατρούς και διαιτολόγους που ερωτήθηκαν για το ρόλο των έντεκα τροφίμων που αποτελούν το MedDietScore στους καρκίνους του ανώτερου και του κατώτερου πεπτικού σωλήνα προέκυψαν τα κάτωθι διαγράμματα. Στο Διάγραμμα 1 παρουσιάζονται οι γνώμες των ειδικών για το ρόλο των μη επεξεργασμένων δημητριακών στους καρκίνους του ανώτερου πεπτικού.



Διάγραμμα 1. Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο των μη επεξεργασμένων δημητριακών στους καρκίνους του ανώτερου πεπτικού.

Από το διάγραμμα αυτό προκύπτει ότι η πλειοψηφία των ερωτηθέντων ιατρών θεωρεί χαμηλής έως μηδαμινής τη σημασία της κατηγορίας αυτής τροφίμων στους καρκίνους του ανώτερου πεπτικού.

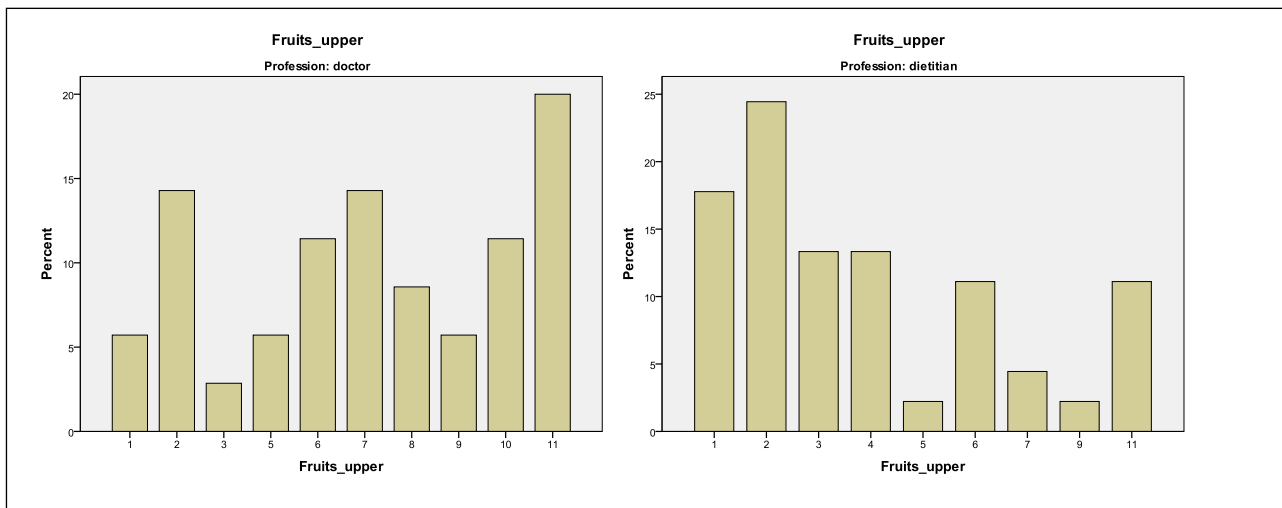
Στο **Διάγραμμα 2** αντίστοιχα παρουσιάζονται οι γνώμες των ειδικών για το ρόλο των πατατών στην επιδημιολογία των καρκίνων του ανώτερου αναπνευστικού.



Διάγραμμα 2. Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο των πατατών στους καρκίνους του ανώτερου πεπτικού.

Από το **Διάγραμμα 2** προκύπτει ότι η πλειοψηφία των ιατρών θεωρεί μηδαμινής σημασίας το ρόλο της κατανάλωσης πατάτας, ενώ οι διαιτολόγοι παρουσιάζουν μια ομοιόμορφη κατανομή και στις 11 διαβαθμίσεις.

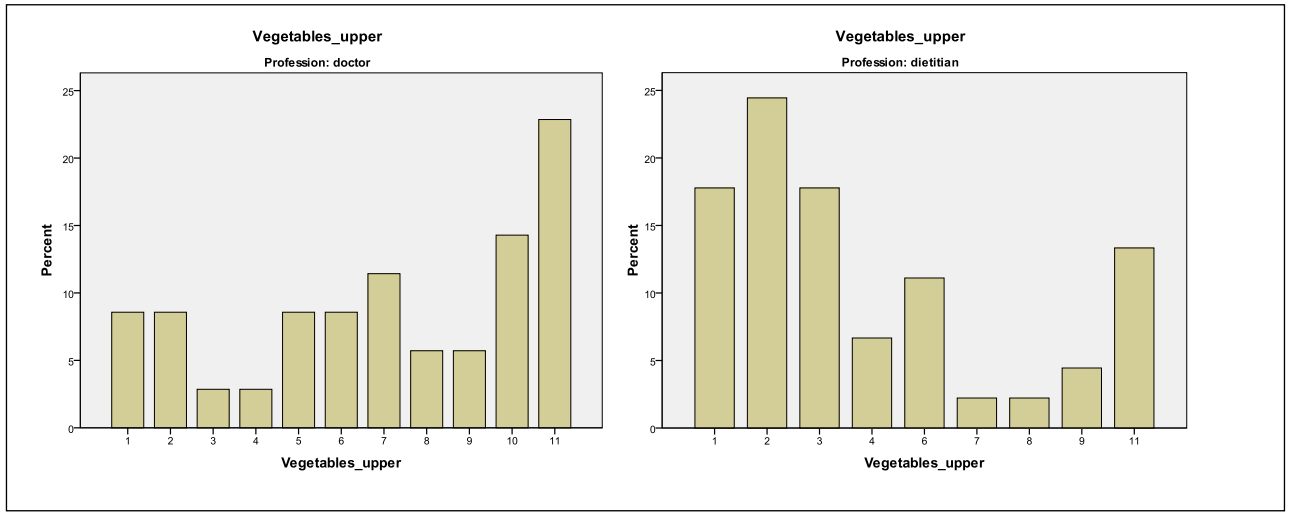
Στο **Διάγραμμα 3** παρουσιάζονται οι γνώμες των ειδικών αναφορικά με ρόλο των φρούτων στους καρκίνους του ανώτερου πεπτικού.



Διάγραμμα 3. Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο των φρούτων στους καρκίνους του ανώτερου πεπτικού.

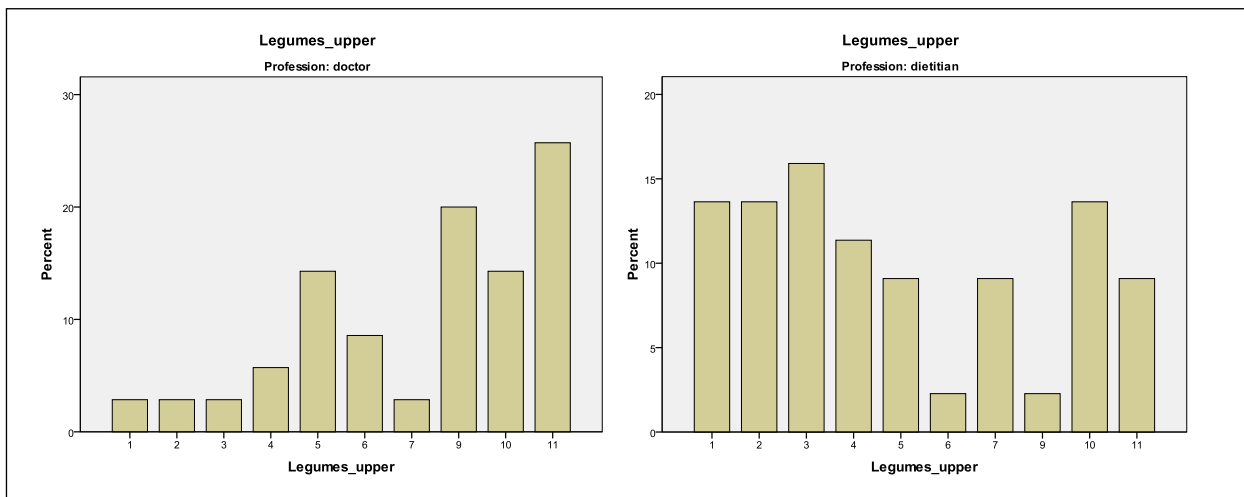
Από το **Διάγραμμα 3** εξάγεται το συμπέρασμα ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ιατρών θεωρεί ότι ο ρόλος των φρούτων στην επιδημιολογία των καρκίνων του ανώτερου πεπτικού είναι σημαντικός, εντούτοις η πλειοψηφία τους θεωρεί ότι ο ρόλος τους είναι χαμηλής έως μηδαμινής σημαντικότητας. Αντίθετα, η πλειοψηφία των διαιτολόγων θεωρεί το ρόλο τους σημαντικό.

Στο **Διάγραμμα 4** απεικονίζονται οι γνώμες των ειδικών για το ρόλο των λαχανικών στην επιδημιολογία των καρκίνων του ανώτερου πεπτικού.



Διάγραμμα 4. Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο των λαχανικών στους καρκίνους του ανώτερου πεπτικού.

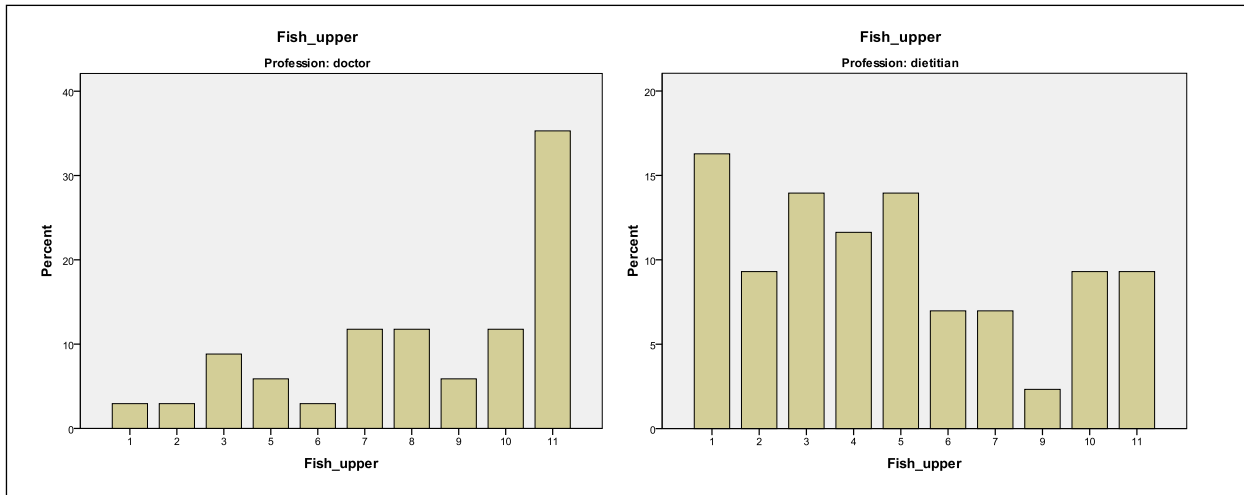
Τα αποτελέσματα του **Διαγράμματος 4** είναι παρόμοια με αυτά που αφορούσαν την κατανάλωση των φρούτων. Στο **Διάγραμμα 5** παρουσιάζονται τα αποτελέσματα της γνώμης των ειδικών για το ρόλο των οσπρίων στην επιδημιολογία των καρκίνων του ανώτερου πεπτικού.



Διάγραμμα 5. Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο των οσπρίων στους καρκίνους του ανώτερου πεπτικού.

Από το **Διάγραμμα 5**, προκύπτει ότι ενώ η πλειοψηφία των διαιτολόγων θεωρεί υψηλής σημασίας το ρόλο των οσπρίων στην επιδημιολογία των καρκίνων του ανώτερου πεπτικού, η πλειοψηφία των ιατρών θεωρεί ότι ο ρόλος τους είναι χαμηλής σημαντικότητας.

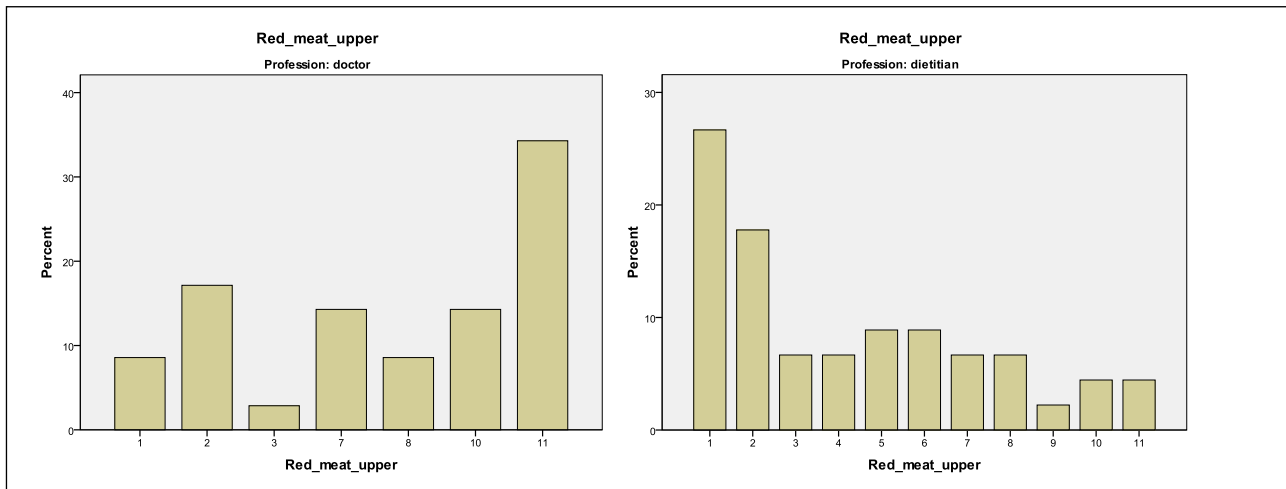
Στο **Διάγραμμα 6** απεικονίζονται τα αντίστοιχα γραφήματα για το ρόλο της κατανάλωσης ψαριών και θαλασσινών.



Διάγραμμα 6. Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο των ψαριών και των θαλασσινών στους καρκίνους του ανώτερου πεπτικού.

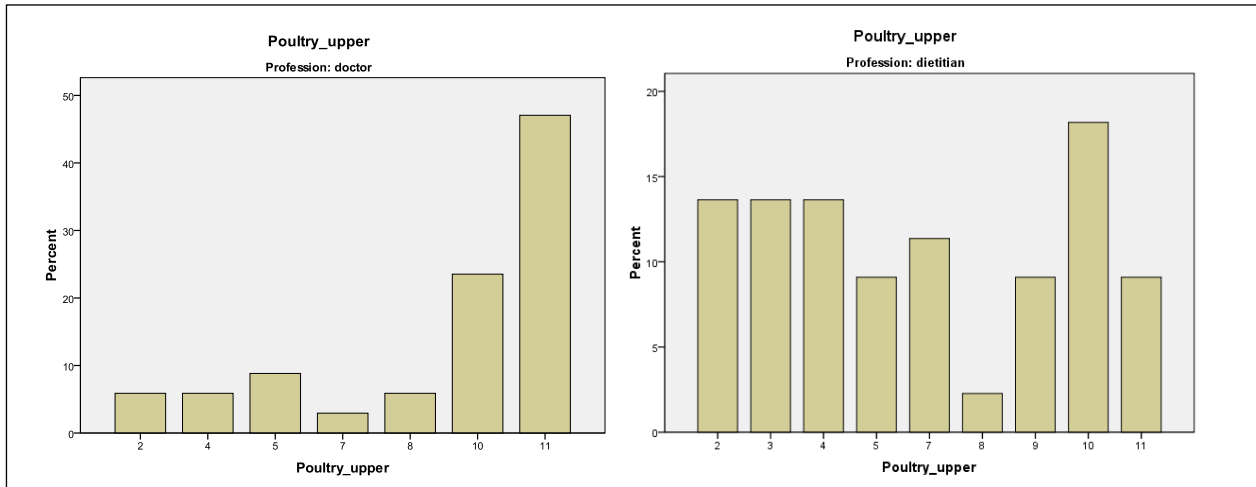
Από το **Διάγραμμα 6** προκύπτει ότι οι μεν γιατροί θεωρούν χαμηλής σημαντικότητας το ρόλο της ομάδας αυτής τροφίμων ενώ οι διαιτολόγοι υψηλής προς μέτρια.

Στο **Διάγραμμα 7** παρουσιάζονται οι γνώμες των ειδικών για το ρόλο του κόκκινου κρέατος στην επιδημιολογία των καρκίνων του ανώτερου πεπτικού.



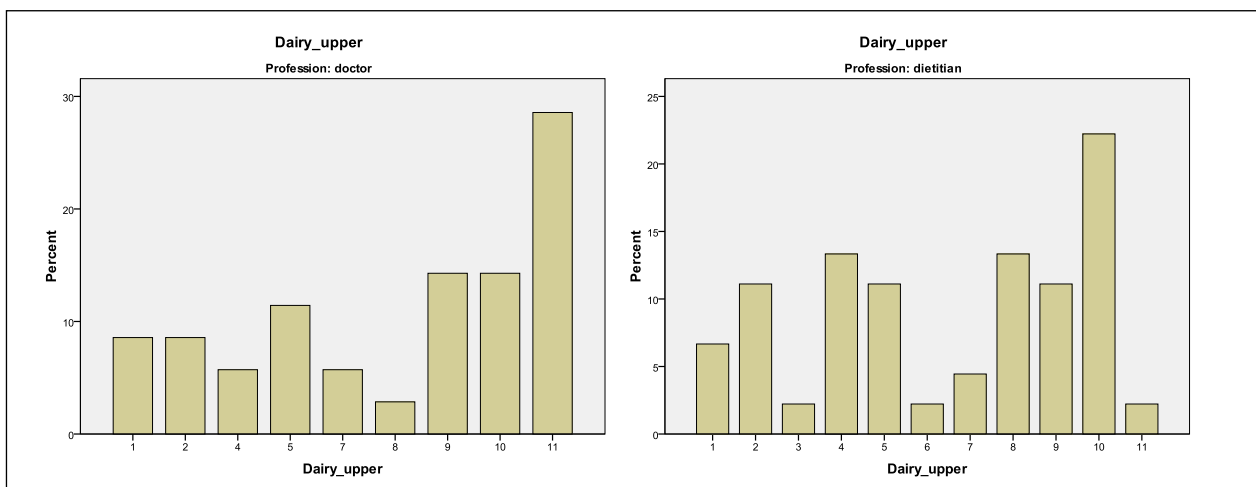
Διάγραμμα 7. Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο του κόκκινου κρέατος στους καρκίνους του ανώτερου πεπτικού.

Από το **Διάγραμμα 7** προκύπτει ότι οι διαιτολόγοι θεωρούν υψίστης σημασίας το ρόλο του κόκκινου κρέατος, ενώ οι γιατροί χαμηλής έως μηδαμινής. Στο **Διάγραμμα 8** παρουσιάζονται τα γραφήματα της γνώμης των ειδικών για το ρόλο των πουλερικών στην επιδημιολογία των καρκίνων του ανώτερου πεπτικού.



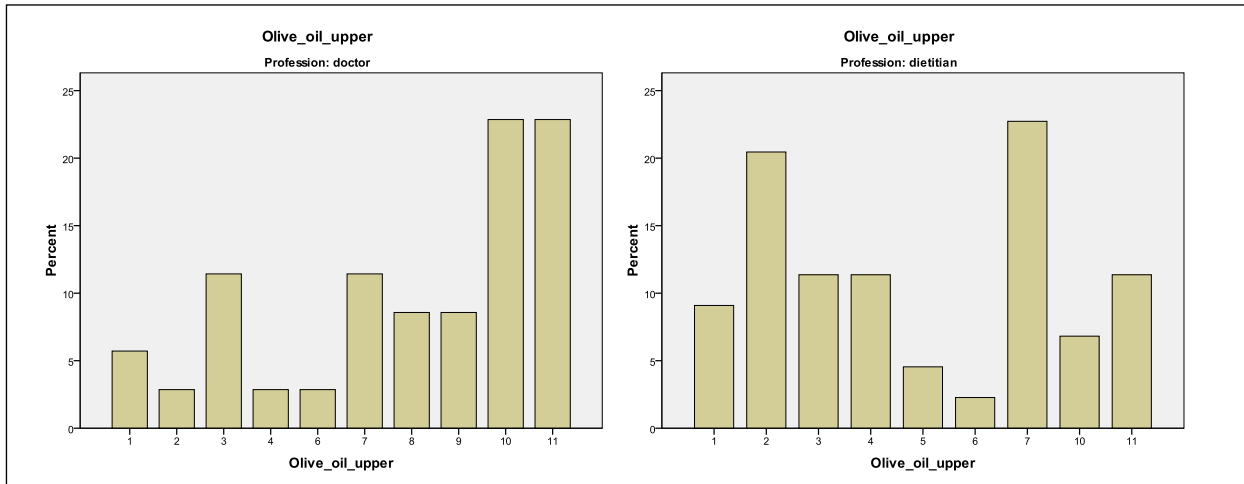
Διάγραμμα 8. Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο των πουλερικών στους καρκίνους του ανώτερου πεπτικού.

Από το **Διάγραμμα 8** προκύπτει οι γιατροί θεωρούν ότι η κατανάλωση πουλερικών δεν διαδραματίζει κάποιο ρόλο στην επιδημιολογία αυτής της μορφής καρκίνου, ενώ οι διαιτολόγοι εμφανίζουν μια ομοιόμορφη κατανομή απόψεων για σε όλες τις διαβαθμίσεις. Στο **Διάγραμμα 9** παρουσιάζονται οι απόψεις των ειδικών για το ρόλο των γαλακτοκομικών προϊόντων στην επιδημιολογία των καρκίνων του ανώτερου πεπτικού.



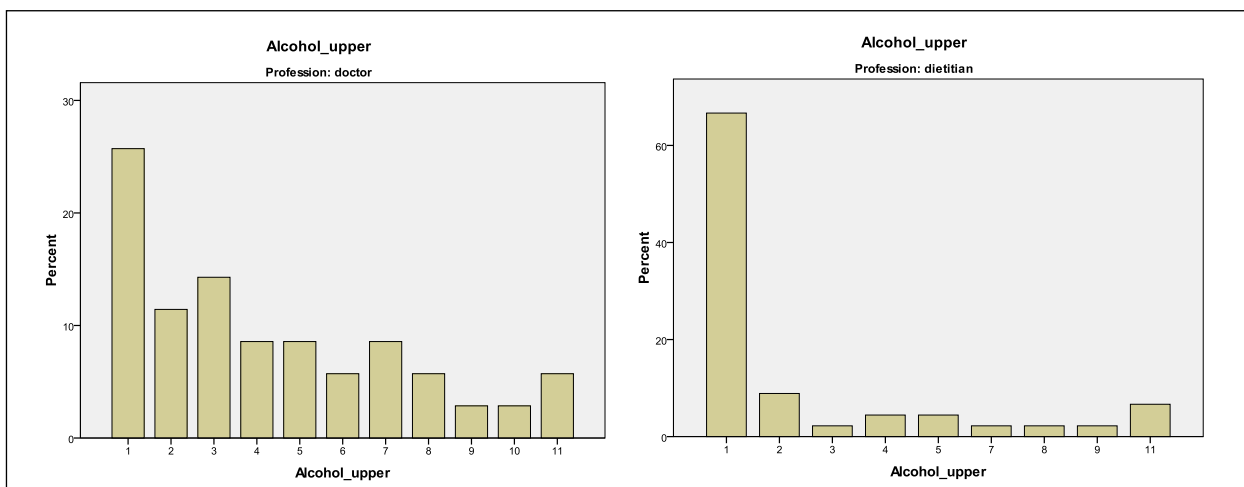
Διάγραμμα 9. Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο των γαλακτοκομικών προϊόντων στους καρκίνους του ανώτερου πεπτικού.

Παρατηρώντας τα γραφήματα του *Διαγράμματος 9* γίνεται αντιληπτό ότι η κατανομή των απόψεων των δύο επαγγελματιών υγείας εμφανίζει σε σημαντικό βαθμό ομοιομορφία. Στο *Διάγραμμα 10* παρουσιάζονται οι απόψεις των ειδικών για το ρόλο του ελαιολάδου στην επιδημιολογία των καρκίνων του ανώτερου πεπτικού.



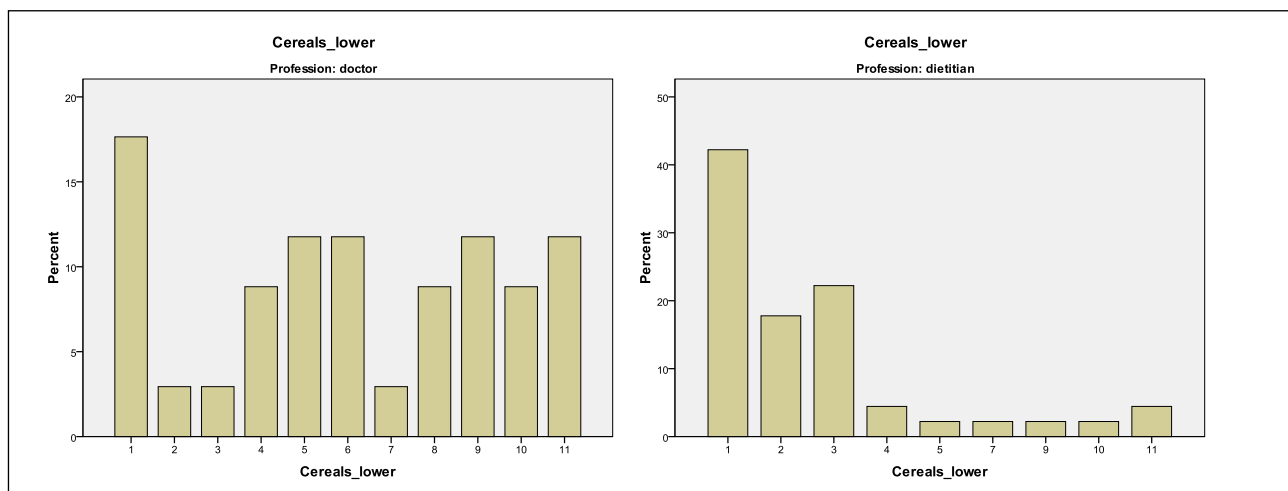
Διάγραμμα 10. Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο του ελαιολάδου στους καρκίνους του ανώτερου πεπτικού.

Από το *Διάγραμμα 10* προκύπτει η πλειοψηφία των ιατρών θεωρεί το ρόλο του ελαιολάδου μέτριας προς χαμηλής σημαντικότητας, σε αντίθεση με τους διαιτολόγους που θεωρούν το ρόλο του υψηλής προς μέτριας σημαντικότητας. Στο *Διάγραμμα 11* παρουσιάζονται οι απόψεις των ειδικών για το ρόλο του αλκοόλ στην επιδημιολογία των καρκίνων του ανώτερου πεπτικού.



Διάγραμμα 11. Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο του αλκοόλ στους καρκίνους του ανώτερου πεπτικού.

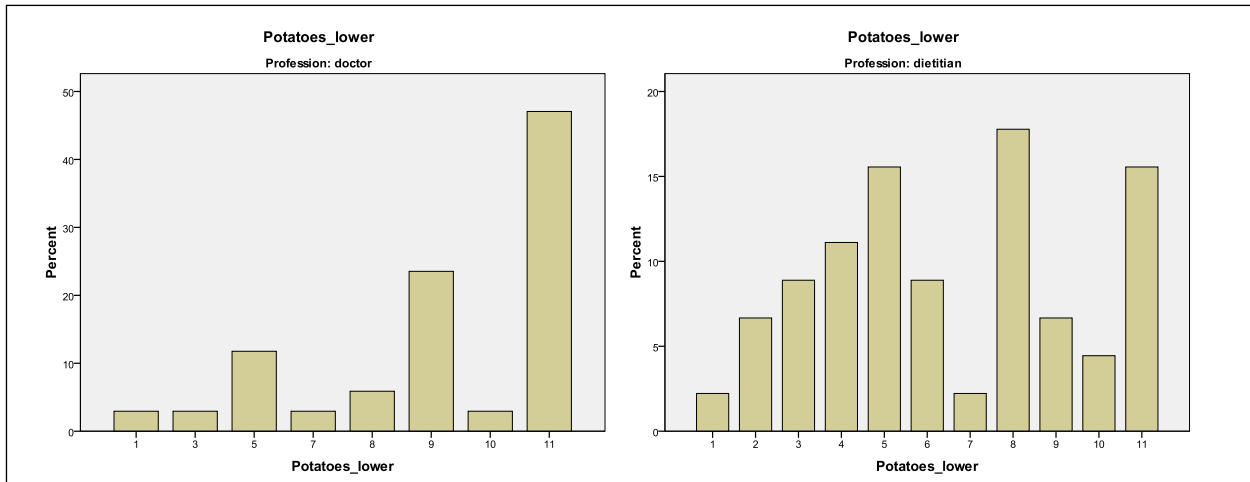
Από το **Διάγραμμα 11** προκύπτει ότι η πλειοψηφία των γιατρών θεωρεί το ρόλο του αλκοόλ υψηλής προς μέτριας σημαντικότητας για τους καρκίνους του ανώτερου πεπτικού, ενώ η συντριπτική πλειοψηφία των διαιτολόγων το κατατάσει ως υψίστης σημασίας. Στο **Διάγραμμα 12** παρουσιάζονται τα αντίστοιχα γραφήματα για τη γνώμη των ειδικών αναφορικά με την κατανάλωση μη επεξεργασμένων δημητριακών και το ρόλο τους στην επιδημιολογία των καρκίνων του κατώτερου πεπτικού.



Διάγραμμα 12. Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο των μη επεξεργασμένων δημητριακών στους καρκίνους του κατώτερου πεπτικού.

Από το **Διάγραμμα 12** προκύπτει ότι αν και το 17,6% των γιατρών θεωρεί υψίστης σημασίας το ρόλο των μη επεξεργασμένων δημητριακών στους καρκίνους του κατώτερου πεπτικού, η πλειοψηφία τους τα θεωρεί μέτριας προς χαμηλής σημασίας, σε αντίθεση με τους διαιτολόγους που η συντριπτική πλειοψηφία τους τα κατατάσει ως υψίστης σημασίας.

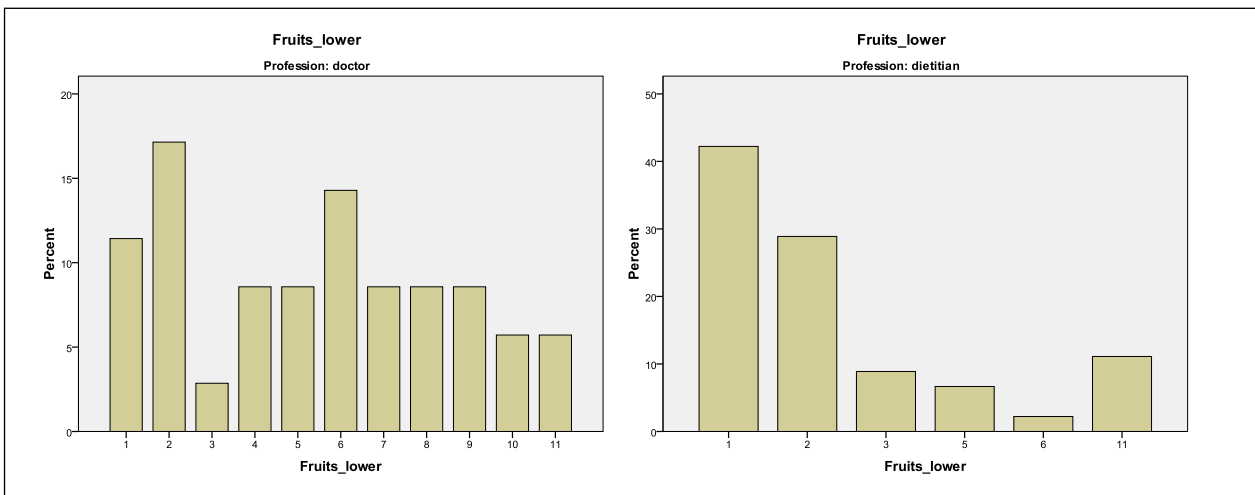
Στο **Διάγραμμα 13** παρουσιάζονται τα αντίστοιχα γραφήματα για τη γνώμη των ειδικών αναφορικά με την κατανάλωση πατατών και το ρόλο τους στην επιδημιολογία των καρκίνων του κατώτερου πεπτικού.



Διάγραμμα 13. Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο των πατατών στους καρκίνους του κατώτερου πεπτικού.

Από το *Διάγραμμα 13* προκύπτει για τους μεν γιατρούς η κατανάλωση αυτού του τροφίμου δεν παίζει κάποιο ρόλο στην επιδημιολογία των καρκίνων του κατώτερου πεπτικού, ενώ για τους δε διαιτολόγους είναι μέτριας σημαντικότητας.

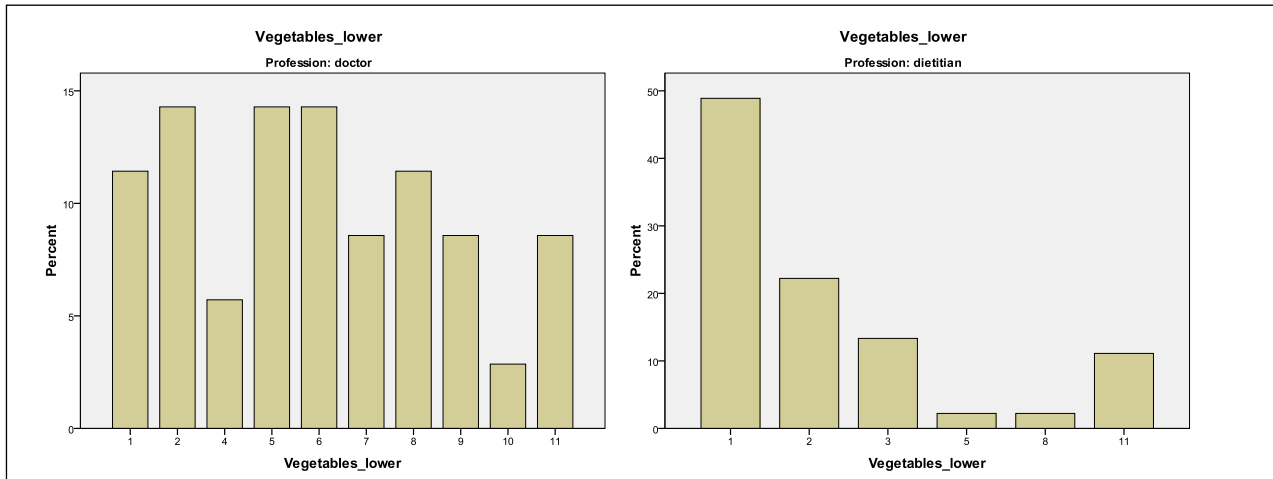
Στο *Διάγραμμα 14* παρουσιάζονται τα αντίστοιχα γραφήματα για τη γνώμη των ειδικών αναφορικά με την κατανάλωση φρούτων και το ρόλο τους στην επιδημιολογία των καρκίνων του κατώτερου πεπτικού.



Διάγραμμα 14. Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο των φρούτων στους καρκίνους του κατώτερου πεπτικού.

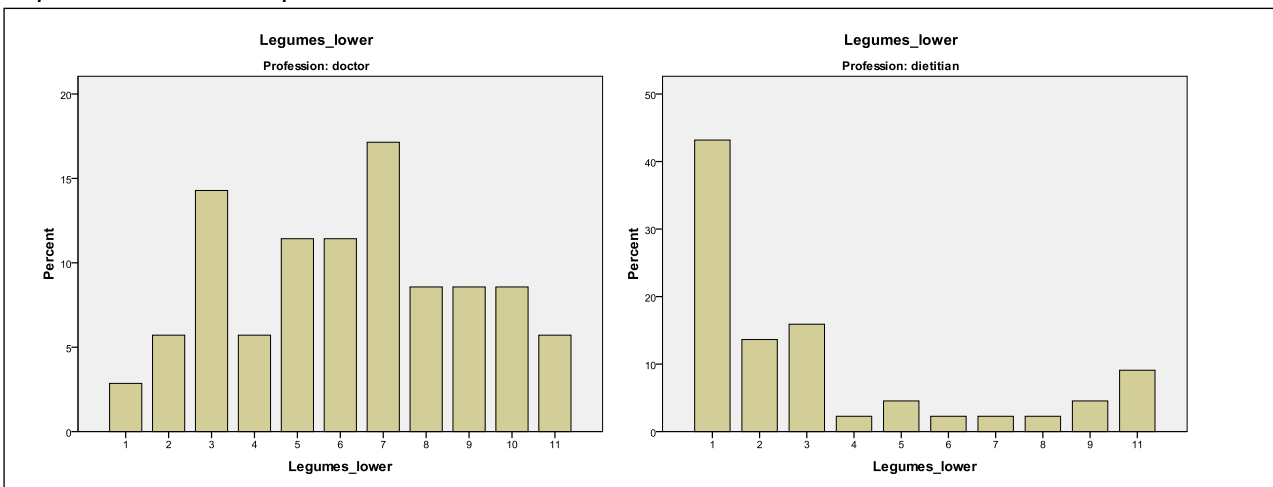
Από το *Διάγραμμα 14* προκύπτει οι μεν γιατροί θεωρούν το ρόλο των φρούτων υψηλής προς μέτριας σημαντικότητας, ενώ οι συντριπτική πλειοψηφία των διαιτολόγων υψηλής σημαντικότητας. Στο *Διάγραμμα 15* παρουσιάζονται τα αντίστοιχα γραφήματα για τη γνώμη των ειδικών αναφορικά

με την κατανάλωση λαχανικών και το ρόλο τους στην επιδημιολογία των καρκίνων του κατώτερου πεπτικού.



Διάγραμμα 15. Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο των λαχανικών στους καρκίνους του κατώτερου πεπτικού.

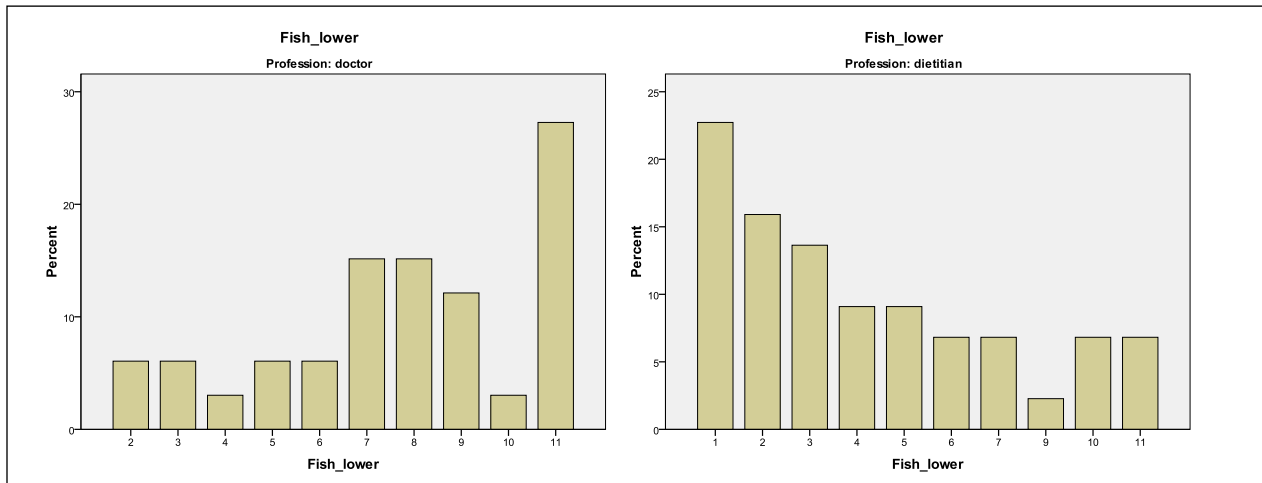
Από το *Διάγραμμα 15* προκύπτει οι μεν γιατροί θεωρούν το ρόλο των λαχανικών υψηλής προς μέτριας σημαντικότητας, ενώ η συντριπτική πλειοψηφία των διαιτολόγων υψηλής σημαντικότητας. Στο *Διάγραμμα 16* παρουσιάζονται τα αντίστοιχα γραφήματα για τη γνώμη των ειδικών αναφορικά με την κατανάλωση οσπρίων και το ρόλο τους στην επιδημιολογία των καρκίνων του κατώτερου πεπτικού.



Διάγραμμα 16. Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο των οσπρίων στους καρκίνους του κατώτερου πεπτικού.

Από το *Διάγραμμα 16* προκύπτει ότι η πλειοψηφία των γιατρών θεωρεί το ρόλο των οσπρίων μέτριας προς χαμηλής σημαντικότητας, ενώ οι διαιτολόγοι μεγίστης.

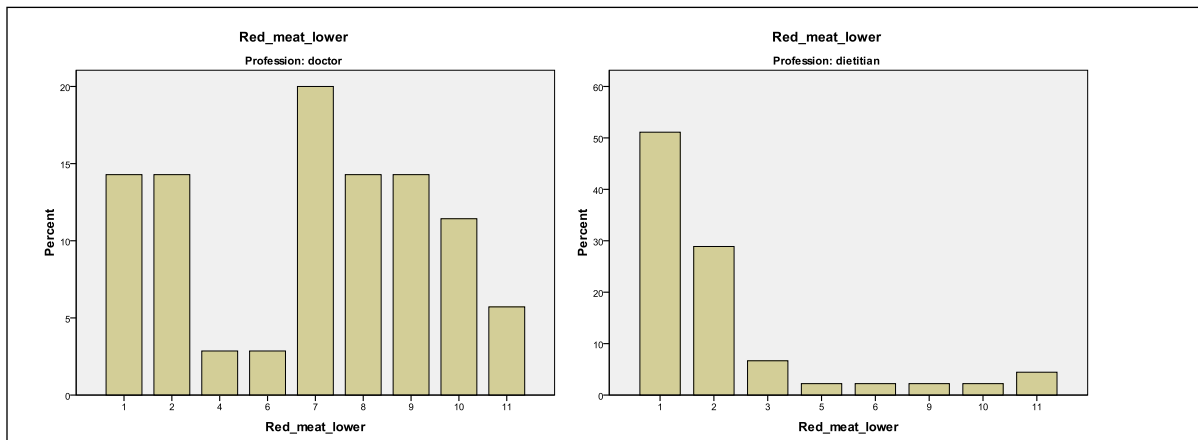
Στο **Διάγραμμα 17** παρουσιάζονται τα αντίστοιχα γραφήματα για τη γνώμη των ειδικών αναφορικά με την κατανάλωση ψαριών και θαλασσινών και το ρόλο τους στην επιδημιολογία των καρκίνων του κατώτερου πεπτικού.



Διάγραμμα 17. Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο των ψαριών και θαλασσινών στους καρκίνους του κατώτερου πεπτικού.

Από το **Διάγραμμα 17** προκύπτει ότι οι απόψεις των γιατρών και των διαιτολόγων είναι αντικρουόμενες με τους μεν πρώτους να θεωρούν την κατανάλωση ψαριών και θαλασσινών μέτριας προς χαμηλής σημαντικότητας και τους δε δεύτερους, υψηλής προς μέτριας.

Στο **Διάγραμμα 18** παρουσιάζονται τα αντίστοιχα γραφήματα για τη γνώμη των ειδικών αναφορικά με την κατανάλωση κόκκινου κρέατος και του ρόλου του στην επιδημιολογία των καρκίνων του κατώτερου πεπτικού.

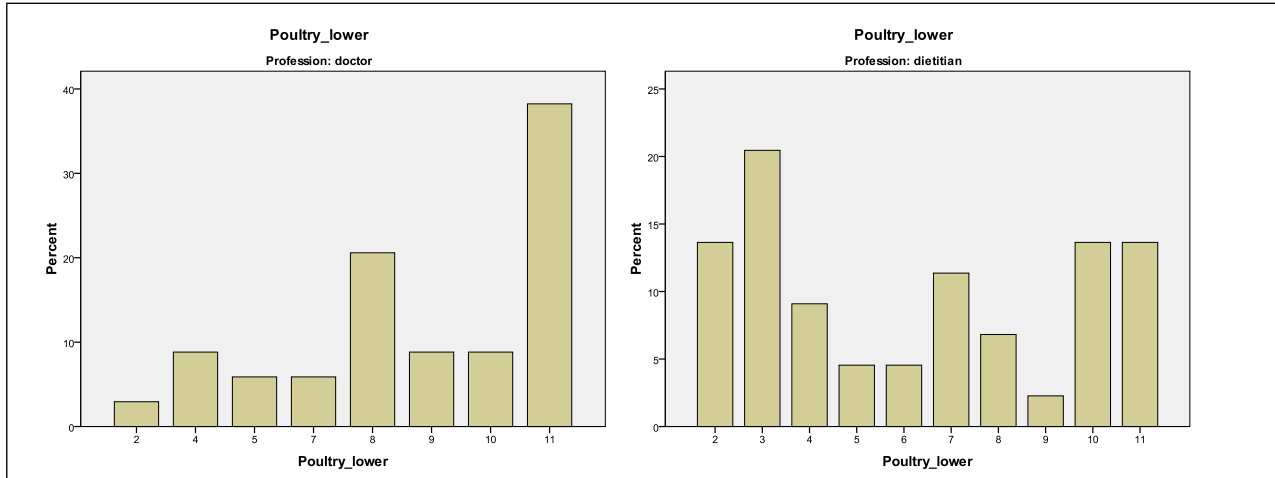


Διάγραμμα 18. Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο του κόκκινου κρέατος στους καρκίνους του κατώτερου πεπτικού.

Από το **Διάγραμμα 18** προκύπτει ότι μόλις το 28,6% των γιατρών θεωρεί ότι το κόκκινο κρέας έχει μέγιστη σημασία (καταταξη στις δύο πρώτες θέσεις) για τους καρκίνους του κατώτερου

πεπτικού, ενώ η πλειοψηφία τους θεωρεί ότι η σημασία του είναι χαμηλή έως μηδαμινή. Αντίθετα, και για αυτή την ομάδα τροφίμου η συντριπτική πλειοψηφία των διαιτολόγων χαρακτήρισε τη σημασία της ως μέγιστη.

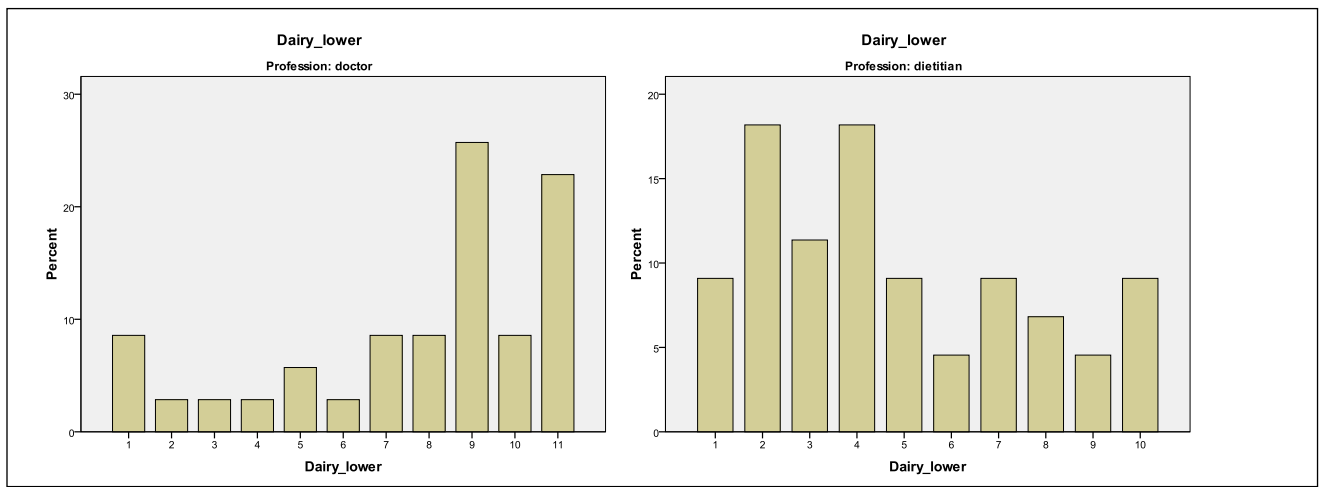
Στο **Διάγραμμα 19** παρουσιάζονται τα αντίστοιχα γραφήματα για τη γνώμη των ειδικών αναφορικά με την κατανάλωση πουλερικών και του ρόλου τους στην επιδημιολογία των καρκίνων του κατώτερου πεπτικού.



Διάγραμμα 19. Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο των πουλερικών στους καρκίνους του κατώτερου πεπτικού.

Από το **Διάγραμμα 19** καθίσταται εμφανές ότι η πλειοψηφία των γιατρών θεωρεί χαμηλή ή και μηδαμινή τη σημασία της κατανάλωσης των πουλερικών στην επιδημιολογία των καρκίνων του κατώτερου πεπτικού. Όσον αφορά τους διαιτολόγους, τα αποτελέσματα φαίνεται να είναι αντικρουόμενα.

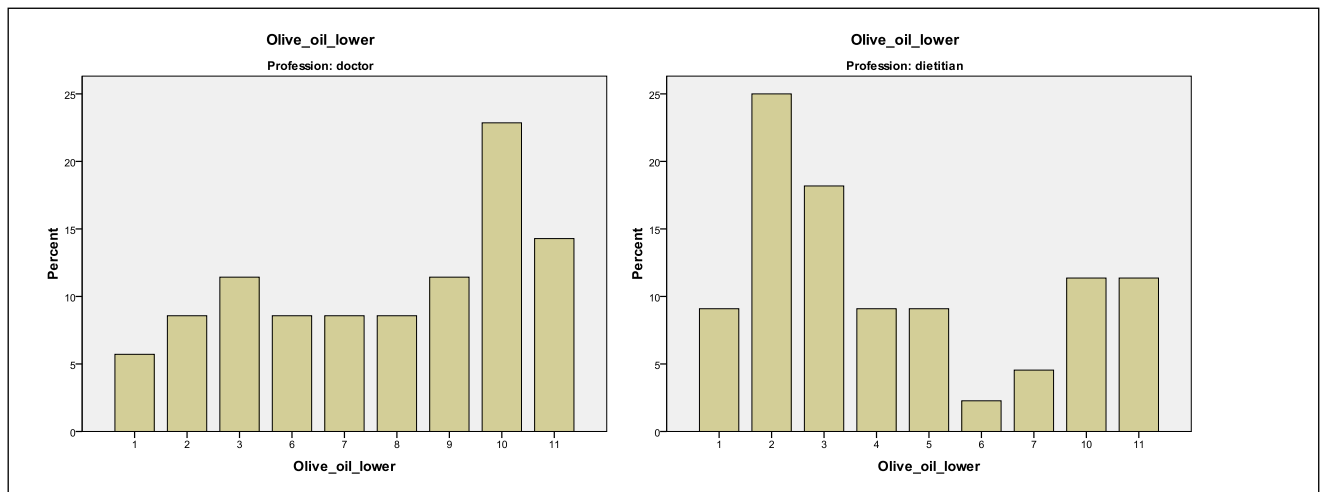
Στο **Διάγραμμα 20** παρουσιάζονται τα αντίστοιχα γραφήματα για τη γνώμη των ειδικών αναφορικά με την κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και του ρόλου τους στην επιδημιολογία των καρκίνων του κατώτερου πεπτικού.



Διάγραμμα 20. Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο των γαλακτοκομικών προϊόντων στους καρκίνους του κατώτερου πεπτικού.

Παρατηρώντας το *Διάγραμμα 20* φαίνεται ότι η μεν πλειοψηφία των γιατρών βαθμολόγησε το ρόλο των γαλακτοκομικών ως χαμηλής ή μηδαμινής σημαντικότητας, ενώ η πλειοψηφία των διαιτολόγων ως υψηλής προς μέτριας σημαντικότητας.

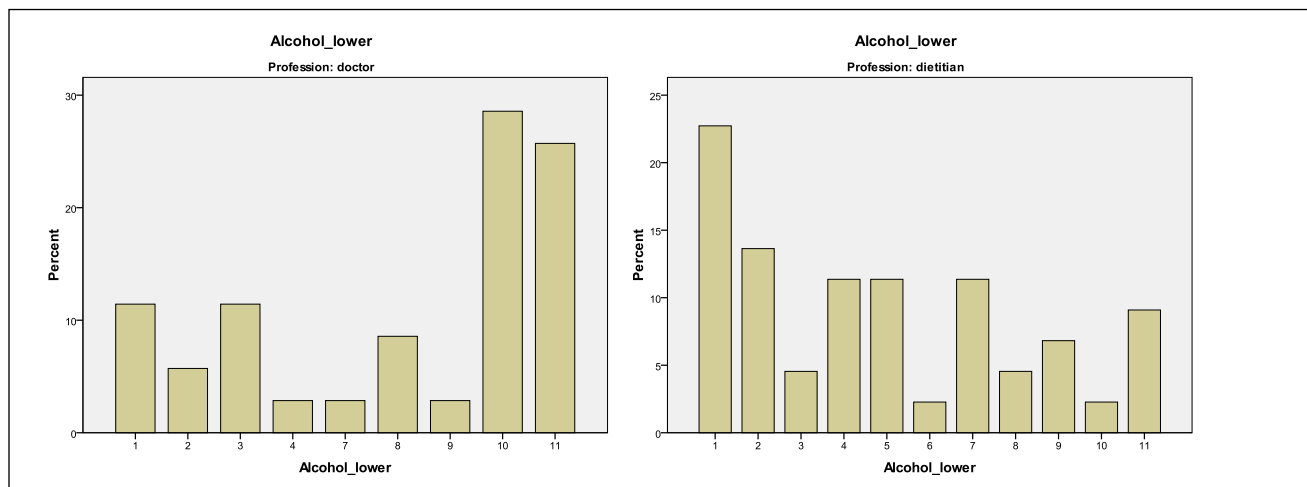
Στο *Διάγραμμα 21* παρουσιάζονται τα αντίστοιχα γραφήματα για τη γνώμη των ειδικών αναφορικά με την κατανάλωση ελαιολάδου και του ρόλου του στην επιδημιολογία των καρκίνων του κατώτερου πεπτικού.



Διάγραμμα 21. Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο του ελαιολάδου στους καρκίνους του κατώτερου πεπτικού.

Από το *Διάγραμμα 21* προκύπτει ότι η μεν πλειοψηφία των γιατρών βαθμολόγησε το ρόλο του ελαιολάδου ως χαμηλής ή μηδαμινής σημαντικότητας, ενώ η πλειοψηφία των διαιτολόγων ως υψηλής προς μέτριας σημαντικότητας.

Τέλος, στο **Διάγραμμα 22** παρουσιάζονται τα αντίστοιχα γραφήματα για τη γνώμη των ειδικών αναφορικά με την κατανάλωση αλκοόλ και του ρόλου του στην επιδημιολογία των καρκίνων του κατώτερου πεπτικού.



Διάγραμμα 22. Η γνώμη των ειδικών για το ρόλο του ελαιολάδου στους καρκίνους του κατώτερου πεπτικού.

Από το **Διάγραμμα 22** φαίνεται ότι μόλις το 31,4% των γιατρών βαθμολογεί το ρόλο του αλκοόλ από 1-4, ενώ το αντίστοιχο ποσοστό για τους διαιτολόγους ανέρχεται στο 51%.

6. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τις τελευταίες δύο δεκαετίες στις επιδημιολογικές μελέτες για τη διερεύνηση της σχέσης της διατροφής με τα χρόνια νοσήματα έχει επικρατήσει η ολιστική αποτίμηση της διατροφής και όχι η μελέτη μεμονωμένων τροφίμων ή θρεπτικών συστατικών. Την τάση αυτή ενίσχυσε και ο ισχυρός διαξιφισμός που προέκυψε από τη σύγκριση των διατροφικών συστάσεων του WCRF/AICR για την πρόληψη του καρκίνου του 2007 με τις προγενέστερες του 1997 (Boyle et al, 2008). Συγκρίνοντας τις δύο αυτές αναφορές παρατηρείται το φαινόμενο ότι πολλές ομάδες τροφίμων ή θρεπτικά συστατικά που το 1997 είχαν λάβει το χαρακτηρισμό «προφανής προστατευτικός ή επιβαρυντικός παράγοντας» για κάποια μορφή καρκίνου, το 2007 έλαβαν το χαρακτηρισμό «ισχυρή» ή «πιθανή» συσχέτιση. Η διαπίστωση αυτή ενίσχυσε την άποψη ότι δεν πρέπει να μελετούνται μεμονωμένα τρόφιμα ή θρεπτικά συστατικά και έθεσε με την έκδοση των τελευταίων οδηγιών, στις οποίες για την πρόληψη του καρκίνου προτείνεται ένα διατροφικό πρότυπο που μοιάζει σε σημαντικό βαθμό με αυτό της Μεσογειακής διαίτας, τη μελέτη διατροφικών προτύπων.

Οι βασικοί σκοποί της παρούσας διατριβής ήταν η διερεύνηση του ρόλου της διατροφής στην εμφάνιση καρκίνου του πεπτικού, και η ανάπτυξη μεθοδολογίας για τη δημιουργία διατροφικού δείκτη για την ανίχνευση ομάδων υψηλού κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου.

6.1 Βασικότερα ευρήματα της μελέτης

Στα σημαντικότερα ευρήματα της μελέτης αυτής περιλαμβάνεται η προστατευτική συσχέτιση της Μεσογειακής διαίτας με τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Για την αποτίμηση της υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας χρησιμοποιήθηκε ο διατροφικός δείκτης MedDietScore ο οποίος βρέθηκε ότι είχε ικανοποιητική διαγνωστική ικανότητα για τους καρκίνους του γαστρεντερικού σωλήνα. Βασιζόμενοι σε αυτό το δείκτη δημιουργήθηκε η τροποποιημένη του μορφή, το modified-MedDietScore το οποίο περιείχε τέσσερις επιπλέον μεταβλητές και εύρος 0-75, με αποτέλεσμα τη βελτίωση της διαγνωστικής ικανότητας για καρκίνους του παχέος εντέρου. Η καινοτομία του νέου αυτού δείκτη ήταν ο συνδυασμός μεταξύ των αντιπροσωπευτικών τροφίμων της Μεσογειακής διαίτας και των τεσσάρων νέων μεταβλητών που περιέγραφαν συνήθεις διατροφικές συμπεριφορές, όπως είναι η συχνότητα των γευμάτων, η ημερήσια κατανάλωση καφέ, η χρήση επιτραπέζιου αλατιού και αντικοληλιακών μαγειρικών σκευών. Οι τέσσερις αυτές μεταβλητές έχει βρεθεί από τη

βιβλιογραφία να συσχετίζονται είτε άμεσα είτε έμμεσα με την επιδημιολογία του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Η προστατευτική επίδραση της υιοθέτησης της Μεσογειακής διαίτας αναδείχθηκε σε μια σειρά μοντέλων που χρησιμοποιήθηκαν και ήταν ανεξάρτητη από την παρουσία γνωστών και επιβεβαιωμένων παραγόντων κινδύνου όπως είναι η παρουσία μεταβολικού συνδρόμου, η κατανάλωση αλκοόλ και το κάπνισμα. Η παρούσα έρευνα ανέδειξε την παραβολική σχέση της κατανάλωσης αλκοόλ με την πιθανότητα να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου, σχέση που ήταν γνωστή μονό για τα καρδιαγγειακά νοσήματα, ενώ η πληθώρα των μελετών έδειχνε μια γραμμική δόσοεξαρτώμενη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του καρκίνου του παχέος εντέρου (Bagnardi et al, 2001; Cho et al, 2004; Corrao et al, 2004; Pedersen et al, 2003; Moskal et al, 2007; Slattery et al, 2010).

Δεδομένου ότι η παρούσα μελέτη ήταν μία μελέτη ασθενών μαρτύρων ο σημαντικότερος περιορισμός ήταν ότι ενώ ανέδειξε συσχετίσεις με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, οι συσχετίσεις αυτές δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη εξαγωγή αιτιολογικών σχέσεων. Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη όπου το σφάλμα ανάκλησης υφίσταται αλλά έγινε σημαντική προσπάθεια για τη μείωσή του στο ελάχιστο, επιλέγοντας στην ομάδα των ασθενών νέα περιστατικά πολύ κοντά στη στιγμή της διάγνωσης της νόσου. Προκειμένου να μειωθεί και το σφάλμα μεταξύ των ερευνητών που συμμετείχαν στη συλλογή των δεδομένων προηγήθηκε εκπαίδευσή τους. Εντούτοις, παρά τους προαναφερθέντες περιορισμούς της μελέτης τα αποτελέσματά της έχουν μεγάλη αξία. η οποία έγκειται στο γεγονός ότι θέτει νέες υποθέσεις προς διερεύνηση από προοπτικές μελέτες.

Ένα από τα δυνατά σημεία της παρούσας μελέτης είναι ότι για πρώτη φορά προτάθηκε ένας διατροφικός δείκτης ο οποίος περιέχει ως μεταβλητές του πέρα από τα αντιπροσωπευτικά τρόφιμα της Μεσογειακής διαίτας, διατροφικές συμπεριφορές της καθημερινής ζωής, αντικατοπτρίζοντας την ολοένα και μεγαλύτερη έρευνα που γίνεται γύρω από τις μεθόδους παρασκευής και συντήρησης των τροφίμων. Έχει καταστεί περισσότερο εμφανές ότι η προαγωγή της δημόσιας υγείας δεν πρέπει να βασίζεται σε αυστηρές διατροφικές συστάσεις αλλά και στην παροχή πληροφοριών για τις κατάλληλες πρακτικές χειρισμού των τροφίμων. Πρέπει να σημειωθεί ότι πρόκειται για μία από τις λίγες μελέτες που διερεύνησαν τη διαγνωστική αξία ενός διατροφικού δείκτη για το υπό μελέτη νόσημα, στην προκειμένη περίπτωση τον καρκίνο του παχέος εντέρου, και προχώρησαν ακόμη περισσότερο καλύπτοντας αυτό το βιβλιογραφικό κενό με τη δημιουργία ενός νέου δείκτη εξειδικευμένου για τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Η καινοτομία αυτή είναι σε συμφωνία με τις τελευταίες οδηγίες διατροφής για την πρόληψη του καρκίνου (WCRF and AICR, 2007). Τα πλεονεκτήματα της χρήσης διατροφικών δεικτών για τον εντοπισμό των ατόμων υψηλού κινδύνου

έχουν μεγάλη αξία στη δημόσια υγεία. Η παρούσα μελέτη θα μπορούσε να περιγραφεί ως ένας συνδυασμός των θεωρητικών γνώσεων διατροφής και πως αυτή συνδέεται με τον καρκίνο αλλά και της πληροφορίας των διατροφικών συμπεριφορών και πως αυτές μπορούν να υπεισέρχονται και να επηρεάζουν τη σχέση μεταξύ διατροφής, τροφίμων και επιδημιολογίας του καρκίνου. Δεδομένου των ολοένα και αυξανόμενων νέων περιπτώσεων καρκίνου σε παγκόσμια κλίμακα, με τον καρκίνο του παχέος εντέρου να καταλαμβάνει την τρίτη θέση στις χώρες της δύσης και των αριθμό των επιζησάντων από τη νόσο να αυξάνεται, είναι κρίσιμης σημασίας να προταθεί ένα αξιόπιστο, έγκυρο και εύχρηστο εργαλείο, ένας διατροφικός δείκτης ανίχνευσης ατόμων υψηλού κινδύνου για την ανάπτυξη ή επανεμφάνιση του καρκίνου του παχέος εντέρου. Ο διατροφικός δείκτης που προτείνεται περιλαμβάνει όλη τη σύγχρονη γνώση για τη μεθοδολογία κατασκευής τέτοιων δεικτών, όπως είναι η ευρεία κλίμακα βαθμολόγησης των συνιστωσών του, η έλλειψη υψηλού επιπέδου ενδοσυσχέτισης τους και το καλό επίπεδο συσχέτισης με το αποτέλεσμα της μελέτης.

Τέλος, ο νέος αυτός διατροφικός δείκτης αποτελεί ένα αξιόπιστο, εύκολο και ανέξοδο στη χρήση του εργαλείο για τους επαγγελματίες υγείας στην πρωτοβάθμια πρόληψη του καρκίνου του παχέος εντέρου.

6.1.1 Διαγνωστική ικανότητα του MedDietScore για τους καρκίνους του γαστρεντερικού σωλήνα

Από τις αναλύσεις βρέθηκε ότι η διαγνωστική ικανότητα του MedDietScore για τους καρκίνους του πεπτικού συστήματος ήταν ικανοποιητική φτάνοντας το 0,76 για το σύνολο του δείγματος και 0,75 για τους άνδρες (95%ΔΕ 0,69, 0,81) και 0,77 (95%ΔΕ 0,71, 0,83) για τις γυναίκες (Kontou et al, 2011). Το αποτέλεσμα αυτό ήταν συγκρίσιμο με τα δύο αντίστοιχα των δεικτών που αναφέρονται στη βιβλιογραφία για τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Το πρώτο αναφέρεται στο δείκτη που χρησιμοποιήθηκε σε άτομα άνω των 50 ετών και χρησιμοποιήθηκε στη NIH-AARP health and diet study και ισοδυναμούσε με 0,61 (95%ΔΕ 0,60, 0,62) για τους άνδρες και 0,61 (95%ΔΕ 0,59, 0,62) για τις γυναίκες (Park et al, 2009), ενώ ο δεύτερος, ο Harvard Cancer Risk Index σχεδιάστηκε για άτομα άνω των 40 ετών και χρησιμοποιήθηκε και σε ένα επιμέρους δείγμα της Nurses health Study και της Health Professionals follow-up Study, και ισοδυναμούσε με 0,71 (95%ΔΕ 0,68, 0,74) για τους άνδρες και 0,67 (95%ΔΕ 0,64, 0,70) για τις γυναίκες (Kim et al, 2004).

Συγκρίνοντας το MedDietScore με τους άλλους δυο δείκτες φαίνεται ότι υπερτερεί στο γεγονός ότι είναι ένας απλός και εύχρηστος διατροφικός δείκτης που μπορεί να συμπληρωθεί από οποιονδήποτε, ενώ οι άλλοι δύο δείκτες είναι πιο περίπλοκοι δεδομένου ότι περιλαμβάνουν λεπτομερή πληροφορία από το ιατρικό ιστορικό και ελάχιστες πληροφορίες για τη διατροφική

εκτίμηση του ατόμου η οποία περιορίζεται μόνο στην πρόσληψη κόκκινου κρέατος, λαχανικών και αλκοόλ. Επιπλέον, η διακρίνουσα ανάλυση των συστατικών που απαρτίζουν το MedDietScore έδειξε ότι η πρόσληψη κόκκινου κρέατος ($\lambda=0,99$, $p<0,001$), ακολουθούμενη από τις πατάτες ($\lambda=0,979$, $p=0,001$), τα γαλακτοκομικά ($\lambda=0,977$, $p=0,001$), τα λαχανικά ($\lambda=0,973$, $p<0,001$), το αλκοόλ ($\lambda=0,965$, $p<0,001$) και τα πουλερικά ($\lambda=0,915$, $p<0,001$) ήταν τα συστατικά με την καλύτερη διαγνωστική ικανότητα (Kontou et al, 2011).

Αν και πολλοί διατροφικοί δείκτες αποτίμησης της Μεσογειακής διατροφής, όπως είναι ο Mediterranean Diet Score (MDS), ο Mediterranean Diet Quality Index (MDQI), ο MDS + ψάρια (MDS-f), και διάφορες άλλες εκδόσεις του MDS έχουν χρησιμοποιηθεί σε μελέτες για διάφορες μορφές καρκίνου (Knoppers et al, 2004; Lagiou et al, 2006; Trichopoulou et al, 2003; Benetou et al, 2008; Buckland et al, 2010; Cottev et al, 2009; Tseng et al, 1998; Wu et al, 2009; Dalvi et al, 2007; Samoli et al, 2010) ήταν η πρώτη φορά που ένας διατροφικός δείκτης μελετήθηκε σε σχέση με τον καρκίνο σε επίπεδο ακρίβειας και διαγνωστικής ικανότητας. Βασιζόμενοι στα αποτελέσματα των αναλύσεων αυτών ο MedDietScore φαίνεται να είναι ένα αξιόπιστο, ως προς τη διαγνωστική του ικανότητα, διατροφικό εργαλείο προ-ανίχνευσης για καρκίνους του γαστρεντερικού που θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί από τους επαγγελματίες υγείας στην πρωτοβάθμια περίθαλψη.

6.1.2 Ο τροποποιημένος δείκτης, modified-MedDietScore και η διαγνωστική του ικανότητα για τον καρκίνο του παχέος εντέρου

Μία σειρά από διατροφικές συμπεριφορές και η σχέση τους με τον καρκίνο του παχέος εντέρου μελετήθηκαν τόσο ανεξάρτητα όσο και υπό το πρίσμα της Μεσογειακής δίαιτας. Στις μεταβλητές αυτές περιελήφθησαν ο ημερήσιος αριθμός γευμάτων, η κατανάλωση καφέ, η προσθήκη επιτραπέζιου αλατιού και η χρήση αντικοληκτικών σκευών. Με τη χρήση των προαναφερθέντων μεταβλητών δημιουργήθηκε ο *modified-MedDietScore*. Συγκρίνοντας τον *modified-MedDietScore* με την αρχική του έκδοση, φαίνεται ότι υπάρχει βελτίωση της διαγνωστικής του ικανότητας, γεγονός που υπογραμμίζει ότι οι νέες μεταβλητές που προστέθηκαν μπορούν να συμβάλλουν στην καλύτερη κατανόηση της σχέσης μεταξύ της διατροφής και του καρκίνου του παχέος εντέρου (Kontou et al, 2012).

Σύμφωνα με τις οδηγίες διατροφής του 2007 (Second Expert Report) ένα διατροφικό πρότυπο που προσομοιάζει αρκετά σε αυτό της Μεσογειακής δίαιτας (ένα διατροφικό πρότυπο πλούσιο σε φρούτα και λαχανικά, τρόφιμα ολικής άλεσης, όσπρια, καρπούς, σπόρους και γαλακτοκομικά προϊόντα με χαμηλά λιπαρά) θα μπορούσε να προταθεί για την πρόληψη του καρκίνου στις ομάδες υψηλού κινδύνου ακόμα και στους επιζήσαντες από τον καρκίνο (WCRF &

IACR, 2007). Είναι εμφανές στις μέρες μας ότι όχι μόνο το τι καταναλώνουμε, αλλά και η συχνότητα με την οποία καταναλώνονται, συντηρούνται και παρασκευάζονται τα τρόφιμα επιδρούν στην κατάσταση της υγείας. Συνεπώς, ο συνδυασμός διαιτητικών και διατροφικό-συμπεριφοριστικών πληροφοριών σε σχέση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου είναι ένας νέος ερευνητικός τομέας δεδομένου ότι τα δεδομένα της διατροφικής επιδημιολογίας αυτής της μορφής καρκίνου είναι περιορισμένα και όχι σαφή.

Έχει αναφερθεί ότι τα συχνά γεύματα σχετίζονται με καλύτερη ποιότητα ζωής, καλύτερη διατροφική κατάσταση και καλύτερο γλυκαιμικό έλεγχο (Sierra-Johnson et al, 2008), ενώ ο μικρός αριθμός γευμάτων (λιγότερα από τρία γεύματα την ημέρα) σχετίζεται με κάπνισμα, υψηλή κατανάλωση αλκοόλ, μειωμένη φυσική δραστηριότητα (Sierra-Johnson et al, 2008; Holmbäck et al, 2010) και αυξημένο σπλαχνικό λίπος και ινσουλινο-αντίσταση (Kershaw and Flier, 2004). Σε μελέτη διερεύνησης της σχέσης μεταξύ της συχνότητας των γευμάτων και του σωματικού λίπους σε προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε για τις μεν πρώτες, ενώ θετική συσχέτιση βρέθηκε για τη δεύτερη κατηγορία γυναικών. Εντούτοις, η θετική αυτή συσχέτιση μεταξύ σωματικού λίπους και συχνότητας γευμάτων αποδόθηκε από τους ερευνητές στο γεγονός ότι οι γυναίκες αυτές είχαν μειωμένη φυσική δραστηριότητα με αποτέλεσμα η αύξηση της συχνότητας των γευμάτων να συνεπάγεται αυξημένη πρόσληψη θερμίδων και μειωμένη ικανότητα διαχείρισης του ισοζυγίου ενέργειας (Yannakoulia et al, 2007). Η ινσουλίνη θεωρείται ότι αυξάνει τα επίπεδα του IGF-I. Υποδοχείς της ινσουλίνης και του IGF-I έχουν βρεθεί τόσο σε υγιή όσο και σε καρκινικά κύτταρα του ανθρώπινου βλεννογόνου στο κόλον, οπότε και μπορούν να ενεργοποιήσουν τον πολλαπλασιασμό τους. Επιπλέον, οι συγκεντρώσεις στην κυκλοφορία των IGF-I και II καθώς και των πρωτεϊνών δέσμευσης των (IGF BP)-III, οι οποίες ρυθμίζουν την πρόσβαση του IGF-I στους IGF- υποδοχείς βρέθηκαν να σχετίζονται με αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του παχέος εντέρου (Franceschi et al, 2001). Οι υψηλές συγκεντρώσεις CRP, TNF-α και IL-6 που παρατηρούνται στο πλάσμα παχύσαρκων ατόμων σχετίζονται με την ανάπτυξη ινσουλινο-αντίστασης, υψηλές συγκεντρώσεις ινσουλίνης και IGF-1, και με χαμηλές συγκεντρώσεις των πρωτεϊνών δέσμευσης των IGF. In vitro μελέτες έχουν δείξει ότι η έκθεση καρκινικών κυττάρων του παχέος εντέρου στην ινσουλίνη, τον IGF-1 και τον TNF-α οδήγησαν σε αυξημένους ρυθμούς κυτταρικού πολλαπλασιασμού και μειωμένη απόπτωση, γεγονότα που και τα δύο ευνοούν την καρκινογένεση (Johnson and Lund, 2007). Τα τελευταία βιβλιογραφικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η λεπτίνη, ορμόνη που εκκρίνεται από τα λιποκύτταρα και η οποία βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις στο πλάσμα των παχύσαρκων, προάγει την κυτταρική διαίρεση και καταστέλλει την απόπτωση των καρκινικών κυττάρων στο κόλον (Hoda et al, 2007).

Όσον αφορά τον τρόπο δράσης και συσχέτισης της κατανάλωσης καφέ η προστατευτική συσχέτιση του με τον καρκίνο του παχέος εντέρου ενδέχεται να είναι το έμμεσο αποτέλεσμα της μείωσης των επιπέδων της ινσουλίνης και της γλυκόζης (Gavrieli et al, 2013), της περιεκτικότητάς του σε αντιοξειδωτικά (Yukawa et al, 2004; Natella et al, 2007) και της αντιφλεγμονώδους δράσης του (Lopez-Garcia et al, 2006). Μελέτη σε υγιή άτομα έδειξε ότι η κατανάλωση καφέ έχει άμεση επίδραση στις μεταγευματικές συγκεντρώσεις ινσουλίνης και γλυκόζης. Αναλυτικότερα, βρέθηκε ότι οδηγεί σε καθυστερημένη αύξηση των επιπέδων ινσουλίνης και μείωση των επιπέδων της γλυκόζης (Gavrieli et al, 2013), αποτελέσματα σε συμφωνία με αυτά πρόσφατης μετά-ανάλυσης η οποία έδειξε μείωση του κινδύνου για σακχαρώδη διαβήτη κατά 7% για καθένα φλιτζάνι καφέ που καταναλώνεται (Huxley et al, 2009). Αξίζει να σημειωθεί ότι τα αποτελέσματα αυτά δεν είναι βραχυπρόθεσμα αλλά μακροπρόθεσμα και παρατηρούνται μετά από συστηματική κατανάλωση καφέ. Στις βραχυπρόθεσμες επιδράσεις του καφέ δεν υπάρχει κάποια επίδραση στην ενεργειακή πρόσληψη, την όρεξη ή τους δείκτες φλεγμονής, αλλά αποτροπή της πτώσης των επιπέδων κορτιζόλης πλάσματος σε υγιείς άνδρες (Gavrieli et al, 2011). Μελέτη σε νησιά της Μεσογείου (MEDIS Study) έδειξε ότι η μακροπρόθεσμα μέτρια κατανάλωση καφέ συσχετίστηκε με επιπολασμό του σακχαρώδη διαβήτη ο οποίος θεωρείται επιβαρυντικός παράγοντας για την εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου (Panagiotakos et al, 2007). Τα ανωτέρω αποτελέσματα ερευνών επιβεβαιώνουν την επιλογή μας να βαθμολογήσουμε με 5 (μέγιστη προστατευτική δράση) την κατανάλωση καφέ σε ποσότητα ίση με 2-3 φλιτζάνια ημερησίως.

Αναφορικά με τη χρήση του επιτραπέζιου αλατιού, η βιβλιογραφία έχει να δείξει θετικές συσχετίσεις κυρίως με τους καρκίνους του ανώτερου πεπτικού και ειδικότερα του στομάχου. Παρόλα αυτά η μείωση του αλατιού στην διατροφή προτείνεται στα πλαίσια ενός υγιεινού διατροφικού προτύπου (Takachi et al, 2010), δεδομένου ότι η κατανάλωσή του συσχετίζεται με την εμφάνιση υπέρτασης, μεταβολικού συνδρόμου και καρδιαγγειακών νοσημάτων (Brown et al, 2009), αλλά και συστηματικά υψηλών επιπέδων φλεγμονής (Fogarty et al, 2009), τα οποία έμμεσα συνδέονται με την επιδημιολογία του καρκίνου του παχέος εντέρου.

Τέλος, η συχνότητα χρήσης αντικολητικών μαγειρικών σκευών θεωρείται ότι συνδέεται με τον καρκίνο του παχέος εντέρου με δύο πιθανούς μηχανισμούς. Ο πρώτος μηχανισμός αναφέρεται στον τρόπο παρασκευής των γευμάτων και ο δεύτερος στο υλικό επίστρωσης που χρησιμοποιείται για την κατασκευή των σκευών αυτών. Οι δύο αυτοί μηχανισμοί έχουν ήδη περιγραφεί στο εισαγωγικό μέρος της διατριβής.

6.1.3 Αλκοόλ και καρκίνος του παχέος εντέρου

Η διατριβή αυτή ανέδειξε την αρνητική συσχέτιση μεταξύ της μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ (1-2 ποτήρια κρασιού ή ισοδύναμα 12-35 γρ αιθανόλης, ημερησίως) και της πιθανότητας να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου, σχέση που ίσχυε και για τα δύο φύλα, ενώ η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ (4 ή και περισσότερα ποτήρια κρασιού ή ισοδύναμα ≥ 48 γρ αιθανόλης, ημερησίως) οδηγούσε σε αύξηση των πιθανοτήτων μόνο όμως στους άνδρες και όχι στις γυναίκες. Εντούτοις, η ημερήσια κατανάλωση 3-4 ποτηριών κρασιού (ισοδύναμη με 36-48 γρ αιθανόλης) ημερησίως δεν είχε καμία επίδραση. Όσον αφορά το είδος του αλκοόλ που συνήθως καταλάωναν οι συμμετέχοντες, βρέθηκε ότι το κόκκινο κρασί είχε προστατευτική συσχέτιση αλλά μόνο στους άνδρες χωρίς να ισχύει το ίδιο και για τις γυναίκες. Κανένα άλλο είδος αλκοολούχου ποτού δεν βρέθηκε να έχει κάποια επίδραση (Kontou et al, 2012). Η παραβολική καμπύλη που περιγράφει τη σχέση της καταναλωθείσας ποσότητας αλκοόλ με την πιθανότητα να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου (Kontou et al, 2012) είναι σε συμφωνία με τη βιβλιογραφία σε ό,τι αφορά την υψηλή κατανάλωση αλκοόλ (Cho et al, 2004; Corrao et al, 2004; Pedersen et al, 2003; Boffetta and Hashibe, 2003; Huang et al, 2010), ενώ ταυτόχρονα αποκαλύπτει μια νέα πτυχή στην επιδημιολογία της νόσου, αυτή της προστατευτικής σχέσης της μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ.

Η προστατευτική παραβολική σχέση μεταξύ της ποσότητας αλκοόλ και της πιθανότητας να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου αναφέρεται σε μέτρια κατανάλωση αλκοόλ η οποία δεν ξεπερνά τα 35 γρ αιθανόλης ημερησίως, ενώ ως προς το είδος του αλκοόλ μόνο το κόκκινο κρασί βρέθηκε να υποστηρίζει την σχέση αυτή. Το σημαντικό είναι ότι η προστατευτική αυτή συσχέτιση υπήρχε ανεξάρτητα από τις υπόλοιπες διατροφικές συνήθειες των συμμετεχόντων (Kontou et al, 2012). Τα αποτελέσματα άλλων αντίστοιχων ερευνών δεν εμφανίζουν την ίδια συνέπεια. Αναλυτικότερα, μία μελέτη έδειξε ότι μέτρια κατανάλωση αλκοόλ η οποία δεν ξεπερνούσε τα 14 γρ είχε προστατευτική δράση (Crockett et al, 2011), ενώ άλλες έδειξαν μία εξαιρετικά μέτρια επίδραση της κατανάλωσης αλκοόλ, κυρίως κρασιού, έναντι της εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου (Ferrari et al, 2007). Σε μία πρόσφατη μετά-ανάλυση (Fedirko et al, 2011) ακόμα και η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, 12,6-49,9 γρ αιθανόλης ημερησίως, σχετίστηκε με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου (ΣΚ: 1,21, 95%ΔΕ 1,13, 1,28). Οι διαφορές στα αποτελέσματα των ερευνών αυτών μπορεί να οφείλονται στα διαφορετικά κατώφλια στην κατανάλωση αλκοόλ που έχουν χρησιμοποιήσει οι ερευνητές τόσο για τη συνολική ημερήσια κατανάλωση αλκοόλ (25, 50, 100 γρ αιθανόλης), όσο και για τον ορισμό της μέτριας κατανάλωσης η οποία κυμαίνεται από 12-35 γρ.

Όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως καμία συσχέτιση δεν βρέθηκε για τα υπόλοιπα είδη αλκοολούχων ποτών που μελετήθηκαν. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται αντικρουόμενα αποτελέσματα μεταξύ της κατανάλωσης μπίρας και του κινδύνου για καρκίνο του παχέος εντέρου. Κάποιες μελέτες έχουν δείξει θετική συσχέτιση (Pedersen et al, 2003; Boffetta and Hashibe, 2003), ενώ άλλες έδειξαν ότι η μέτρια κατανάλωσή της μπορεί να δρα προστατευτικά (Crockett et al, 2011). Εντούτοις, σε έρευνα μελέτης της κατανάλωσης μπίρας και άλλων αλκοολούχων ποτών σε όλη τη διάρκεια της ζωής βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος στους άνδρες (ΣΚ: 1,73, 95%ΔΕ 1,01, 2,95) και στο σύνολο των ανδρών και των γυναικών μαζί (ΣΚ:1,71) μόνο όμως για τον καρκίνο στο ορθό και όχι στο κόλον (Riboli et al, 1991).

Σε άλλη μελέτη στην οποία δεν βρέθηκε καμία συσχέτιση μεταξύ καρκίνου του ορθού και μπίρας ή κρασιού, παρατηρήθηκε ότι τα αποτελέσματα τροποποιήθηκαν όταν αξιολογήθηκε η μακροχρόνια κατανάλωση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων, η οποία και οδήγησε σε αύξηση του κινδύνου για τους άνδρες που δεν λάμβαναν τα προαναφερθέντα φάρμακα αλλά εμφάνιζαν υψηλή κατανάλωση μπίρας (ΣΛ=1,98, 95%ΔΕ 1,08, 2,39) και ο κίνδυνος άξανε γραμμικά με δοσοεξαρτώμενη σχέση και στην ομάδα των γυναικών που δεν λάμβαναν την κατηγορία αυτή των φαρμάκων (ΣΛ = 1,98; 95% ΔΕ = 1,15, 3,40). Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι ο κίνδυνος για καρκίνο του ορθού αυξανόταν στις γυναίκες που ήταν αρνητικές στα οιστρογόνα στην περίπτωση που αυτές κατανάλωναν μπίρα ή λευκό κρασί, αλλά μειωνόταν στις θετικές στα οιστρογόνα (Murtaugh et al, 2004).

Σύμφωνα με τις προβλέψεις για τη θνησιμότητα από καρκίνο στην Ευρώπη για το έτος 2011 φαίνεται να συνεχίζεται η μειωτική τάση που εμφανίσθηκε στα τέλη των δεκαετιών του '80 και του '90 και η οποία φαίνεται να οφείλεται στην υιοθέτηση ενός υγιεινού διατροφικού προτύπου, και ή στις εξελίξεις της επιστήμης σε επίπεδο διάγνωσης και θεραπείας (Malvezzi et al, 2011). Ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο περιλαμβάνει μέτρια κατανάλωση αλκοόλ (WCRF and AICR, 2007) ενώ πολλές μελέτες υποστηρίζουν την άποψη ότι το αλκοόλ δεν αποτελεί ένα άμεσο καρκινογόνο, αλλά δρα έμμεσα σαν καρκινογόνο ή σαν παράγοντας προαγωγής του όγκου (Pöschl and Seitz, 2004). Λαμβάνοντας υπόψη τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής δεν φαίνεται να έχουν καρκινογόνο δράση όλα τα είδη αλκοολούχων ποτών. Η αρνητική συσχέτιση μεταξύ της μέτριας κατανάλωσης αλκοόλ και του καρκίνου του παχέος εντέρου που αναδείχθηκε μπορεί να αποδοθεί εν μέρει στην κατανάλωση κόκκινου κρασιού, το οποίο είναι ιδιαίτερα πλούσιο σε αντιοξειδωτικά όπως είναι οι πολυφαινόλες, και πιο συγκεκριμένα τα φλαβονοειδή (φλαβονόλες, φλαβονόνες, φλαβόνες, ισοφλαβόνες και ανθοκυανίνες), η ρεσβερατρόλη και οι προανθοκυανιδίνες (Kontou et al, 2012). Η μικρότερη πιθανότητα να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου που βρέθηκε μπορεί

να ερμηνευτεί από τις πολλαπλές δράσεις των φλαβονοειδών που περιλαμβάνουν αντιοξειδωτική δράση, αναστολή της φλεγμονής, αντιμυτωτικές και αντιπολλαπλασιαστικές ιδιότητες, συμμετοχή στη μετάδοση σημάτων μεταξύ των κυττάρων, στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου και την αγγειογένεση (Arts and Hollman, 2005). Φαίνεται να διαδραματίζουν έναν ισχυρά προστατευτικό ρόλο έναντι των καρκίνων του ανώτερου αναπνευστικού και ιδιαίτερα του πνεύμονα, χωρίς να υπάρχουν αντίστοιχα δεδομένα για άλλες μορφές καρκίνου (Cutler et al, 2008). Οι ανθοκυανίνες έχουν και αυτές αντικαρκινογόνο δράση αλλά λόγω της ελάχιστης διοχέτευσής τους στην συστηματική κυκλοφορία η αποτελεσματικότητά τους σε άλλες μορφές καρκίνου πλην αυτών του γαστρεντερικού είναι μηδαμινή (Wang and Stoner, 2008). Η ρεσβερατρόλη δρα προστατευτικά σε όλα τα στάδια της καρκινογένεσης (Walle et al, 2004; Gescher and Steward, 2003). Έτσι, στα πρώτα στάδια μπορεί να αναστείλει τη μεταγραφική δραστηριότητα του CYP1A1 (ενζύμου ενεργοποίησης της καρκινογένεσης). Άλλος προστατευτικός μηχανισμός είναι η αναστολή της προαγωγής των προ-νεοπλασματικών αλλοιώσεων επιδρώντας σε διάφορα συστήματα σηματοδότησης, όπως είναι η ενεργοποίηση της de novo σύνθεσης κηραμιδίου (Gescher and Steward, 2003). Σε μελέτες *in vivo*, η από του στόματος χορήγηση ρεσβερατρόλης έδειξε ότι παρά την ιδιαίτερα υψηλή απορρόφησή της, η βιοδιαθεσιμότητά της ήταν χαμηλή, ενώ η χημειοπροφυλακτική της δράση στο κόλον αποδόθηκε στην διϋδρορεσβερατρόλη (μεταβολίτης της που σχηματίζεται στο κόλον) (Walle et al, 2004).

6.1.4 Κάπνισμα και καρκίνος του παχέος εντέρου

Η παρούσα διατριβή επιβεβαίωσε τα αποτελέσματα άλλων μελετών αναφορικά με την αθροιστική επίδραση του καπνίσματος στην ανάπτυξη του καρκίνου του παχέος εντέρου. Η καινοτομία της παρούσας διατριβής έγκειται στο γεγονός ότι ανέδειξε ότι ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο, όπως είναι η Μεσογειακή διαίτα μπορεί να μετριάσει τις συνέπειες που έχει το κάπνισμα σε σχέση με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, και επιπρόσθετα υψηλού βαθμού υιοθέτηση του διατροφικού αυτού προτύπου είχε μια συνεχή προστατευτική συσχέτιση με την πιθανότητα να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου, ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων γνωστών παραγόντων κινδύνου. Το εύρημα αυτό της παρούσας διατριβής είναι σε συμφωνία με κάποια πρώτα βιβλιογραφικά δεδομένα για την ικανότητα της Μεσογειακής διαίτας να μετριάσει τις συντριπτικές επιπτώσεις του ενεργού αλλά και του παθητικού καπνίσματος (Vardavas, 2009; Vardavas et al, 2011). Στα διάφορα μοντέλα που χρησιμοποιήθηκαν, η πιστή υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας οδηγούσε σε ενίσχυση της προστατευτικής δράσης της φυσικής δραστηριότητας, ενώ η παραβολική σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και του καρκίνου του παχέος εντέρου που περιγράφηκε προγενέστερα, ήταν

εμφανής μόνο στους συμμετέχοντες που εμφάνιζαν χαμηλού βαθμού υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας (Kontou et al, 2012)..

Παρά του περιορισμούς της μελέτης, όπως αυτοί ισχύουν σε όλες τις μελέτες ασθενών-μαρτύρων, η καινοτομία της είναι ότι για πρώτη φορά μία μελέτη διερεύνησης των παραγόντων κινδύνου του καρκίνου του παχέος εντέρου εφάρμοσε την ολιστική αποτίμηση της διατροφής αναδεικνύοντας τη δράση της Μεσογειακής διαίτας ως ρυθμιστή μιας σειράς παραγόντων κινδύνου (Kontou et al, 2012).

Η φυσική δραστηριότητα βρέθηκε να δρα προστατευτικά μόνο στους συμμετέχοντες με υψηλού βαθμού υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας, γεγονός που μπορεί να υποδηλώνει ότι δρα συνεργιστικά και όχι ανεξάρτητα από ένα υγιεινό διατροφικό πρότυπο (Kontou et al, 2012). Αν και στις τελευταίες οδηγίες του Second Expert Report του 2007 (WCRF and AICR, 2007) αλλά και από άλλες μελέτες, το αυξημένο κοιλιακό λίπος θεωρείται πειστικός παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του παχέος εντέρου η παρούσα μελέτη δεν έδειξε κάποια αντίστοιχη συσχέτιση με την περιφέρεια μέσης ή το Δείκτη Μάζας Σώματος (Moore et al, 2004; Martinez et al, 1997; Giovanucci et al, 1995; Hong et al, 2012).

6.1.5 Μεταβολικό σύνδρομο και καρκίνος του παχέος εντέρου

Τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης είναι σε συμφωνία με αυτά αντίστοιχων επιδημιολογικών μελετών στις οποίες βρέθηκε θετική συσχέτιση του μεταβολικού συνδρόμου με τον καρκίνο του παχέος εντέρου και στα δύο φύλα (Kontou et al, 2012), ενώ κάποιες άλλες μελέτες έδειξαν ότι η συσχέτιση αυτή ίσχυε μόνο για τους άνδρες και όχι για τις γυναίκες (Giovanucci, 2007; Ashbeck et al, 2009; Kaneko et al, 2010; Stürmer et al, 2006; Bowers et al, 2006; Morita et al, 2005; Pelucchi et al, 2010). Το πιο ενδιαφέρον όμως εύρημα ήταν ότι η υιοθέτηση της Μεσογειακής διαίτας βρέθηκε να δρα προστατευτικά ακόμα και σε ομάδα υψηλού κινδύνου, όπως είναι τα άτομα με μεταβολικό σύνδρομο, ανεξάρτητα από την παρουσία ή μη όλων των γνωστών παραγόντων κινδύνου (Kontou et al, 2012).

Οι πιθανοί μηχανισμοί ερμηνείας της θετικής συσχέτισης μεταξύ μεταβολικού συνδρόμου και καρκίνου του παχέος εντέρου περιλαμβάνουν την υπερινσουλιναμία και τα υψηλά επίπεδα λεπτίνης, ενώ η προστατευτική συσχέτιση της Μεσογειακής διαίτας φαίνεται να οφείλεται στη μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, την πλούσια περιεκτικότητά της σε αντιοξειδωτικά, ω-3 λιπαρά οξέα και την σχεδόν αποκλειστική χρήση ελαιολάδου (Panagiotakos & Polychropoulos, 2005).

6.1.6 Η γνώμη των ειδικών για τους καρκίνους του ανώτερου και κατώτερου γαστρεντερικού συστήματος

Πέρα από τη μελέτη και την εξαγωγή αποτελεσμάτων από τα στοιχεία του συλλεχθέντος δείγματος, έγινε προσπάθεια να ανιχνευτούν οι απόψεις των ειδικών. Για το λόγο αυτό συλλέχθηκαν ερωτηματολόγια από γιατρούς (ογκολόγους, ακτινοθεραπευτές και γαστρεντερολόγους) και διαιτολόγους. Το κριτήριο επιλογής τους ήταν η κατ' ελάχιστον πενταετής ενασχόλησή τους με το επάγγελμα μετά την απόκτηση της ειδικότητας για τους γιατρούς και του πτυχίου για τους διαιτολόγους. Ο σκοπός ήταν να διερευνηθούν οι απόψεις τους βάσει της εμπειρίας τους και όχι οι γνώσεις τους, για το ρόλο των έντεκα συστατικών τροφίμων του MedDietScore για τους καρκίνους του ανώτερου και του κατώτερου πεπτικού αντίστοιχα.

Από τις αναλύσεις των συλλεχθέντων ερωτηματολογίων προέκυψαν τα Διαγράμματα 1-22 τα οποία περιγράφηκαν στην αντίστοιχη ενότητα των αποτελεσμάτων. Από τη σύγκριση των διαγραμμάτων αυτών μεταξύ γιατρών και διαιτολόγων καθίσταται εμφανές ότι οι διαιτολόγοι ήταν ιδιαίτερα ευαισθητοποιημένοι για το ρόλο των διαφόρων ομάδων τροφίμων στην επιδημιολογία των καρκίνων του πεπτικού.

Αναλυτικότερα, όσον αφορά τους καρκίνους του ανώτερου πεπτικού σημαντικό ρόλο παίζουν η κατανάλωση αλκοόλ και τροφίμων πλούσιων σε βιταμίνες και αντιοξειδωτικά (WCRF & AICR, 2007), όπως είναι τα φρούτα, τα λαχανικά και το ελαιόλαδο. Από τα αντίστοιχα γραφήματα ίσως με μοναδική εξαίρεση το αλκοόλ, τα υπόλοιπα βαθμολογήθηκαν ως υψηλής σημαντικότητας μόνο από τους διαιτολόγους.

Για τους καρκίνους του κατώτερου πεπτικού σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζουν η κατανάλωση κόκκινου κρέατος και των προϊόντων αυτού, η συνολική προσλαμβανόμενη ποσότητα φυτικών ινών (από φρούτα, λαχανικά και όσπρια), το αλκοόλ (WCRF & AICR, 2007) και το ελαιόλαδο (Psaltopoulou et al, 2011). Από τη σύγκριση των αντίστοιχων γραφημάτων προκύπτει ότι οι γιατροί είναι σε μεγαλύτερο βαθμό ευαισθητοποιημένοι για το ρόλο των διαφόρων ομάδων τροφίμων στην επιδημιολογία των καρκίνων του κατώτερου πεπτικού σε αντίθεση με τους καρκίνους του ανώτερου πεπτικού. Σύμφωνα με τις απόψεις των γιατρών στις προαναφερθείσες ομάδες τροφίμων οι οποίες έχουν βρεθεί να παίζουν σημαντικό ρόλο στην επιδημιολογία των καρκίνων του κατώτερου πεπτικού, από τις αναλύσεις προέκυψε ότι είναι ευαισθητοποιημένοι για το ρόλο των φρούτων, των λαχανικών και του κόκκινου κρέατος, αλλά αγνοούν τη σημασία του αλκοόλ και του ελαιολάδου. Συγκρίνοντας τις απόψεις αυτές των γιατρών με τα αποτελέσματα της διακρίνουσας ανάλυσης των συστατικών που απαρτίζουν το MedDietScore, η οποία έδειξε ότι η

πρόσληψη κόκκινου κρέατος ($\lambda=0,99$, $p<0,001$), ακολουθούμενη από τις πατάτες ($\lambda=0,979$, $p=0,001$), τα γαλακτοκομικά ($\lambda=0,977$, $p=0,001$), τα λαχανικά ($\lambda=0,973$, $p<0,001$), το αλκοόλ ($\lambda=0,965$, $p<0,001$) και τα πουλερικά ($\lambda=0,915$, $p<0,001$) ήταν τα συστατικά με την καλύτερη διαγνωστική ικανότητα (Kontou et al, 2011), προκύπτει ότι οι απόψεις τους είναι σε συμφωνία μόνο για τα φρούτα και το κόκκινο κρέας.

Η έλλειψη ευαισθητοποίησης των γιατρών στα θέματα της διατροφής θα μπορούσε να αποδοθεί σε έλλειψη ευαισθητοποίησής του σε θέματα πρόληψης νοσημάτων γενικότερα. Αν και δεν υπάρχουν καταγεγραμμένα αντίστοιχα δεδομένα για τον Ελλαδικό χώρο, τα μαθήματα διατροφής στις διάφορες ιατρικές σχολές, στα πλαίσια των βασικών τους σπουδών, είναι λίγα και στην πλειοψηφία προαιρετικά με αποτέλεσμα η ενασχόλησή τους με αυτά να είναι εξαιρετικά περιορισμένη. Από εκεί και πέρα κανένα μάθημα διατροφής δεν απαιτείται για την απόκτηση της ειδικότητας. Συνεπώς, η συνολική τους επαφή με τη διατροφή είναι ελάχιστη κατά τη διάρκεια των σπουδών τους και η έλλειψη γνώσεων μπορεί να ερμηνεύσει και τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης. Απόδειξη της μειωμένης εκπαίδευσής τους σε θέματα διατροφής και της άγνοιας του ρόλου του διαιτολόγου άμεσα αλλά και της διατροφής έμμεσα αποτελεί ξένη μελέτη διερεύνησης των απόψεων των ογκολόγων για το ρόλο της διατροφής στη διατροφική υποστήριξη των καρκινοπαθών. Στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι μόλις το 35% των ογκολόγων έχει παρακολουθήσει κάποιο μάθημα διατροφής στο προπτυχιακό επίπεδο, ενώ κατά τη διάρκεια της ειδικότητας μόλις το 10%. Στην ίδια μελέτη βρέθηκε ότι το 70% των ογκολόγων δεν χρησιμοποιούν υπηρεσίες διατροφής λόγω του ότι δεν τους έχουν δοθεί σαφείς οδηγίες, το 60% δεν γνωρίζει τη χρησιμότητά τους και ένα ποσοστό λίγο μεγαλύτερο από το 40% δεν γνωρίζει τα όρια και τις αρμοδιότητες του διαιτολόγου (Spiro et al, 2006)

Δεδομένου ότι ο κλάδος της διαιτολογίας είναι σχετικά νέος και έχει αναπτυχθεί τις τελευταίες δεκαετίες, υπάρχει άγνοια μεταξύ των επαγγελματιών για τα όρια και το εύρος των αρμοδιοτήτων τους. Πρόσφατη μελέτη σε ελληνικά νησιά ανέδειξε τα οφέλη από τη χρήση υπηρεσιών διατροφής στον επιπολασμό νοσημάτων (υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, σακχαρώδη διαβήτη και παχυσαρκία) τα οποία έχουν βρεθεί να σχετίζονται με τον καρκίνο, αλλά και την ανάγκη για διεύρυνση της χρήσης τους ως μέτρο προαγωγής της δημόσιας υγείας (Tyrovolas et al, 2011; Tyrovolas and Polychronopoulos, 2011).

6.1.7 Λοιποί διερευνούμενοι παράγοντες και καρκίνος του παχέος εντέρου

Αναφορικά με τους άλλους διερευνούμενους παράγοντες και την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου, βρέθηκε ότι ασθενείς είχαν ελαφρώς χαμηλότερο μορφωτικό επίπεδο και ήταν σε χειρότερη οικονομική κατάσταση. Πληθώρα ερευνών έχει αναδείξει το γεγονός ότι τα άτομα με υψηλότερο μορφωτικό επίπεδο είναι περισσότερο ευαισθητοποιημένα σε θέματα πρόσληψης της υγείας και κατά συνέπεια και σε θέματα διατροφής. Η δύσκολη οικονομική κατάσταση από την άλλη μεριά ενδέχεται να περιορίζει την πρόσβαση σε τρόφιμα τα οποία χαρακτηρίζονται υγιεινά και τα οποία συνήθως κοστίζουν περισσότερο, με έμμεσο αποτέλεσμα τη μειωμένη κατανάλωσή τους και την απομάκρυνση από το πρότυπο της Μεσογειακής δίαιτας. Έτσι, δεν είναι τυχαίο ότι από τις αναλύσεις του ερωτηματολογίου συχνότητας τροφίμων βρέθηκε ότι οι ασθενείς σε σύγκριση με τους υγιείς κατανάλωναν λιγότερα φρούτα και χυμούς φρούτων ενώ εμφάνιζαν υψηλότερη κατανάλωση σε διάφορες ομάδες γλυκισμάτων και στο αλκοόλ.

Αν και η φυσική δραστηριότητα θεωρείται σημαντικός προστατευτικός παράγοντας του καρκίνου του παχέος εντέρου (WCRF & AICR, 2007) η παρούσα μελέτη δεν βρήκε κάποια στατιστικά σημαντική συσχέτιση της. Μόνο στα μοντέλα 1 και 2 του **Πίνακα 20** βρέθηκε ότι η φυσική δραστηριότητα είχε αρνητική συσχέτιση με την πιθανότητα να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου, ενισχύοντας την άποψη ότι ο ρόλος της πιθανότατα να είναι συνεργιστικός σε συνδυασμό με ένα υγιεινό πρότυπο δίαιτας.

Σε αρκετές από τις αναλύσεις της παρούσας διατριβής προέκυψε ότι η αύξηση του Δείκτη Μάζας Σώματος είχε προστατευτική επίδραση έναντι της πιθανότητας να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου. Η προστατευτική επίδραση πιθανότατα να οφείλεται στο ότι ένα πολύ μικρό ποσοστό και από τις δύο ομάδες των ασθενών και των μαρτύρων, μόλις 18,8% και 24,0% ($p=0,19$), αντίστοιχα, ήταν παχύσαρκοι (Δείκτης Μάζας Σώματος $>29,9\text{kg/m}^2$). Το αποτέλεσμα αυτό δεν πρέπει να ερμηνευτεί ως μία πιθανή «προστατευτική δράση» του αυξημένου σωματικού βάρους έναντι του καρκίνου του παχέος εντέρου, δεδομένου ότι πληθώρα μετα-αναλύσεων έχει αναδείξει τον επιβαρυντικό ρόλο της παχυσαρκίας τόσο στην εμφάνιση αδενωμάτων του παχέος εντέρου (Omata et al, 2013; Okabayashi et al, 2012), όσο και καρκίνου του παχέος εντέρου (Ma et al, 2013; Harriss et al, 2009; Larsson & Wolk, 2007; Dai et al, 2007).

ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ

Δεδομένου ότι η παρούσα μελέτη ήταν μία μελέτη ασθενών μαρτύρων ο σημαντικότερος περιορισμός ήταν ότι ενώ ανέδειξε συσχετίσεις με τον καρκίνο του παχέος εντέρου, οι συσχετίσεις

αυτές δεν μπορούν να χρησιμοποιηθούν για τη εξαγωγή αιτιολογικών σχέσεων. Επιπλέον, πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη όπου το σφάλμα ανάκλησης υφίσταται αλλά έγινε σημαντική προσπάθεια για τη μείωσή του στο ελάχιστο, επιλέγοντας στην ομάδα των ασθενών νέα περιστατικά πολύ κοντά στη στιγμή της διάγνωσης της νόσου. Προκειμένου να μειωθεί και το σφάλμα μεταξύ των ερευνητών που συμμετείχαν στη συλλογή των δεδομένων προηγήθηκε η εκπαίδευσή τους. Στο σημείο αυτό πρέπει να τονισθεί ότι όσον αφορά την κατανάλωση αλκοόλ, αν και το ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων που χρησιμοποιήθηκε ήταν έγκυρο για την κατανάλωση αλκοόλ, η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ αποτελεί ταμπού και ενδέχεται να έχει επηρεάσει τις δηλώσεις των συμμετεχόντων (ιδιαίτερα από τους ασθενείς, οι οποίοι μπορεί να δήλωσαν μικρότερες ποσότητες). Δεν έγινε ανάλυση μεμονωμένων τροφίμων, διότι η όλη διατριβή επικεντρώθηκε στην ανάλυση διατροφικών προτύπων και συμπεριφορών και στη δημιουργία ενός διατροφικού δείκτη που να συσχετίζεται με τον καρκίνο του πεπτικού συστήματος. Επιπλέον, ως γνωστόν οι σχετικοί λόγοι που εξάγονται σε μία μελέτη ασθενών μαρτύρων συνήθως υπερεκτιμούν την πραγματική επίδραση της αιτίας που συνήθως παρατηρείται στις προοπτικές μελέτες.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η παρούσα διατριβή ανέδειξε την προστατευτική συσχέτιση μεταξύ της Μεσογειακής διαίτας και την πιθανότητα να έχει κάποιος καρκίνο του παχέος εντέρου ανεξάρτητα από την παρουσία άλλων γνωστών και καλά τεκμηριωμένων βιβλιογραφικά παραγόντων κινδύνου. Επιπλέον, για πρώτη φορά έγινε αξιολόγηση, ως προς τη διαγνωστική του αξία, του διατροφικού δείκτη αποτίμησης της Μεσογειακής διαίτας, MedDietScore για καρκίνους του γαστρεντερικού σωλήνα, και δημιουργήθηκε μία βελτιωμένη έκδοσή του, το modified-MedDietScore με υψηλότερη διαγνωστική αξία για τον καρκίνο του παχέος εντέρου. Το modified-MedDietScore έχει την καινοτομία του συνδυασμού αντιπροσωπευτικών τροφίμων της Μεσογειακής διαίτας με διατροφικές συμπεριφορές της καθημερινότητας και θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί από τους επαγγελματίες υγείας ως ένα εύχρηστο, απλό και γρήγορο εργαλείο προ-ανίχνευσης ατόμων υψηλού κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του παχέος εντέρου ή και για την ανίχνευση της πιθανότητας εμφάνισης μεταστάσεων σε ασθενείς με καρκίνο του παχέος εντέρου οι οποίοι βρίσκονται σε φάση ύφεσης της νόσου.

Επίσης, από τις αναλύσεις των δεδομένων προέκυψε ότι και στην περίπτωση του καρκίνου του παχέος εντέρου υπάρχει παραβολική σχέση όσον αφορά την κατανάλωση αλκοόλ και στα δύο φύλα, ενώ η πλειοψηφία της βιβλιογραφίας αναφέρει γραμμική δόσοεξαρτώμενη συσχέτιση των δύο αυτών μεταβλητών. Πέρα από την παραβολική αυτή καμπύλη, αναδείχθηκε ότι η μέτρια

κατανάλωση αλκοόλ (1-2 ποτήρια του κρασιού ημερησίως) εμφανίσε προστατευτική συσχέτιση, ενώ όσον αφορά το είδος του αλκοολούχου ποτού, μόνο το κόκκινο κρασί βρέθηκε να υποστηρίζει τη συσχέτιση αυτή.

Τέλος, πρέπει να αναφερθεί ότι η Μεσογειακή δίαιτα στη παρούσα διατριβή βρέθηκε όχι μόνο να δρα προστατευτικά έναντι γνωστών παραγόντων κινδύνου, όπως είναι οι ομάδες υψηλού κινδύνου, δηλαδή άτομα με μεταβολικό σύνδρομο και οι καπνιστές, αλλά να έχει και την ικανότητα να τροποποιεί τη σχέση αυτή μετριάζοντας την επιβαρυντική τους δράση, ειδικά όσον αφορά το κάπνισμα. Επιπρόσθετα, η φυσική δραστηριότητα σε όλα τα μοντέλα που μελετήθηκε δεν βρέθηκε να παίζει κάποιο ρόλο, εκτός από την περίπτωση των συμμετεχόντων που εμφάνιζαν υψηλού βαθμού προσκόλλησης στο πρότυπο της Μεσογειακής διαίτας. Το αποτέλεσμα αυτό πιθανό να εκφράζει τη συνεργιστική δράση της φυσικής δραστηριότητας στα πλαίσια ενός υγιεινού τρόπου διατροφής.

ΠΡΟΕΚΤΑΣΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗ ΔΗΜΟΣΙΑ ΥΓΕΙΑ

- Τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής έχουν ιδιαίτερη αξία για τη δημόσια υγεία και μία άμεση προέκτασή τους θα ήταν η χρήση του modified-MedDietScore από επαγγελματίες υγείας σε επίπεδο πρωτοβάθμιας πρόληψης της εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου, ως εργαλείο προ-ανίχνευσης. Λαμβάνοντας υπόψη ότι ο δείκτης αυτός έχει ελεγχθεί ως προς τη διαγνωστική του ικανότητα αποτελεί το μόνο διαθέσιμο, ανέξοδο και αξιόπιστο εργαλείο για τον ελληνικό πληθυσμό.
- Πέρα από την πρωτοβάθμια πρόληψη, ο ίδιος ο δείκτης θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί από κλινικούς διαιτολόγους και επαγγελματίες υγείας, ακόμη και για την ανίχνευση ομάδων υψηλού κινδύνου ασθενών με καρκίνο παχέος εντέρου που βρίσκονται σε ύφεση της νόσου, για την εμφάνιση υποτροπής της νόσου.
- Τα αποτελέσματα της παρούσας διατριβής θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν και σαν υποθέσεις για το σχεδιασμό μελλοντικών προοπτικών μελετών προκειμένου να επιβεβαιωθούν ή ακόμα και να διερευνηθούν σε βάθος.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR, Schmitz KH, Emplaincourt PO, Jacobs DR, Leon AS. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Med Sci Sports Exerc* 2000;32:s498-s516.
- Alberg A. The influence of cigarette smoking on circulating concentrations of antioxidant micronutrients. *Toxicology* 2002;180:121-37.
- Alkerwi A, Boutsen M, Vaillant M, Barre J, Lair ML, Albert A, Guillaume M, Dramaix M.. Alcohol consumption and the prevalence of metabolic syndrome: a meta-analysis of observational studies. *Atherosclerosis* 2009;204:624-35.
- Arab L. Epidemiologic evidence on coffee and cancer. *Nutr Cancer* 2010;62:271-83.
- Arts IC, Hollman PC. Polyphenols and disease risk in epidemiological studies. *Am J Clin Nutr* 2005;81:317s-325s.
- Ashbeck EL, Jacobs ET, Martinez ME, Gerner EW, Lance P, Thompson PA. Components of metabolic syndrome and metachronous colorectal neoplasia. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:1134-43.
- Athyros VG, Liberopoulos EN, Mikhailidis DP, Papageorgiou AA, Ganotakis ES, Tziomalos K, Kakafika AI, Karagiannis A, Lambropoulos S, Elisaf M. Association of drinking pattern and alcohol beverage type with the prevalence of metabolic syndrome, diabetes, coronary heart disease, stroke, and peripheral arterial disease in a Mediterranean cohort. *Angiology*. 2007;58:689-97.
- Bagnardi V, Blangiardo M, La Vecchia C, Corrao G. A meta-analysis of alcohol drinking and cancer risk. *Br J Cancer* 2001;85:1700-5.
- Bamias A, Dimopoulos MA. Angiogenesis in human cancer: implications in cancer therapy. *Eur J Intern Med* 2003;14:459-69.
- Bamias A, Dimopoulos MA. Inhibition of angiogenesis: common theme for cancer and atheromatosis? *Hellenic J Cardiol* 2006;47:11-2.
- Baron JA, de Verdier MG, Ekbohm A. Coffee, tea, tobacco, and cancer of the large bowel. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:565-70.

- Benetou V, Trichopoulou A, Orfanos P, Naska A, Lagiou P, Boffetta P, Trichopoulos D; Greek EPIC cohort. Conformity to traditional Mediterranean diet and cancer incidence: the Greek EPIC cohort. *Br J Cancer* 2008;99:191-5.
- Binns CW, Lee AH, Fraser ML. Tea or coffee? A case study on evidence for dietary advice. *Public Health Nutr* 2008;11:1132-41.
- Boffetta P, Couto E, Wichmann J, Ferrari P, Trichopoulos D, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Büchner FL, Key T, Boeing H, Nöthlings U, Linseisen J, Gonzalez CA, Overvad K, Nielsen MR, Tjønneland A, Olsen A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Morois S, Lagiou P, Naska A, Benetou V, Kaaks R, Rohrmann S, Panico S, Sieri S, Vineis P, Palli D, van Gils CH, Peeters PH, Lund E, Brustad M, Engeset D, Huerta JM, Rodríguez L, Sánchez MJ, Dorronsoro M, Barricarte A, Hallmans G, Johansson I, Manjer J, Sonestedt E, Allen NE, Bingham S, Khaw KT, Slimani N, Jenab M, Mouw T, Norat T, Riboli E, Trichopoulou A. Fruit and vegetable intake and overall cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2010;102:529-37.
- Boffetta P, Hashibe M. Alcohol and cancer. *Lancet Oncol* 2003;7:149-56.
- Bosetti C, Gallus S, Trichopoulou A, Talamini R, Franceschi S, Negri E, La Vecchia C. Influence of the Mediterranean diet on the risk of cancers of the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:1091-94.
- Bosetti C, La Vecchia C, Talamini R, Negri E, Levi F, Dal Maso L, Franceschi S. Food groups and laryngeal cancer risk: a case control study from Italy and Switzerland. *Int J Cancer* 2002;100:355-60.
- Bosetti C, La Vecchia C, Talamini R, Simonato L, Zambon P, Negri E, Trichopoulos D, Lagiou P, Bardini R, Franceschi S. Food groups and risk of squamous cell esophageal cancer in Northern Italy. *Int J Cancer* 2000;87:289-94.
- Botteri E, Iodice S, Bagnardi V, Raimondi S, Lowenfels AB, Maisonneuve P. Smoking and colorectal cancer: a meta-analysis. *JAMA* 2008;300:2765-78.
- 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; doi:10.1016/j.numecd.2010.10.015.
- Bowers K, Albanes D, Limburg P, Pietinen P, Taylor PR, Virtamo J, Stolzenberg-Solomon R. A prospective study of Anthropometric and clinical measurements associated with insulin resistance syndrome and colorectal cancer in male smokers. *Am J Epidemiol* 2006;164:652-64.

- Boyle P, Boffetta P, Autier P. Diet, nutrition and cancer: public, media and scientific confusion. *Ann Oncol* 2008;19:1665-7.
- Brown IJ, Tzoulaki I, Candeias V, Elliott P. Salt intakes around the world: implications for public health. *Int J Epidemiol* 2009;38:791-813.
- Buckland G, Agudo A, Luján L, Jakszyn P, Bueno-de-Mesquita HB, Palli D, Boeing H, Carneiro F, Krogh V, Sacerdote C, Tumino R, Panico S, Nesi G, Manjer J, Regnér S, Johansson I, Stenling R, Sanchez MJ, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Quirós JR, Allen NE, Key TJ, Bingham S, Kaaks R, Overvad K, Jensen M, Olsen A, Tjønneland A, Peeters PH, Numans ME, Ocké MC, Clavel-Chapelon F, Morois S, Boutron-Ruault MC, Trichopoulou A, Lagiou P, Trichopoulos D, Lund E, Couto E, Boffetta P, Jenab M, Riboli E, Romaguera D, Mouw T, González CA. Adherence to a Mediterranean diet and risk of gastric adenocarcinoma within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort study. *Am J Clin Nutr* 2010;91:381-90.
- 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;140:603-613.
- Clatworthy J, Buick D, Hankins M, Weinman J, Horne R. The use and reporting of cluster analysis in health psychology: A review. *Br J Health Psychology* 2005;10:329-358.
- Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH, Dyer AR. Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:385-91.
- Corona G, Spencer JPE, Dessì MA. Extra virgin olive oil phenolics: absorption, metabolism, and biological activities in the GI tract. *Toxicol And Health* 2009;25:285-293.
- Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004;38:613-9.
- Cotterchio M, Boucher BA, Manno M, Gallinger S, Okey AB, Harper PA. Red meat intake, doneness, polymorphisms in genes that encode carcinogen-metabolizing enzymes and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:3098-3107.
- Cottet V, Bonithon-Kopp C, Kronborg O, Santos L, Andreatta R, Boutron-Ruault MC, Faivre J; European Cancer Prevention Organisation Study Group. Dietary patterns and the risk of colorectal adenoma recurrence in a European intervention trial. *Eur J Cancer Prev* 2005;14:21-9.

- Cottet V, Touvier M, Fournier A, Touillaud MS, Lafay L, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC. Postmenopausal breast cancer risk and dietary patterns in the E3N-EPIC prospective cohort study. *Am J Epidemiol* 2009;170:1257-67.
- Coussens Lm, Werb Z. Inflammation and cancer. *Nature* 2002;420:860-7.
- Crockett SD, Long MD, Dellon ES, Martin CF, Galanko JA, Sandler RS. Inverse Relationship Between Moderate Alcohol Intake and Rectal Cancer: Analysis of the North Carolina Colon Cancer Study. *Dis Colon Rectum* 2011;54:887-894.
- Cutler GJ, Nettleton JA, Ross JA, Harnack LJ, Jacobs DR Jr, Scrafford CG, Barraj LM, Mink PJ, Robien K. Dietary flavonoid intake and risk of cancer in postmenopausal women: The Iowa women's health study. *Int J Cancer* 2008;123:664-671.
- Dai Z, Xu YC, Niu L. Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol* 2007;13:4199-206.
- Dalvi TB, Canchola AJ, Horn-Ross PL. Dietary patterns, Mediterranean diet, and endometrial cancer risk. *Cancer Causes & Control* 2007;18(9):957-966.
- de Lorenzo A, Andreoli A, Sorge RP, Iacopino L, Montagna S, Promenzio L, Serranò P. Modification of dietary habits (Mediterranean diet) and cancer mortality in a southern Italian village from 1960 to 1996. *Ann N Y Acad Sci* 1999;889:224-9.
- De Lorgeril M, Salen P, Martin JL, Monjaud I, Boucher P, Mamelle N. Mediterranean dietary pattern in a randomized trial. Prolonged survival and possible reduced cancer rate. *Arch Intern Med* 1998;158:1181-87.
- Ding C, He X. K-means Clustering via Principal Component Analysis. *Proc of Int'l Conf Machine Learning (ICML)* 2004:225-232.
- Dixon LB, Subar AF, Peters U, Weissfeld JL, Bresalier RS, Risch A, Schatzkin A, Hayes RB. Adherence to the USDA Food Guide, DASH eating plan, and Mediterranean dietary pattern reduces risk of colorectal adenoma. *J Nutr* 2007;137:2443-50.
- Doll R, Peto R. The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *J Natl Cancer Inst* 1981;66:1191-1308.
- Driver JA, Gaziano M, Gelber RP, Lee IM, Buring JE, Kurth T. Development of a risk score for colorectal cancer in men. *Am J Med* 2007;120:257-63.
- Eriksen KT, Raaschou-Nielsen O, Sørensen M, Sørensen M, Roursgaard M, Loft S, Møller P. Genotoxic potential of the perfluorinated chemicals PFOA, PFOS, PFBS, PFNA and PFHxA in human HepG2 cells. *Mutat Res* 2010; 700:39-43.

- Esfahani A, Wong JM, Mirrahimi A, Srichaikul K, Jenkins DJ, Kendall CW. The glycemic index: physiological significance. *J Am Coll Nutr* 2009;28:439s-445s.
- Eussen SJ, Vollset Se, Hustad S, Midttun Ø, Meyer K, Fredriksen A, Ueland PM, Jenab M, Slimani N, Boffetta P, Overvad K, Thorlacius-Ussing O, Tjønneland A, Olsen A, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Morois S, Weikert C, Pischon T, Linseisen J, Kaaks R, Trichopoulou A, Zilis D, Katsoulis M, Palli D, Pala V, Vineis P, Tumino R, Panico S, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Skeie G, Muñoz X, Martínez C, Dorronsoro M, Ardanaz E, Navarro C, Rodríguez L, VanGuelpen B, Palmqvist R, Manjer J, Ericson U, Bingham S, Khaw KT, Norat T, Riboli E. Plasma vitamins B2, B6, B12, and related genetic variants as predictors of colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19:2549-61.
- Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, Negri E, Straif K, Romieu I, La Vecchia C, Boffetta P, Jenab M. Alcohol drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response meta-analysis of published studies. *Ann Oncol*. 2011;22:1958-72.
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M, Colombet M, Boyle P. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007;18:581-592 .
- 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;121:2065-72.
- Flood A, Rastogi T, Wirfält E, Mitrou PN, Reedy J, Subar AF, Kipnis V, Mouw T, Hollenbeck AR, Leitzmann M, Schatzkin A. Dietary patterns as identified by factor analysis and colorectal cancer among middle-aged Americans. *Am J Clin Nutr* 2008;88:176-84.
- Fogarty AW, Lewis SA, McKeever TM, Britton JR. Is higher sodium intake associated with elevated systemic inflammation? A population-based study. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1901-4.
- Food and Agriculture Organization of the United Nations, World Health Organization, United Nations Environment Programme International. 1999. Third Joint FAO/WHO/UNEP International Conference on Mycotoxins. ftp://ftp.fao.org/es/esn/food/meetings/mycotoxins_report_en.pdf.

- Fortes C, Forastiere F, Farchi S, Mallone S, Trequattrinni T, Anatra F, Schmid G, Perucci CA. The protective effect of the Mediterranean diet on lung cancer. *Nutr Cancer* 2003;46:30-7
- Fortes C, Mastroeni S, Melchi F, Pilla MA, Antonelli G, Camaioni D, Alotto M, Pasquini P. A protective effect of the Mediterranean diet for cutaneous melanoma. *Int J Epidemiol* 2008;37:1018 -29.
- Franceschi S, Dal Maso L, Augustin L, Negri E, Parpinel M, Boyle P, Jenkins DJ, La Vecchia C. Dietary glycemic load and colorectal cancer risk. *Ann Oncol* 2001;12:173-8.
- Franceschi S, Favero A, Conti E, Talamini R, Volpe R, Negri E, Barzan L, La Vecchia C. Foods groups, oil and butter, and cancer of the oral cavity and pharynx. *Br J Cancer* 1999;80:614-20.
- Fransen HP, Ocké MC. Indices of diet quality. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care* 2008;11:559-565.
- Frezza M, di Padova C, Pozzato G, Terpin M, Baraona E, Lieber CS. High blood alcohol levels in women. The role of decreased gastric alcohol dehydrogenase activity and first-pass metabolism. *N Engl J Med* 1990;322:95-9.
- Fung T, Hu FB, Wu K, Chiuve SE, Fuchs CS, Giovannucci E. The Mediterranean and Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) diets and colorectal cancer. *Am J Clin Nutr* 2010;92:1429-35.
- Fung TT, Hu FB, McCullough ML, Newby PK, Willett WC, Holmes MD. Diet quality is associated with the risk of estrogen receptor-negative breast cancer in postmenopausal women. *J Nutr* 2006;136:466-72.
- Gavrieli A, Fragopoulou E, Mantzoros CS, Yannakoulia M. Gender and body mass index modify the effect of increasing amounts of caffeinated coffee on postprandial glucose and insulin concentrations; a randomized, controlled, clinical trial. *Metabolism* 2013 Mar 13. doi:pii: S0026-0495(13)00050-4. 10.1016/j.metabol.2013.02.003.
- Gavrieli A, Yannakoulia M, Fragopoulou E, Margaritopoulos D, Chamberland JP, Kaisari P, Kavouras SA, Mantzoros CS. Caffeinated coffee does not acutely affect energy intake, appetite or inflammation but prevents serum cortisol concentrations from falling in healthy men. *J Nutr* 2011;141:703-7.
- Gescher Aj, Steward WP. Relationship between mechanisms, bioavailability, and preclinical chemopreventive efficacy of resveratrol: a conundrum. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 2003;12:953-7.
- Giovannucci E. Metabolic syndrome, hyperinsulinemia, and colon cancer: a review. *Am J Clin Nutr* 2007;86:s836-42.

- Giovanucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995;122:327-34.
- Globocan, <http://globocan.iarc.fr/factsheets/populations/factsheets.asp>? Assessed 11.1.2012.
- Goy J, Rosenberg MW, King WD. Health risk behaviors: examining social inequalities in bladder and colorectal cancers. *Ann Epidemiol* 2008;18:156-62.
- Halle M, Schoenberg MH. Physical activity in the prevention and treatment of colorectal carcinoma. *Dtsch Arztebl Int* 2009;106:722-7.
- Harriss DJ, Atkinson G, Batterham A, George K, Cable NT, Reilly T, Haboubi N, Renehan AG; Colorectal Cancer, Lifestyle, Exercise And Research Group. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (2): a systematic review and meta-analysis of associations with leisure-time physical activity. *Colorectal Dis* 2009;689-701.
- Harriss DJ, Atkinson G, George K, Cable NT, Reilly T, Haboubi N, Zwahlen M, Egger M, Renehan AG, C-CLEAR group. Lifestyle factors and colorectal cancer risk (1): a systematic review and meta-analysis of associations with body mass index. *Colorectal Dis* 2009 ; 11:574-63.
- Haveman-Nies A, de Groot LC, van Staveren WA. Diet quality and lifestyle factors in relation to 10-year mortality in older Europeans: the SENECA study. *Am J Epidemiol* 2002;156:962-8.
- Hites RA, Foran JA, Schwager SJ, Knuth BA, Hamilton MC, Carpenter DO. Global assessment of polybrominated diphenyl ethers in farmed and wild salmon. *Environ Sci Technol* 2004;38:4945-9.
- Ho JW, Lam TH, Tse CW, Chiu LK, Lam HS, Leung PF, Ng KC, Ho SY, Woo J, Leung SS, Yuen ST. Smoking, drinking and colorectal cancer in Hong Kong Chinese: a case-control study. *Int J Cancer* 2004;109:587-97.
- Hoda MR, Keely SJ, Bertelsen LS, Junger WG, Dharmasena D, Barrett KE. Leptin acts as a mitogenic and antiapoptotic factor for colonic cancer cells. *Br J Surg* 2007;94:346-54.
- Hoffmeister M, Schmitz S, Karmrodt E, Stegmaier C, Haug U, Arndt V, Brenner H. Male sex and smoking have a larger impact on the prevalence of colorectal neoplasia than family history of colorectal cancer. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2010;8:870-76.
- Holmbäck I, Ericson, U, Gullberg B, Wirfält E. A high eating frequency is associated with an overall healthy lifestyle in middle-aged men and women and reduced likelihood of general and central obesity in men. *Br J Nutr* 2010;104:1065-73.
- Hong S, Cai Q, Chen D, Zhu W, Huang W, Li Z. Abdominal obesity and the risk of colorectal adenoma: a meta-analysis of observational studies. *Eur J Cancer Prev* 2012; doi:10.1097/CEJ.0b013e328351c775.

- Hou DX, Kai K, Li JJ, Lin S, Terahara N, Wakamatsu M, Fujii M, Young MR, Colburn N. Anthocyanins inhibit activator protein 1 activity and cell transformation: structure activity relationship and molecular mechanisms. *Carcinogenesis* 2004;25:29-36.
- Hu FB. Dietary pattern analysis: a new direction in nutritional epidemiology. *Curr Opin Lipidol* 2002;13:3-9.
- Huang L, Wang X, Gong W, Huang Y, Jiang B. The comparison of the clinical manifestations and risk factors of colorectal cancer and adenomas: results from a colonoscopy-based study in southern Chinese. *Int J Colorectal Dis.* 2010;25:1343-51.
- Huijbregts P, Feskens E, Räsänen L, Fidanza F, Nissinen A, Menotti A, Kromhout D. Dietary pattern and 20 year mortality in elderly men in Finland, Italy, and The Netherlands: longitudinal cohort study. *BMJ* 1997;315:13-17.
- Huxley R, Lee CM, Barzi F, Timmermeister L, Czernichow S, Perkovic V, Grobbee DE, Batty D, Woodward M. Coffee, decaffeinated coffee, and tea consumption in relation to incident type 2 diabetes mellitus: a systematic review with meta-analysis. *Arch Intern Med* 2009;169:2053-63.
- Jacques PF, Tucker KL. Are dietary patterns useful for understanding the role of diet in chronic disease? *Am J Clin Nutr* 2001;73:1-2.
- Jansen MC, Bueno-de-Mesquita HB, Buzina R, Fidanza F, Menotti A, Blackburn H, Nissinen AM, Kok FJ, Kromhout D. Dietary fiber and plant foods in relation to colorectal cancer mortality: the seven countries study. *Int J Cancer* 1999;81:174-9.
- Johnson IT, Lund EK. Review article: nutrition, obesity and colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26:161-81.
- Kaklamani VG, Linos A, Kaklamani E, Markaki I, Mantzoros C. Age, sex, and smoking are predictors of circulating insulin-like growth factor and insulin-like growth factor-binding protein 3. *J Clin Oncol* 1999;17:813-7.
- Kaklamani VG, Linos A, Kaklamani E, Markaki I, Koumantaki Y, Mantzoros CS. Dietary fat and carbohydrates are independently associated with circulating insulin-like growth factor and insulin-like growth factor-binding protein 3 concentrations in healthy adults. *J Clin Oncol* 1999;17:3291-8.
- Kaneko R, Sato Y, An Y, Nakagawa M, Kusayanagi S, Kamisago S, Umeda T, Ogawa M, Munakata K, Mizuno K. Clinico-epidemiologic study of the metabolic syndrome and lifestyle factors associated with the risk of colon adenoma and adenocarcinoma. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2010;11:975-83.
- Kant AK. Dietary patterns and health outcomes. *J Am Diet Assoc* 2004;104:615-35.

- Kant AK. Indexes of overall diet quality: a review. *J Am Diet Assoc* 1996;96:785-91.
- Karikas GA. Chemoprevention molecular and biochemical mechanisms involved in cancer control and management. *Health Science Journal* 2011;5:149-56.
- Kastorini CM, Milionis HJ, Esposito K, Giugliano D, Goudevenos JA, Panagiotakos DB.. The effect of Mediterranean diet on metabolic syndrome and its components: a meta-analysis of 50 studies and 534,906 individuals. *J Am Coll Cardiol* 2011;57:1299-313.
- Kudsk KA. Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. *Am J Surg* 2002;183:390-8.
- Kennedy ET, Ohls J, Carlson S, Fleming K. The Healthy Eating Index: design and applications. *J Am Diet Assoc* 1995;95:1103-8.
- Kershaw EE, Flier JS. Adipose tissue as an endocrine organ. *J Clin Endocrinol Metab* 2004;89:2548-56.
- Keys A, Menotti A, Karvonen MJ, Aravanis C, Blackburn H, Buzina R, Djordjevic BS, Dontas AS, Fidanza F, Keys MH, et al. The diet and 15-year death rate in the seven countries study. *Am J Epidemiol* 1986;124:903-15.
- Kim DJ, Rockhill B, Colditz GA. Validation of the Harvard Cancer Risk Index: a prediction tool for individual cancer risk. *J Clin Epidemiol* 2004;57:332-340.
- Knoops KT, de Groot LC, Kromhout D, Perrin AE, Moreiras-Varela O, Menotti A, van Staveren WA. Mediterranean diet, lifestyle factors, and 10-year mortality in elderly European men and women: the HALE project. *JAMA* 2004;292:1433-1439.
- Kong JM, Chia LS, Goh NK, Chia TF, Brouillard R. Analysis and biological activities of anthocyanins. *Phytochemistry* 2003;64:923-33.
- Kontogianni MD, Zampelas A, Tsigos C. Nutrition and inflammation load. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1083:214-38.
- Kontou N., Psaltopoulou T., Panagiotakos DB, Dimopoulos MA, Linos A.. The Mediterranean diet in cancer prevention: a review. *J Med Food* 2011; 14(10):1065-78.
- Kontou N, Panagiotakos DB, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Linos A, Paraskevas E. Discriminating ability of the MedDietScore in relation to gastrointestinal tract cancer: A sensitivity specificity analysis. *Agro Food Ind Hi Tech* 2011; 22(5).
- Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Xinopoulos D, Linos A, Panagiotakos DB. Metabolic syndrome and colorectal cancer: the protective effect of the Mediterranean diet; a case-control study. *Angiology* 2012;63:390-6.

- Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Xinopoulos D, Linos A, Panagiotakos DB. Alcohol consumption and colorectal cancer in a Mediterranean population: a case-control study. *Dis Colon Rectum* 2012;55:703-10.
- Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Xinopoulos D, Linos A, Panagiotakos DB. The mediating effect of Mediterranean diet on the relation between smoking and colorectal cancer : a case-control study. *Eur J Public Health* 2012 Aug 20 (In press)
- Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Xinopoulos D, Linos A, Panagiotakos DB. The role of number of meals, coffee intake, salt and type of cookware on colorectal cancer development, in the context of Mediterranean diet. *Public Health Nutr* 2012;8:1-8.
- Kouris-Blazos A, Gnardellis C, Wahlqvist ML, Trichopoulos D, Lukito W, Trichopoulou A. Are the advantages of the Mediterranean diet transferable to other populations? A cohort study in Melbourne, Australia. *Br J Nutr* 1999;82:57-61.
- Kourlaba G, Panagiotakos DB, Stavrinos V. The diagnostic accuracy of composite indices is associated with the number of partitions of their components: A simulation study. *Adv Appl Stat* 2008;8:89-99.
- Kourlaba G, Panagiotakos DB. The number of index components affects the diagnostic accuracy of a diet quality index: the role of intracorrelation and intercorrelation structure of the components. *Ann Epidemiol* 2009;19:692-700.
- Koushik A, Hunter DJ, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Buring JE, Calle EE, Cho E, Fraser GE, Freudenheim JL, Fuchs CS, Giovannucci EL, Goldbohm RA, Harnack L, Jacobs DR Jr, Kato I, Krogh V, Larsson SC, Leitzmann MF, Marshall JR, McCullough ML, Miller AB, Pietinen P, Rohan TE, Schatzkin A, Sieri S, Virtanen MJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Zhang SM, Smith-Warner SA.. Fruits, vegetables, and colon cancer risk in a pooled analysis of 14 cohort studies. *J Natl Cancer Inst* 2007;99:1471-83.
- Lagiou P, Trichopoulos D, Sandin S, Lagiou A, Mucci L, Wolk A, Weiderpass E, Adami HO..Mediterranean dietary pattern and mortality among young women: a cohort study in Sweden. *Br J Nutr* 2006;96:384-92.
- Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007;86:556-65.
- Lasheras C, FernandezS, Patterson AM. Mediterranean diet and age with respect to overall survival in institutionalized, nonsmoking elderly people. *Am J Clin Nutr* 2000;71:987-92.

- Le Marchand L, Wilkens LR, Kolonel LN, Hankin JH, Lyu LC. Associations of sedentary lifestyle, obesity, smoking, alcohol use, and diabetes with the risk of colorectal cancer. *Cancer Res* 1997;57:4787-94.
- Lee KW, Park BJ, Kang HT, Lee YJ. Alcohol-drinking patterns and metabolic syndrome risk: the 2007 Korean National Health and Nutrition Examination Survey. *Alcohol* 2011;45:499-505.
- Lima CSP, Nascimento H, Bonadia LC, Teori MT, Coy CS, Góes JR, Costa FF, Bertuzzo CS. Polymorphisms in methylenetetrahydrofolate reductase gene (*MTHFR*) and the age of onset of sporadic colorectal adenocarcinoma. *Int J Colorectal Dis* 2007;22:757-63.
- Limburg PJ, Vierkant RA, Cerhan JR, Yang P, Lazovich D, Potter JD, Sellers TA. Cigarette smoking and colorectal cancer: long-term, subsite-specific risks in a cohort study of postmenopausal women. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2003;1:202-10.
- Lopez-Garcia E, van Dam RM, Qi L, Hu FB. Coffee consumption and markers of inflammation and endothelial dysfunction in healthy and diabetic women. *Am J Clin Nutr* 2006;84:888-93.
- Ma Y, Yang Y, Wang F, Zhang P, Shi C, Zou Y, Qin H. Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PLoS One* 2013;8:e53916.
- Mack WJ, Preston-Martin S, Dal Maso L, Galanti R, Xiang M, Franceschi S, Hallquist A, Jin F, Kolonel L, La Vecchia C, Levi F, Linos A, Lund E, McTiernan A, Mabuchi K, Negri E, Wingren G, Ron E. A pooled analysis of case-control studies of thyroid cancer: cigarette smoking and consumption of alcohol, coffee, and tea. *Cancer Causes Control* 2003;14:773-85.
- Mackay J, Eriksen M, Shafey O. The tobacco atlas. 2nd ed. Atlanta: American Cancer Society, 2006.
- Mackay J, Jemal A, Lee N, Parkin M. The cancer atlas. Atlanta: American Cancer Society, 2006.
- Malvezzi M, Arfé A, Bertuccio P, Levi F, La Vecchia C, Negri E. European cancer mortality predictions for the year 2011. *Ann Oncol*. 2011;22:947-56.
- Markaki I., Linos D., & Linos A. The influence of dietary patterns on the development of thyroid cancer. *Eur J Cancer* 2003;39:1912-1919.
- Martinez ME, Giovannucci E, Spiegelman D, Hunter DJ, Willett WC, Colditz GA. Leisure-time physical activity, body size, and colon cancer in women. *J Natl Cancer Institute* 1997;89:948-55.
- Mason JB, Choi SW. Effects of alcohol on folate metabolism: implications for carcinogenesis. *Alcohol* 2005;35:235-41.
- McCullough ML, Feskanich D, Rimm EB, Giovannucci EL, Ascherio A, Variyam JN, Spiegelman D, Stampfer MJ, Willett WC. Adherence to the dietary guidelines for Americans and risk of major chronic disease in men. *Am J Clin Nutr* 2000;72:1223-31.

- Mertz W. Foods and nutrients. *J Am Diet Assoc* 1984;84:769-70.
- Mitrou PN, Kipnis V, Thiébaud AC, Reedy J, Subar AF, Wirfält E, Flood A, Mouw T, Hollenbeck AR, Leitzmann MF, Schatzkin A.. Mediterranean dietary pattern and prediction of all-cause mortality in a US population. *Arch Intern Med* 2007;167:2461-2468.
- Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, Splansky GL, Proctor MH, Ellison RC, Kreger BE. BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham Study adults. *Int J Obesity* 2004;28:559-67.
- Morita T, Tabata S, Mineshita M, Mizoue T, Moore MA, Kono S. The metabolic syndrome is associated with increased risk of colorectal adenoma development: the Self-Defence Forces health study. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2005;6:485-9.
- 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* 2006;120:664-671.
- Mulder I, Jansen M, Smit HA, Jacobs DR, Menotti A, Nissinen A, and Kromhout D. Role of smoking and diet in the cross-cultural variation in lung cancer mortality. *Int J Cancer* 2000;88:665–671.
- Murtaugh MA, Ma KN, Caan BJ, Slattery ML. Association of fluids from beverages with risk of rectal cancer. *Nutr Cancer* 2004;49:25-31.
- Murtaugh MA, Sweeney C, Giuliano AR, Herrick JS, Hines L, Byers T, Baumgartner KB, Slattery ML. Diet patterns and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women: the Four-Corners Breast Cancer study. *Am J Clin Nutr* 2008;87:978-84.
- Natella F, Nardini M, Belevi F, Scaccini C. Coffee drinking induces incorporation of phenolic acids into LDL and increases the resistance of LDL to ex vivo oxidation in humans. *Am J Clin Nutr* 2007;86:604-9.
- National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical guidelines CG131. Colorectal cancer: the diagnosis and management of colorectal cancer. Issued: November 2011.
- Neuhouser ML. Dietary flavonoids and cancer risk: evidence from human population studies. *Nutr Cancer* 2004;50:1-7.
- Nguyen SP, Bent S, Chen YH, Terdiman JP. Gender as a risk factor for advanced neoplasia and colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2009;7:676-81 e671-3.
- Nishikawa A, Mori Y, Lee IS, Tanaka T, Hirose M.. Cigarette smoking, metabolic activation and carcinogenesis. *Curr Drug Metab* 2004;5:363-73.
- Nkondjock A, Ghadirian P. Diet quality and BRCA-associated breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 2007 ;103:361-9.

- Okabayashi K, Ashrafian H, Hasegawa H, Yoo JH, Patel VM, Hrling L, Rowland SP, Kitagawa Y, Darzi A, Athanasiou T. Body mass index category as a risk factor for colorectal adenomas: a systematic review and meta-analysis. *Am J Gastroenterol* 2012;107:1175-85.
- Omata F, Deshpande GA, Ohde S, Mine T, Fukui T. The association between obesity and colorectal adenoma: systematic review and meta-analysis. *Scand J Gastroenterol* 2013;48:136-46.
- Otani T, Iwasaki M, Yamamoto S, Sobue T, Hanaoka T, Inoue M, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group (JPHC-bPS). 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;12:1492-500.
- Panagiotakos DB, Pitsavos C, Polychronopoulos E, Chrysohoou C, Menotti A, Dontas A, Stefanadis C. Total cholesterol and body mass index in relation to 40-year cancer mortality (the Corfu cohort of the Seven Countries study). *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14:1797-801.
- Panagiotakos DB, Polychronopoulos E. The role of Mediterranean diet in the epidemiology of metabolic syndrome; converting epidemiology to clinical practice. *Lipids Health Dis* 2005 Apr 12;4:7.
- Panagiotakos DB. A-priori versus a-posterior methods in dietary pattern analysis: a review in nutrition epidemiology. *Nutr Bull* 2008;33:311-5.
- Panagiotakos DB, Lionis C, Zeimbekis A, Makri K, Bountziouka V, Economou M, Vlachou I, Micheli M, Tsakountakis N, Metallinos G, Polychronopoulos E. Long-term, moderate coffee consumption is associated with lower prevalence of diabetes mellitus among elderly non-tea drinkers from the Mediterranean islands (MEDIS Study). *Rev Diabet Stud* 2007;4:105-11.
- Paniagua JA, Gallego de la Sacristana A, Sánchez E, Romero I, Vidal-Puig A, Berral FJ, Escribano A, Moyano MJ, Pérez-Martínez P, López-Miranda J, Pérez-Jiménez F. A MUFA-rich diet improves postprandial glucose, lipid and GLP-1 responses in insulin-resistant subjects. *J Am Coll Nutr* 2007;26:434-44.
- 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;33:347-54.

- Park Y, Freedman AN, Gail MH, Pee D, Hollenbeck A, Schatzkin A, Pfeiffer RM. Validation of a colorectal cancer risk prediction model among white patients age 50 years and older. *J Clin Oncol* 2009;27:694-698.
- Park Y, Subar AF, Kipnis V, Thompson FE, Mouw T, Hollenbeck A, Leitzmann MF, Schatzkin A. Fruit and vegetable intakes and risk of colorectal cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Am J Epidemiol* 2007;166:170-80.
- Patterson RE, Haines PS, Popkin BM. Diet quality index: capturing a multidimensional behavior. *J Am Diet Assoc* 1994; 94:57-64.
- 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;52:861-867.
- Pelucchi C, Bosetti C, Negri E, Lipworth L, La Vecchia C. Olive oil and cancer risk: an update of epidemiological findings through 2010. *Curr Pharm Des* 2011;17:805-12.
- Pelucchi C, Negri E, Talamini R, Levi F, Giacosa A, Crispo A, Bidoli E, Montella M, Franceschi S, La Vecchia C. Metabolic syndrome is associated with colorectal cancer in men. *Eur J Cancer Prev* 2010;46:1866-72.
- PDQ® Cancer Information Summary. National Cancer Institute; Bethesda, Maryland. Colorectal cancer screening – Health professional. Date last modified: 09/03/2011. Accessed 12/19/2011.
- Pitsavos C, Panagiotakos DB, Kontogianni MD, Chrysohoou C, Chloptsios Y, Zampelas A, Trichopoulos A, Stefanadis C. The J-shape association of ethanol intake with total homocysteine concentrations: the ATTICA study. *Nutr Metab (Lond)* 2004;14:9.
- Pöschl G, Seitz HK. Alcohol and cancer. *Alcohol Alcohol* 2004;39:155-65.
- Psaltopoulou T, Naska A, Orfanos P, Trichopoulos D, Mountokalakis T, Trichopoulos A. Olive oil, the Mediterranean diet, and arterial blood pressure: the Greek European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Am J Clin Nutr* 2004;80:1012-8.
- Psaltopoulou T, Panagiotakos DB, Pitsavos C, Chrysochoou C, Detopoulou P, Skoumas J, Stefanadis C. Dietary antioxidant capacity is inversely associated with diabetes biomarkers: the ATTICA study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2011;21:561-7.
- Psaltopoulou T, Kostis RI, Haidopoulos D, Dimopoulos M, Panagiotakos DB. Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13,800 patients and 23,340 controls in 19 observational studies. *Lipids Health Dis* 2011 30;10:127.
- Purohit V, Khalsa J, Serrano J. Mechanisms of alcohol-associated cancers: introduction and summary of the symposium. *Alcohol* 2005;35:155-60.

- Radloff LS. The CES-D scale: A self-report depression scale for research in the general population. *Appl Psychol Measurem* 1997;1:385-401.
- Reedy J, Mitrou PN, Krebs-Smith SM, Wirfält E, Flood A, Kipnis V, Leitzmann M, Mouw T, Hollenbeck A, Schatzkin A, Subar AF. Index-based dietary patterns and risk of colorectal cancer, the NIH-AARP Diet and Health study. *Am J Epidemiol* 2008;168:38-48.
- Renis M, Calandra L, Scifo C, Tomasello B, Cardile V, Vanella L, Bei R, La Fauci L, Galvano F. Response of cell cycle/stress-related protein expression and DNA damage upon treatment of CaCo2 cells with anthocyanins. *Br J Nutr* 2007:1-9.
- Riboli E, Cornée J, Macquart-Moulin G, Kaas R, Casagrande C, Guyader M. Cancer and polyps of the colorectum and lifetime consumption of beer and other alcoholic beverages. *Am J Epidemiol*. 1991;15:157-66.
- Rohrmann S, Hermann S, Linseisen J. Heterocyclic aromatic amine intake increases colorectal adenoma risk: findings from a prospective European cohort study. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1418-24.
- Rohrmann S, Linseisen J, Becker N, Norat T, Sinha R, Skeie G, Lund E, Martínez C, Barricarte A, Mattisson I, Berglund G, Welch A, Davey G, Overvad K, Tjønneland A, Clavel-Chapelon F, Kesse E, Lotze G, Klipstein-Grobusch K, Vasilopoulou E, Polychronopoulos E, Pala V, Celentano E, Bueno-De-Mesquita HB, Peeters PH, Riboli E, Slimani N; European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Cooking of meat and fish in Europe- results from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Eur J Clin Nutr* 2002;56:1216-30.
- Samad AK, Taylor RS, Marshall T, Chapman MA. A meta-analysis of the association of physical activity with reduced risk of colorectal cancer. *Colorectal Dis* 2005;7:204-13.
- Samoli E, Lagiou A, Nikolopoulos E, Lagogiannis G, Barbouni A, Lefantzis D, Trichopoulos D, Brennan P, Lagiou P. Mediterranean diet and upper aerodigestive tract cancer: the Greek segment of the alcohol-related cancers and genetic susceptibility in Europe study. *Br J Nutr* 2010;104:1369-74.
- Schatzkin A, Mouw T, Park Y, Subar AF, Kipnis V, Hollenbeck A, Leitzmann MF, Thompson FE. Dietary fiber and whole-grain consumption in relation to colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health study. *Am J Clin Nutr* 2007;85:1353-60.
- Schernhammer ES, Ogino S, Fuchs CS. Folate and vitamin B6 intake and risk of colon cancer in relation to p53 mutational status. *Gastroenterology* 2008;135:770-80.

- Seymour JD, Calle EE, Flagg EW, Coates RJ, Ford ES, Thun MJ; American Cancer Society. Diet Quality Index as a predictor of short-term mortality in the American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Am J Epidemiol* 2003;157:980-8.
- Sierra-Johnson J, Urdén AL, Linestrand M, Rosell M, Sjogren P, Kolak M, De Faire U, Fisher RM, Hellénus ML. Eating meals irregularly: a novel environmental risk factor for the metabolic syndrome. *Obesity* 2008;16:1302-7.
- Simopoulos AP. The Mediterranean Diets: What is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. *J Nutr* 2001;131:3065s-73s.
- Slattery ML, Wolff RK, Herrick JS, Curtin K, Caan BJ, Samowitz W. Alcohol consumption and rectal tumor mutations and epigenetic changes. *Dis Colon Rectum* 2010;53:1182-1189.
- Sofi F, Cesari F, Abbate R, Gensini GF, Casini A. Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis. *BMJ* 2008;337:1344-1350.
- Spiro A, Baldwin C, Patterson A, Thomas J, Andreyev HJ. The views and practice of oncologists towards nutritional support in patients receiving chemotherapy. *Br J Cancer* 2006;95:431-4.
- Steenland K, Fletcher T, Savitz DA. Epidemiologic evidence on the health effects of perfluorooctanoic acid (PFOA). *Environ Health Perspect* 2010;118:1100-8.
- Stürmer T, Buring JE, Lee IM, Gaziano JM, Glynn RJ. Metabolic abnormalities and risk for colorectal cancer in the Physicians Health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:2391-7.
- Stürmer T, Glynn RJ, Lee IM, et al. Lifetime cigarette smoking and colorectal cancer incidence in the Physicians' Health Study I. *J Natl Cancer Inst* 2000;92:1178-81.
- Sugiyama K, Kuriyama S, Akhter M, Kakizaki M, Nakaya N, Ohmori-Matsuda K, Shimazu T, Nagai M, Sugawara Y, Hozawa A, Fukao A, Tsuji I. Coffee consumption and mortality due to all causes, cardiovascular disease, and cancer in Japanese women. *J Nutr* 2010;140:1007-13.
- Supreme Scientific Health Council, Ministry of Health and Welfare of Greece. Dietary guidelines for adults in Greece. *Archives of Hellenic Medicine* 1999;16:516-524.
- Takachi R, Inoue M, Shimazu T, Sasazuki S, Ishihara J, Sawada N, Yamaji T, Iwasaki M, Iso H, Tsubono Y, Tsugane S; Japan Public Health Center-based Prospective Study Group. Consumption of sodium and salted foods in relation to cancer and cardiovascular disease: the Japan Public center-based prospective study. *Am J Clin Nutr* 2010;91:456-64.
- Tavani A, Gallus S, Negri E, Franceschi S, Talamini R, La Vecchia C. Cigarette smoking and risk of cancers of the colon and the rectum: a case-control study from Italy. *Eur J Epidemiol* 1998;14:675-81.
- Trichopoulos D, Lagiou P. Dietary patterns and mortality. *Br J Nutr* 2001; 85:133-4.

- Trichopoulou A, Costacou T, Bamia C, Trichopoulos D. Adherence to the Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003;348:2599-2608.
- Trichopoulou A, Kouris-Blazos A, Wahlqvist ML. Diet and overall survival in elderly people. *BMJ* 1995;311:1457-60.
- Trichopoulou A, Lagiou P, Kuper H, Trichopoulos D. Cancer and Mediterranean dietary traditions. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000;9:869-73
- Tseng M, Sellers TA, Vierkant RA, Kushi LH, Vachon CM. Mediterranean diet and breast density in the Minnesota Breast Cancer Family study. *Nutr Cancer* 2008;60:703-9.
- Tyrovoulas S, Panagiotakos DB. The role of Mediterranean type of diet on the development of cancer and cardiovascular disease, in the elderly: a systematic review. *Maturitas* 2010;65:122-30.
- Tyrovoulas S, Polychronopoulos E, Tountas Y, Panagiotakos DB. Modelling nutritional services in relation to the health status of older individuals living on Mediterranean islands. *Rural Remote Health* 2011;11:1176.
- Tyrovoulas S, Polychronopoulos E. Lessons form studies in middle-aged and older adults living in Mediterranean islands; the role of dietary habits and nutrition servicec. *Cardiol Res Pract* 2010 Nov 1;2011:901651. doi:10.4061/2011/901651.
- U.S. Preventive Services Task Force. Screening for colorectal cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *AHRQ Publication 08-05124-EF-3, October 2008*. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD.
- Vardavas CI. Does adherence to the Mediterranean diet modify the impact of smoking on health? *Public Health* 2009;123:459-60.
- Vardavas CI, Flouris AD, Tsatsakis A, Kafatos AG, Saris WHM. Does adherence to the Mediterranean have a protective effect against active and passive smoking? *Public Health* 2011;125:121-8.
- Vassiliadou I, Costopoulou D, Ferderigou A, Leondiadis L .Levels of perfluorooctanesulfonate (PFOS) and pergluorooctanoate (PFOA) in blood samples from different groups of adults living in Greece. *Chemosphere* 2010;80:1199-1206.
- Velicer WF, Jackson DN. Component analysis versus common factor analysis: Some issues in selecting an appropriate procedure. *Multivariate Behavioral Research* 1990;25:1-28.
- Verla-Tebit E, Lilla C, Hoffmeister M, Brenner H, Chang-Claude J. Cigarette smoking and colorectal cancer risk in Germany: a population-based case-control study. *Int J Cancer* 2006;119:630-5.
- Waijers PM, Feskens EJ, Ocké MC. A critical review of predefined diet quality scores. *Br J Nutr* 2007;97:219-31.

- Walle T, Hsieh F, DeLegge MH, Oatis JE Jr, Walle UK. High absorption but very low bioavailability of oral resveratrol in humans. *Drug Metab Disp* 2004;32(12):1377-82.
- Wang LS, Stoner GD. Anthocyanins and their role in cancer prevention. *Cancer Lett* 2008;269:281-290.
- Willett WC. The Mediterranean diet: science and practice. *Public Health Nutr* 2006;9(1A):105-110.
- Williams MT, Hord NG. The role of dietary factors in cancer prevention: beyond fruits and vegetables. *Nutr Clin Pract* 2005;20:451-459.
- Wollin KY, Yan Y, Colditz GA, Lee IM. Physical activity and colon cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2009;100:611-6.
- Woolcott CG, King WD, Marrett LD. Coffee and tea consumption and cancers of the bladder, colon and rectum. *Eur J Cancer Prev* 2002;11:137-45.
- Woolcott CG, King WD, Marrett LD. Coffee and tea consumption and cancers of the bladder, colon and rectum. *Eur J Cancer Prev* 2002;11:137-45.
- World Cancer Research Fund/ American Institute for Cancer Research: Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Report. Washington DC: AICR, 2007.
- World Health Organization and International Agency for Research on Cancer. World Cancer Report. Lyon: IARC Press, 2003.
- World Health Organization. <http://www.who.int/topics/cancer/en/> (Assessed April 1, 2010)
- Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Stanczyk FZ, Pike MC. Dietary patterns and breast cancer risk in Asian American women. *Am J Clin Nutr* 2009;89:1145-54.
- Xue W, Warshawsky D. Metabolic activation of polycyclic and heterocyclic aromatics hydrocarbons and DNA damage: a review. *Toxicol Appl Pharmacol* 2005;206:73-93.
- Yannakoulia M, Melistas L, Solomou E, Yiannakouris N. Association of eating frequency with body fatness in pre- and postmenopausal women. *Obesity (Silver Spring)* 2007;15:100-6.
- Yukawa GS, Mune M, Otani H, Tone Y, Liang XM, Iwahashi H, Sakamoto W. Effects of coffee consumption on oxidative susceptibility of low-density lipoproteins and serum lipid levels in humans. *Biochemistry (Mosc)* 2004;69:70-4.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ

Δημοσιεύσεις και ανακοινώσεις που προέκυψαν από την παρούσα διατριβή

Δημοσιευμένες εργασίες

1. Kontou N., Psaltopoulou T., Panagiotakos DB, Dimopoulos MA, Linos A.. The Mediterranean diet in cancer prevention: a review. *J Med Food* 2011; 14(10):1065-78.
2. Kontou N, Panagiotakos DB, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Linos A, Paraskevas E. Discriminating ability of the MedDietScore in relation to gastrointestinal tract cancer: A sensitivity specificity analysis. *Agro Food Ind Hi Tech* 2011; 22(5).
3. Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Xinopoulos D, Linos A, Panagiotakos DB. Metabolic syndrome and colorectal cancer: the protective effect of the Mediterranean diet; a case-control study. *Angiology* 2012;63:390-6.
4. Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Xinopoulos D, Linos A, Panagiotakos DB. Alcohol consumption and colorectal cancer in a Mediterranean population: a case-control study. *Dis Colon Rectum* 2012;55:703-10.
5. Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Xinopoulos D, Linos A, Panagiotakos DB. The mediating effect of Mediterranean diet on the relation between smoking and colorectal cancer : a case-control study. *Eur J Public Health* 2012 Aug 20 (In press)
6. Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Xinopoulos D, Linos A, Panagiotakos DB. The role of number of meals, coffee intake, salt and type of cookware on colorectal cancer development, in the context of Mediterranean diet. *Public Health Nutr* 2012;8:1-8.
7. Κόντου Ν., Γεωργίου Γ., Παναγιωτάκος ΔΒ. Διατροφή και καρκίνος: ανασκόπηση επιδημιολογικών και κλινικών μελετών. *Βήμα του Ασκληπιού*, 2010;9(3).

Ανακοινώσεις σε διεθνή και ελληνικά συνέδρια:

1. Κόντου Ν. Γιαννοπούλου Α., Τσάκου Ε., Δημητρουλόπουλος Δ., Παρασκευάς Ε., Παναγιωτάκος Δ. *Μεσογειακή Διατροφή και καρκίνος πεπτικού σωλήνα: μελέτη ασθενών – μαρτύρων*. 15^ο Πανελλήνιο Ογκολογικό Συνέδριο, Αθήνα 2009
2. Κόντου Ν., Γιαννοπούλου Α., Τσάκου Ε., Δημητρουλόπουλος Δ., Παρασκευάς Ε., Παναγιωτάκος Δ. *Μεσογειακή Διατροφή και καρκίνος πεπτικού σωλήνα: μελέτη ασθενών – μαρτύρων. (Ο ρόλος της Μεσογειακής διατροφής και του δείκτη μάζας σώματος)*. 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Διαιτολογίας – Διατροφής. Αθήνα 2009
3. Κόντου Ν. Γιαννοπούλου Α., Τσάκου Ε., Νικολάου Μ., Κολοβέρου Ε., Σούπος Ν., Ψαλτοπούλου Θ., Δημόπουλος ΜΑ., Δ. Παναγιωτάκος. *Μεσογειακή Διατροφή και καρκίνος πεπτικού σωλήνα: μελέτη ασθενών – μαρτύρων. (Ο ρόλος της Μεσογειακής διατροφής και των παραγόντων κινδύνου και η σχέση αυτών με την κληρονομικότητα)*. 10^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Προληπτικής Ιατρικής, Αθήνα 2010
4. Κόντου Ν. Γιαννοπούλου Α., Κολοβέρου Ε., Νικολάου Μ., Γεωργίου Γ., Σούπος Ν., Δημητρουλόπουλος Δ., Ψαλτοπούλου Θ., Δημόπουλος ΜΑ., Παναγιωτάκος Δ. *Αποδομώντας τη Μεσογειακή Διατροφή στον καρκίνο του πεπτικού σωλήνα: μελέτη ασθενών – μαρτύρων*. 15^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Ογκολογίας. Αθήνα 2010.
5. Kontou N, Panagiotakos DB, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Xinopoulos D, Dimitroulopoulos D, Linos A, Paraskevas E, Dimopoulos MA. *Classification of the components of MedDietScore in relation to colorectal cancer prevalence*. ASCO, Chicago, USA 2011
6. Kontou N, Panagiotakos DB, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Xinopoulos D, Linos A, Paraskevas E, Dimopoulos MA. *Adherence to the Mediterranean diet in relation to the prevalence of colorectal cancer: results from a Greek case-control study*. Ann Oncology 22 Suppl 5, v134-v144. 13th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, Spain 2011.
7. Kontou N, Panagiotakos DB, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Xinopoulos D, Linos A, Paraskevas E, Dimopoulos MA. *Body weight, adherence to the Mediterranean diet in relation to prevalence of colorectal cancer: results from a Greek case-control study*. Ann Oncology 22 Suppl 5, v134-v144. 13th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, Spain 2011.
8. Kontou N, Panagiotakos DB, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Xinopoulos D, Linos A, Paraskevas E, Dimopoulos MA. *Socio-psycho-financial determinants, adherence to the Mediterranean diet and colorectal cancer: data from a Greek case-control study*. Ann Oncology

- 22 Suppl 5, v134-v144. 13th World Congress on Gastrointestinal Cancer, Barcelona, Spain 2011.
9. Kontou N, Xinopoulos D, Dimitroulopoulos D, Polychronopoulos E, Demiri M, Panopoulos C, Tryfonopoulos D, Kypraios D, Ardavanis A, Stavrinidis I, Paraskevas E, Panagiotakos DB. *Adherence to the Mediterranean diet and the modifying effect of gender to all known risk factors for colorectal cancer: data from a Greek case-control study.* Gut 60 Suppl 3. 19th European Gastroenterology Week 2011.
10. Κόντου Ν, Ψαλτοπούλου Θ, Πολυχρονόπουλος Ε, Σούπος Ν, Ξυνόπουλος Δ, Δημητρουλόπουλος Δ, Κυπραίος Δ, Πανόπουλος Χ, Πισταλματζιάν Ν, Δεμίρη Μ, Λινού Α, Παναγιωτάκος ΔΒ Μεταβολικό σύνδρομο, Μεσογειακή διατροφή και κολοορθικός καρκίνος: αποτελέσματα ελληνικής μελέτης ασθενών μαρτυρών. 4ο συμπόσιο ομάδων εργασίας. Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης. Αθήνα 2011.
11. Κόντου Ν, Ψαλτοπούλου Θ, Πολυχρονόπουλος Ε, Σούπος Ν, Ξυνόπουλος Δ, Δημητρουλόπουλος Δ, Μπασιούκας Σ, Αρδαβάνης Α, Ντόκου Α, Τρυφονόπουλος Δ, Λινού Α, Παναγιωτάκος ΔΒ. *Η επίδραση του μεταβολικού συνδρόμου στην προστατευτική σχέση της Μεσογειακής διατροφής με τον κολοορθικό καρκίνο: αποτελέσματα ελληνικής μελέτης ασθενών μαρτυρών.* 4ο συμπόσιο ομάδων εργασίας. Ελληνική Εταιρεία Αθηροσκλήρωσης. Αθήνα 2011.
12. Κόντου Ν, Ψαλτοπούλου Θ, Πολυχρονόπουλος Ε, Ξυνόπουλος Δ, Σούπος Ν, Δημητρουλόπουλος Δ, Παναγιωτάκος ΔΒ. *Η διαγνωστική ικανότητα του MedDietScore σε σχέση με το φύλο στον κολοορθικό καρκίνο: αποτελέσματα μελέτης ασθενών - μαρτύρων.* 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Διατροφής - Διαιτολογίας. Αθήνα 2011.
13. Κόντου Ν, Ψαλτοπούλου Θ, Πολυχρονόπουλος Ε, Ξυνόπουλος Δ, Σούπος Ν, Δημητρουλόπουλος Δ, Παναγιωτάκος ΔΒ. *Η επίδραση των διατροφικών συνηθειών στη σχέση της Μεσογειακής διατροφής με τον κολοορθικό καρκίνο: ο τροποποιημένος MedDietScore.* 11ο Πανελλήνιο Συνέδριο Διατροφής-Διαιτολογίας. Αθήνα 2011.
14. Κόντου Ν, Ψαλτοπούλου Θ, Πολυχρονόπουλος Ε, Σούπος Ν, Ξυνόπουλος Δ, Λινού Α, Παναγιωτάκος ΔΒ. *Σακχαρώδης διαβήτης, Δείκτης Μάζας Σώματος και επιδημιολογία καρκίνου παχέος εντέρου: Αποτελέσματα Ελληνικής Μελέτης Ασθενών - Μαρτύρων.* 2^ο Πανελλήνιο Συνέδριο του Ινστιτούτου Μελέτης, έρευνας και εκπαίδευσης για το Σακχαρώδη Διαβήτη και τα μεταβολικά νοσήματα. Αθήνα. 2012.
15. Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Xinopoulos D, Linos A, Dimopoulos MA, Panagiotakos DB. *Body mass index category or dietary habits are better*

- associated to colorectal cancer? Data from a Greek case-control study.* 14th World Congress on Gastrointestinal Cancer. Barcelona, Spain.2012
16. Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Xinopoulos D, Linos A, Panagiotakos DB. *Metabolic syndrome, alcohol intake and colorectal cancer. Data from a Greek case-control study.* 14th World Congress on Gastrointestinal Cancer. Barcelona, Spain. 2012.
17. Kontou N, Psaltopoulou T, Soupos N, Polychronopoulos E, Xinopoulos D, Linos A, Panagiotakos DB. *Metabolic syndrome and its components in relation to colorectal cancer in a Mediterranean population.* ESC 2012, Munich, Germany.
18. Kontou N, Psaltopoulou T, Xinopoulos D, Soupos N, Malahias A, Kypraios D, Polychronopoulos E, Linos A, Panagiotakos DB. *Smoking, adherence to the Mediterranean diet and colorectal cancer: results from a greek case-control study.* 20th United European Gastroenterology Week. 2012, Amsterdam, Netherlands.
19. Kontou N, Psaltopoulou T, Xinopoulos D, Sergentanis T, Sergentanis I, Panagiotakos DB. *Metabolic syndrome is associated with colorectal cancer: a case-control study.* IARC 2012, USA.