



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO GRAU DE
MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO INTEGRADO EM
MEDICINA**

DIOGO MANUEL CHORÃO CONSTANTINO

***IMPORTÂNCIA DA NUTRIÇÃO NA PREVENÇÃO E
TRATAMENTO DO CANCRO COLO-RECTAL***

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE NUTRIÇÃO CLÍNICA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSOR DOUTOR FERNANDO JOSÉ LOPES DOS SANTOS**

FEVEREIRO/2014

"Dis-moi ce que tu manges, je te dirai ce que tu es."

Anthelme Brillat-Savarin, 1826

Índice

<i>Resumo</i>	4
<i>Abstract</i>	6
<i>Lista de Abreviaturas</i>	8
<i>Introdução</i>	9
<i>Objetivo do Trabalho</i>	12
<i>Metodologia</i>	13
<i>Quimioprevenção e Fisiopatologia da Carcinogénese Colorectal</i>	14
<i>Alimentos e Padrões Alimentares</i>	17
<i>Dieta Mediterrânica</i>	27
<i>Fibra</i>	23
<i>Fontes de Proteína</i>	30
<i>Azeite</i>	33
<i>Álcool</i>	34
<i>Alimentação Ocidental</i>	35
<i>Micronutrientes</i>	40
<i>Cálcio e Vitamina D</i>	40
<i>Folato</i>	44
<i>Vitaminas</i>	52
<i>Obesidade</i>	54
<i>Conclusão</i>	60
<i>Bibliografia</i>	64

Resumo

O Cancro colorectal (CCR) apresenta-se como umas das principais causas de morte relacionadas com cancro, com incidência especialmente elevada em países desenvolvidos. De entre os factores de risco para esta doença, a alimentação em particular tem vindo a ser alvo de um número crescente de estudos, podendo a informação obtida ser utilizada no sentido de estabelecer princípios base para a aplicação preventiva. Neste artigo de revisão sumarizou-se a evidência científica existente acerca deste tema, com o objectivo de contribuir para uma melhor compreensão por parte de médicos e pacientes dos alimentos e padrões alimentares úteis na prevenção primária desta patologia. Cedeu-se especial atenção aos dados epidemiológicos que os suportam como tal, assim como aos mecanismos de quimioprevenção através dos quais actuam. Neste estudo abordou-se o padrão alimentar ‘Mediterrânico’, que revelou um elevado grau de evidência de efeito benéfico na prevenção do CCR, devido à acção conjunta dos seus componentes: alimentos ricos em fibra, fontes de proteína com baixo teor de gordura, azeite e consumo moderado de vinho tinto. O padrão alimentar ‘Occidental’, típico de países desenvolvidos, revelou ser responsável por aumentar o risco de desenvolvimento de CCR, condicionado principalmente pelo consumo elevado de alimentos ricos em gordura, carnes vermelhas, carnes processadas, hidratos de carbono refinados e consumo de álcool. Quanto a micronutrientes, a suplementação com cálcio e vitamina D revelou-se benéfica na diminuição do risco de CCR, apesar de os mecanismos através dos quais estes actuam não estarem inequivocamente comprovados. Em relação ao folato alimentar, este apresentou uma dualidade de acção no seu efeito no CCR, podendo causar um aumento ou uma diminuição do risco de CCR, dependendo de vários factores. As vitaminas

não apresentaram evidência conclusiva de um efeito benéfico no risco de CCR. A obesidade revelou-se como um factor responsável pelo aumento do risco de incidência de CCR.

Compreendendo a influência da alimentação na incidência do CCR, poderão ser implementadas estratégias com vista a diminuir a mortalidade associada a esta patologia através de prevenção primária, complementando as medidas de rastreio e terapêuticas existentes.

Palavras Chave: Quimioprevenção, Cancro Colo-rectal, Alimentação, Padrões dietéticos, Prevenção primária, Carcinogénese, Stress oxidativo, Inflamação.

Abstract

Colorectal cancer is one the leading causes of cancer-related death, with particularly high incidence in developed countries. Among the risk factors for this disease, nutrition has been the target of an increasing number of studies, which yielded information that may be useful for the establishment of preventive guidelines. This review summarizes the existing scientific evidence on this subject, with the aim of contributing to a better understanding by both physicians and patients of food and dietary patterns useful in the primary prevention of this disease. Special consideration was given to epidemiological data that supports them as such, as well as the mechanisms by which they act chemopreventively. This study addressed the ‘Mediterranean’ dietary pattern, which revealed evidence of a beneficial effect on the prevention of CRC, due to the joint action of its components: high-fiber foods, low-fat proteins, olive oil and moderate consumption of red wine. The ‘Western’ dietary pattern, typical of developed countries, was proven responsible for increasing the risk of developing CRC, mainly due to increased consumption of fat rich foods, red meat, processed meat, refined carbohydrates, and alcohol. As for micronutrients, supplementation with calcium and vitamin D was proven beneficial in reducing CRC risk, although the mechanisms through which they act are not unequivocally established. Regarding folate, its influence in developing CRC presented a duality, causing either an increase or a decrease of its risk, depending on several factors. Vitamins didn’t present conclusive evidence regarding their beneficial influence on CRC risk. Obesity was proven responsible for the increase in CRC risk.

Understanding the influence of diet on the incidence of CRC is of capital importance for developing primary prevention strategies to decrease mortality associated with this disease, complementing the existing procedures of screening and treatment.

Keywords: *Chemoprevention, Colorectal Cancer, Diet, Dietary Patterns, Primary Prevention, Carcinogenesis, Oxidative Stress, Inflammation.*

Lista de Abreviaturas

- ACF – Aberrant crypt foci
- AHC – Aminas heterociclicas
- APC – Adenomatous polyposis coli
- CCR – Cancro colo-rectal
- COX-1 – Ciclooxygenase 1
- COX-2 – Ciclooxygenase 2
- DM2 – Diabetes Mellitus tipo 2
- FFQ – Food Frequency Questionnaires
- ICQ – Índice cintura quadril
- IMC – Índice de massa corporal
- MCFA – Medium chain fatty acids – Ácidos gordos de cadeia média
- MTHFR – Metileno-tetra-hidrofolato reductase
- MUFA – Monounsaturated fatty acids – Ácidos gordos mono-insaturados
- NF- κ B – Factor nuclear kappa B
- PGE₂ – Prostaglandina E2
- PUFA – Polyunsaturated fatty acids – Ácidos gordos poli-insaturados
- SCFA – Short chain fatty acids – Ácidos gordos de cadeia curta

Introdução

O Cancro colorectal (CCR) apresenta-se como umas das principais causas de morte relacionadas com cancro no mundo desenvolvido.(1–3) A nível mundial, apresenta-se como a 3ª principal causa de morte por cancro em homens, e a 2ª em mulheres.(4) Em Portugal, a incidência é de 37 por cada 100.000 habitantes, com uma taxa de mortalidade de 31 por 100.000 habitantes anualmente.(5) Nos Estados Unidos da América apresenta-se como a 2ª causa principal de morte entre homens e mulheres, e tendo em conta as taxas de incidência actuais, estima-se que 5%-6% da população desenvolva CCR ao longo da sua vida.(1)

Os factores de risco associados a esta patologia são vários, nomeadamente a idade, raça, sexo, história familiar, doença inflamatória intestinal – doença de Crohn e colite ulcerosa –, para além de factores modificáveis do estilo de vida, nomeadamente padrões alimentares ricos em procarcinogénicos, principalmente nos países desenvolvidos.(1,2) Particularmente, um estudo revelou que nos EUA, entre 2007 e 2008, 81% dos adultos apresentavam pelo menos um factor de risco modificável para o CCR.(6) Antes de 1900 o CCR era relativamente raro, no entanto a sua incidência sofreu um aumento considerável ao longo do último século, a par do desenvolvimento sócio-económico destes países. Historicamente, um grande número de estudos epidemiológicos abordou a incidência do CCR em populações migratórias de países em desenvolvimento para países desenvolvidos, demonstrando um aumento da taxa de incidência nestas populações, relativamente à incidência nas populações residentes nos países de origem.(1,7) A evolução da incidência do CCR em populações afro-americanas tem-se tornado numa citação clássica na literatura referente a este tema.(7) Também os países em desenvolvimento apresentam taxas de incidência de CCR cada vez maiores, à medida que adoptam um estilo de vida semelhante ao dos países desenvolvidos.(1) Presume-se então que

estas variações geográficas na incidência estejam predominantemente relacionadas com factores ambientais, e menos com factores genéticos.(3) Estes estudos demonstram conjuntamente a importância dos factores ambientais na carcinogénese colorectal, uma correlação que pode ser estudada aprofundadamente no sentido de estabelecer princípios base para a aplicação preventiva. Alguns estudos afirmam mesmo que 75% dos carcinomas colorectais podem ser prevenidos através da modificação da alimentação.(8,9) Esta patologia apresenta várias características que a tornam ideal para uma abordagem preventiva: é uma doença prevalente na população, associada a uma considerável morbidade e mortalidade, com uma história natural de transição de lesão precursora para lesão maligna com uma evolução de cerca de 10 a 15 anos, evidenciando uma adequada janela de oportunidade para a aplicação de medidas preventivas. Para além disso, apesar da existência actual de um alto grau de conhecimento acerca dos mecanismos envolvidos na carcinogénese, as terapêuticas actuais como cirurgia, quimioterapia e radioterapia apresentam uma utilidade limitada em tumores avançados.(2) Como agravante, a compliance da população com métodos de rastreio é reduzida, o que representa uma importante barreira na detecção e tratamento adequado desta patologia. De facto, a maioria da população com risco médio de CCR nunca foi rastreada,(10) e estudos sugerem que o rastreio em combinação com alterações do estilo de vida podem resultar numa redução do risco de CCR superior ao rastreio individualmente.(6)

Considerando os dados expostos, pretende-se neste artigo de revisão abordar os vários aspectos modificáveis da alimentação que apresentam evidência de utilidade na prevenção primária do CCR. Assim, pretende-se incidir sobre padrões alimentares gerais, os quais permitem maior facilidade na formulação de recomendações para a prevenção primária. Actualmente a evidência indica um efeito protector de determinados padrões alimentares envolvendo alto consumo de fruta, vegetais, hidratos de carbono integrais, peixe, aves e

produtos lácteos com baixo teor de gordura – padrão comumente referido como ‘Prudent’, ‘Healthy’, entre outros termos, apresentando proximidade com o padrão alimentar Mediterrânico –, e um efeito agressor de padrões contendo alto consumo de carnes vermelhas e processadas, hidratos de carbono refinados, doces e alimentos ricos em gordura – alimentação referida como ‘Western’.(9,11) Estes padrões são melhores preditores da incidência de patologia dado que englobam toda a complexidade da composição dos alimentos e interacção entre os seus nutrientes, reflectindo de forma realista comportamentos alimentares utilizados frequentemente na população. A evidência actual corrobora a maior relevância da implementação de padrões alimentares saudáveis na diminuição do risco de CCR, em comparação com o efeito individual de um determinado alimento ou nutriente: enquanto que num estudo foi observada uma diminuição de 51% no risco de CCR com a implementação de uma alimentação saudável – peixe, vegetais, fruta e hidratos de carbono integrais –, uma outra meta-análise verificou que o aumento do consumo de apenas fruta e vegetais diminuiu isoladamente o risco de CCR distal.(11) Não obstante, não se pretende descurar o papel de suplementos como cálcio e vitamina D, folato, e ainda outros factores de estilo de vida intimamente relacionados com a alimentação, como a obesidade, resistência à insulina e Diabetes Mellitus tipo 2.

Objectivo do Trabalho

Este trabalho pretende sumarizar e descrever os dados relevantes mais recentes acerca da relação entre a alimentação, prevenção e tratamento do cancro colorectal. Através da adição deste artigo de revisão à literatura actual, procura-se contribuir para uma melhor compreensão por parte de médicos e pacientes dos alimentos e padrões alimentares úteis na prevenção primária desta patologia, com especial atenção aos dados epidemiológicos que os suportam e aos mecanismos através dos quais actuam. Em última instância, o objectivo será aumentar a compliance da população em geral aos padrões alimentares e alimentos confirmados como benéficos no âmbito deste tema, idealmente reduzindo a incidência e mortalidade associadas ao CCR.

Metodologia

Na realização deste trabalho, foram abordados artigos obtidos através de uma pesquisa exaustiva da literatura mais recente, entre 2003 e 2013, na base de dados *Medline* com o interface de pesquisa *PubMed*. Utilizaram-se as seguintes palavras-chave: *nutrition, colorectal cancer, primary prevention, diet, chemoprevention*. Restringiu-se a pesquisa a artigos realizados em língua portuguesa ou inglesa.

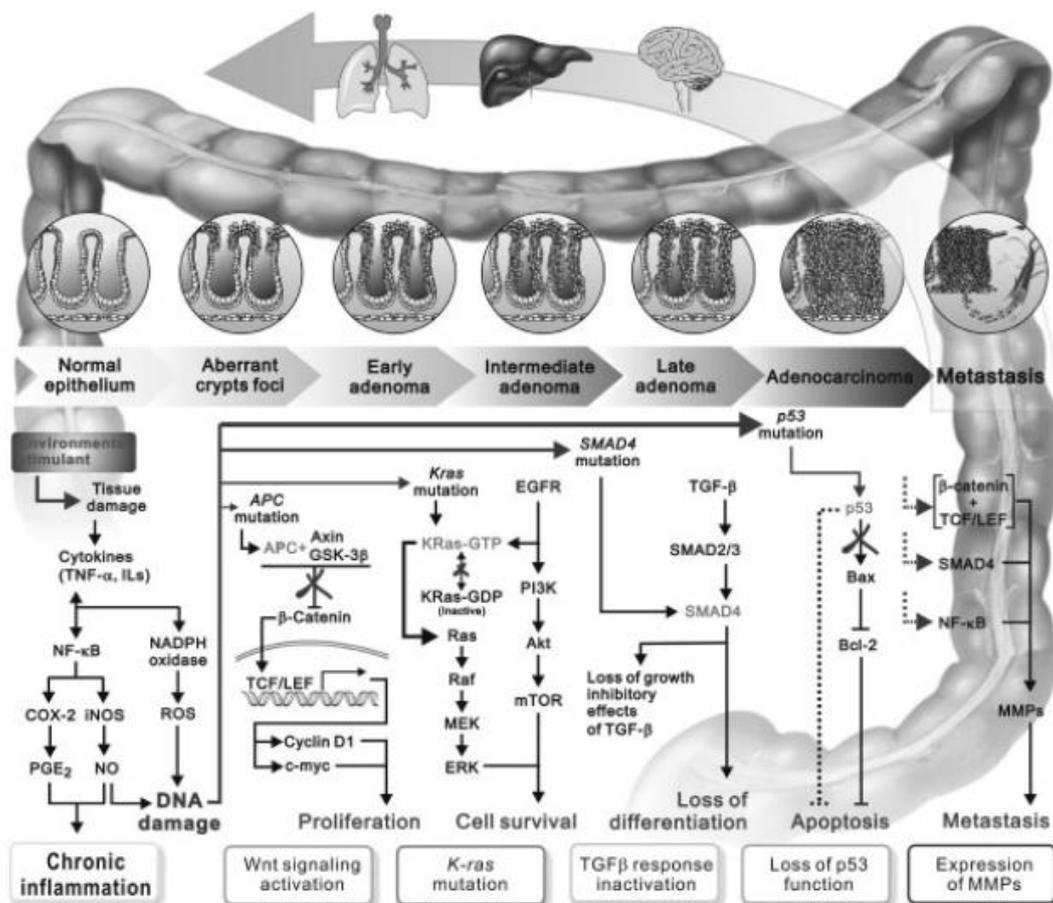
Para além disso, procedeu-se à consulta dos livros de texto *Goldman's Cecil Medicine. 24th Edition* e *ABC of Nutrition. 4th edition*.

Quimioprevenção e Fisiopatologia da Carcinogénese Colorectal

Quimioprevenção, no caso específico do adenocarcinoma colorectal, é definida como o uso precoce de compostos nutricionais naturais ou substâncias sintéticas com capacidade de prevenir, atrasar, ou mesmo reverter o processo de desenvolvimento de adenomas, ou de progressão de adenoma para carcinoma.(2,8) A maioria dos alimentos com características quimiopreventivas actuam ao nível molecular, em processos associados à modulação de cascatas de sinalização, regulação da expressão de genes envolvidos na proliferação, diferenciação e apoptose celular, bloqueio de mutações genéticas com potencial carcinogénico, e à supressão de inflamação crónica, metastização e angiogénese.(2,8) O objectivo final da quimioprevenção no CCR é a diminuição da sua incidência. No sentido de aferir a aplicabilidade desta acção quimiopreventiva é necessário compreender a fisiopatologia por detrás do aparecimento de adenomas e da sua progressão para carcinoma colorectal.

Um pólip adenomatoso, ou adenoma, é uma lesão proliferativa com potencial maligno, considerando-se como a lesão precursora do adenocarcinoma colorectal na sequência adenoma-carcinoma.(2) O desenvolvimento de adenomas associa-se a uma acumulação de alterações genéticas que provocam um desequilíbrio entre a proliferação epitelial e a apoptose dessas células.(3) Ao longo do tempo ocorre uma alteração da arquitectura da mucosa e do genótipo celular, com progressão histológica desde a formação de aberrant crypt foci até ao estabelecimento de adenocarcinoma e posterior metastização, passando pela ocorrência de displasia e formação de adenomas.(2,3) O início desta sequência é usualmente desencadeado por um processo inflamatório crónico – provocado por infecção, exposição a carcinogénicos ou agressão ambiental –, que cursa com o recrutamento de células inflamatórias que libertam

citocinas, quimiocinas e espécies reactivas de oxigénio.(2) Várias moléculas como COX-2 (ciclooxigenase 2), NF-κB (factor nuclear kappa B) e PGE₂ (Prostaglandina E2) estão envolvidas na perpetuação deste ambiente inflamatório, pelo que são possíveis alvos na quimioprevenção do CCR.(2) A geração de um ambiente de stress oxidativo afecta de forma importante várias etapas da sequência de carcinogénese adenoma-carcinoma, devido à sua capacidade de indução de instabilidade cromossómica e de dano do DNA, RNA, lípidos e proteínas envolvidos na proliferação e transformação maligna.(2) Acredita-se assim que a inibição deste processo inflamatório seja um dos mecanismos base da quimioprevenção. Consequentemente ocorrem mutações sucessivas em oncogenes e genes supressores tumorais, que determinam alterações na proliferação, diferenciação, apoptose, angiogénese e metastização tumoral.(2) Inicialmente, mutações no gene APC (adenomatous polyposis coli), responsável pela regulação do crescimento e apoptose celular, resultam no aparecimento de ACF (aberrant crypt foci), displasia das criptas cólicas e formação de adenomas.(3) Posteriormente ocorre acumulação de mutações nos genes K-ras – envolvido na transdução de sinais mitogénicos através de membranas celulares –, p53 – regulador do ciclo celular –, Smad4 e MMR – envolvido na reparação do DNA –, com repercussões em diversas vias da regulação celular, concomitantemente com alterações morfológicas da mucosa colónica, culminando no estabelecimento de adenocarcinoma colorectal.(2,3,8)



Mecanismos e processos moleculares que caracterizam a transição desde epitélio cólico normal até CCR – Pan M-H *et al.* **Molecular mechanisms for chemoprevention of colorectal cancer by natural compounds.** 2011

Conhecer a sequência adenoma-carcinoma e os mecanismos celulares inerentes à sua ocorrência permite explorar e analisar criticamente as estratégias sugeridas actualmente para a quimioprevenção do CCR com base na modificação dos hábitos nutricionais.

Alimentos e Padrões Alimentares

Um padrão alimentar é definido como uma combinação de componentes da alimentação (alimentos específicos, grupos alimentares e nutrientes) com o propósito de sumarizar o total dos elementos da alimentação ou os aspectos chave da mesma, num determinado indivíduo ou população.(9) Nos últimos anos a associação entre determinados padrões alimentares e o risco de CCR tem vindo a ser reforçada pelos resultados de vários estudos.(9,12) Apesar de a maioria dos estudos se basear apenas em dados referentes a um determinado grupo alimentar, micro ou macronutriente, a análise dos efeitos de um padrão alimentar como um todo é relevante para a compreensão e aplicabilidade da alimentação como uma medida preventiva primária do CCR. Numa meta-análise por Randi *et al*, 2010, foi sumarizada a informação relativa a vários estudos acerca da relação entre risco de CCR e adopção de determinados padrões alimentares. Apesar de diferenças entre as definições de cada padrão alimentar nos vários estudos, um risco aumentado de CCR foi associado a padrões alimentares cujos principais componentes eram o alto consumo de carnes vermelhas ou processadas, hidratos de carbono refinados, doces, e baixo consumo de vegetais e fruta, padrão designado em vários estudos como ‘Western Diet’ – alimentação do tipo ‘Ocidental’. Por outro lado, foi associado um risco reduzido de CCR a alimentações com alto consumo de fruta e vegetais, peixe, carne de aves, hidratos de carbono integrais, lacticíneos com baixo teor de gordura e azeite. Padrões alimentares com a maioria destas características, mas com ligeiras diferenças entre si, foram nomeadas como ‘Prudent’, ‘Healthy’, ‘Mediterranean’, entre outros.(9)

Neste estudo abordam-se os padrões alimentares ‘Mediterranean’ e ‘Western’, apesar de se reconhecerem as suas limitações associadas à fraca reprodutibilidade das suas análises, devido às possíveis diferenças nas suas definições por diferentes investigadores. Contudo, o

estudo do padrão alimentar é vantajoso na medida em que permite a análise da complexidade da exposição aos alimentos, considerando a interacção inter-nutrientes, e reflecte ainda comportamentos nutricionais realistas na população, já que os alimentos não são consumidos isoladamente, mas sim como parte integrante de uma alimentação mais ou menos variada. De relevo ainda lembrar as limitações inerentes à generalidade dos métodos de recolha de informação epidemiológica em nutrição, já que esta provém principalmente de FFQ (Food Frequency Questionnaires), sujeitos a estimativas imprecisas dos hábitos alimentares do indivíduo por parte do mesmo.

Dieta Mediterrânica

A evidência actual aponta no sentido de que a dieta Mediterrânica apresenta benefícios para a saúde em vários domínios, particularmente na diminuição do risco de incidência de CCR.(11–14) Este padrão alimentar baseia-se principalmente na alimentação prevalente na região Mediterrânica da Europa até à década de 60, descrita pela primeira vez por Ancel Keys, que observou uma incidência baixa de doença coronária em países como Grécia e Itália.(12) Os componentes principais identificam-se como azeite, peixe, hidratos de carbono integrais, leguminosas, fruta e frutos secos, vegetais, a maioria associados individualmente também a uma diminuição do risco de CCR.(11–14) Apesar destes traços gerais, existem vários scores utilizados para recolher informação acerca da adesão a uma dieta Mediterrânica por parte de indivíduos envolvidos em estudos. Dessa forma, a interpretação da adesão à dieta Mediterrânica varia entre investigadores, pelo que os resultados de cada estudo podem variar consoante o score considerado. O ‘Modified-MedDietScore’, utilizado por Kontou *et al*, 2012,

é uma versão alargada do MedDietScore proposto por Panagiotakos *et al*, 2007. Esta versão modificada recolhe informação acerca de 15 variáveis, incluindo o consumo de 9 grupos alimentares – hidratos de carbono integrais (pão, massa e arroz integrais), batata, fruta, vegetais, leguminosas, peixe, carnes vermelhas, carne de aves, produtos lácteos ricos em gordura –, e 5 componentes comportamentais relativos à nutrição – número de cafés diários, número de refeições diárias, utilização de equipamento de cozinha não aderente, adição de sal de mesa, e consumo de álcool.(13) Um score numérico de 0 a 5 é atribuído a cada variável, consoante a sua frequência semanal, tendo o score final uma pontuação teórica entre 0 e 75, tanto mais alto quanto maior a semelhança com a dieta Mediterrânica, segundo a tabela apresentada.(13)

How often do you consume	Frequency of consumption (servings/week or otherwise stated)					
Nonrefined cereals (whole grain, pasta, rice, etc)	Never	1-6	7-12	13-18	19-31	>32
	0	1	2	3	4	5
Potatoes	Never	<1	1-2	3	4	>4
	0	1	2	3	5	4
Fruits	Never	1-4	5-8	9-15	16-21	>22
	0	1	2	3	4	5
Vegetables	Never	1-6	7-12	13-20	21-32	>33
	0	1	2	3	4	5
Legumes	Never	<1	1-2	3-4	5-6	>6
	0	1	2	3	4	5
Fish	Never	<1	1-2	3-4	5-6	>6
	0	1	2	3	4	5
Red meat and products	≤1	2-3	4-5	6-7	8-10	>10
	5	4	3	2	1	0
Poultry	≤3	4-5	5-6	7-8	9-10	>10
	5	4	3	2	1	0
Full-fat dairy products (cheese, yoghurt, and milk)	≤10	11-15	16-20	21-28	29-30	>30
	5	4	3	2	1	0
Use of olive oil in cooking (times/week)	Never	Rare	<1	1-3	3-5	Daily
	0	1	2	3	4	5
Alcoholic beverages (mL/d)	<300	300	400	500	600	>700 or 0
	5	4	3	2	1	0
Number of meals per day	1	2	3	4	5	>5
	0	1	2	3	4	5
Coffee intake (cups/d)	0	1	2-3		4-5	>5
	0	4	5		3	2
Use of nonstick cookware	Never	Sometimes	< half of the times	Half of the times	>half of the times	Every time
	5	4	3	2	1	0
Use of table salt after cooking	Never	Sometimes	< half of the times	Half of the times	>half of the times	Every time
	5	4	3	2	1	0

O 'Modified MedDietScore', com uma pontuação entre 0-75 - Kontou N *et al*, **Metabolic Syndrome and Colorectal Cancer The Protective Role of Mediterranean Diet—A Case–Control Study 2012**

Um outro score, o Greek Mediterranean Index, baseia-se no consumo de 9 itens – vegetais, leguminosas, fruta e frutos secos, productos lácteos, cereais, carne e derivados, peixe, álcool, e relação entre gorduras monoinsaturadas e gorduras saturadas. O consumo abaixo da mediana de produtos lácteos, carne e derivados corresponde à atribuição de 1 ponto para cada uma destas variáveis, sendo que para as restantes a atribuição de 1 ponto corresponde ao seu consumo acima da mediana. O score final tem um valor teórico entre 0 e 9, tanto mais alto quanto maior a correspondência com uma dieta Mediterrânica.(12) O Italian Mediterranean Index Score, utilizado por Agnoli *et al*, 2012, adaptado do Greek Mediterranean Index, avalia o consumo de 11 itens: alto consumo de massa, vegetais, fruta, leguminosas, azeite e peixe; e o baixo consumo de 5 itens: refrigerantes, manteiga, carnes vermelhas, batatas e álcool.(12) Apesar das diferenças entre os vários scores, podemos considerar a dieta Mediterrânica como uma em que, segundo os seus traços gerais, há alterações no consumo de ácidos gordos poli-insaturados (PUFA) com um menor consumo de ácidos gordos ω -6 em relação a ácidos gordos ω -3 e ω -9, menor consumo de PUFA no geral, menor consumo de carnes vermelhas, e um consumo aumentado de alimentos de origem vegetal e de ácidos gordos monoinsaturados (MUFAs), em relação à alimentação ‘Western’.(11) O aumento da relação ω -3 : ω -6 advém do maior consumo de peixe, óleo de peixe e azeite, o que aumenta a ingestão de ácidos gordos ω -3, e do menor consumo de carne, diminuindo a ingestão de ω -6.(15,16)

A relação entre o risco de desenvolvimento de CCR e a adopção de uma alimentação Mediterrânica tem vindo a ser abordada em vários estudos, tendo sido demonstrado em várias ocasiões o carácter protector deste padrão alimentar, principalmente quando comparado com uma alimentação ‘tipo Ocidental’. Na Grécia, país com uma população altamente consumidora de uma dieta Mediterrânica, as taxas de incidência de CCR são baixas, com

incidência de 5-8/100.000 habitantes em 1955. Estes números sofreram alterações até ao ano 2000, com uma taxa de incidência de 10/100.000 habitantes nesse ano, possivelmente relacionados com um desvio dos padrões de alimentação tradicionais, associado ao desenvolvimento económico do país.(11) A taxa de incidência de CCR é também superior em emigrantes gregos, o que se correlaciona com uma adopção da alimentação do país destino, um dado que vem reforçar a hipótese da existência de um efeito protector por parte da dieta Mediterrânica.(11) Também a adesão à dieta Mediterrânica em cerca de 45.000 indivíduos italianos, avaliada pelo Italian Mediterranean Index, demonstrou uma correlação inversa entre a adopção desta alimentação e o risco de CCR.(12) Os indivíduos foram seguidos durante 11 anos em média, tendo-se registado um efeito protector da dieta Mediterrânica para cancro colorectal em qualquer localização, excepto no cancro do colón proximal. Esta correlação apresentava-se mais forte em mulheres. O mesmo estudo avaliou ainda a adesão a este tipo de alimentação através do Greek Mediterranean score, com resultados semelhantes, com a excepção de não ter sido evidente, neste caso, uma correlação entre a dieta Mediterrânica e a incidência de CCR em mulheres.(12) Um outro estudo avaliou o efeito protector da dieta Mediterrânica face ao CCR na presença ou ausência de Síndrome Metabólica, patologia que aumenta o risco do desenvolvimento de CCR. A adesão à dieta Mediterrânica demonstrou um efeito protector mesmo nos indivíduos com este factor de risco, observando-se uma diminuição de 16% e de 11% do risco de CCR em indivíduos com e sem Síndrome Metabólico, respectivamente, por cada aumento de 1 ponto no modified-MedDietScore.(13) Numa outra análise foram abordados, para além da dieta Mediterrânica, outros 2 padrões alimentares: 'USDA Food Guide' e 'Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH) Eating Plan', recomendados pelo 'U.S. Department of Health and Human Services and U.S. Department of Agriculture' na sua publicação 'Dietary guidelines for Americans, 2005'.(14)

Estes padrões foram recomendados com o intuito de promover benefícios de saúde, particularmente a diminuição do risco de doenças crónicas, nomeadamente cancro. A sua adopção dá ênfase ao consumo de fruta, vegetais, hidratos de carbono integrais, produtos lácteos e carne com baixo conteúdo de gorduras saturadas ou trans, partilhando assim algumas características chave com a dieta Mediterrânica. Nesse estudo observou-se um efeito de diminuição do risco de CCR associado aos 3 padrões alimentares, independentemente do IMC do indivíduo.(14)

Para além da evidência relativa à capacidade preventiva da dieta Mediterrânica como uma mistura complexa de componentes protectores, também vários estudos têm observado efeito protector de alguns alimentos considerados isoladamente, como fruta, vegetais, peixe e hidratos de carbono integrais, com carne vermelha ou processada e hidratos de carbono refinados a provocarem um aumento do risco.(11,16) No entanto, geralmente a relação encontrada entre o consumo de alimentos específicos e a incidência de CCR é mais fraca do que aquela associada à dieta Mediterrânica quando esta é considerada como uma variável de exposição nutricional única, através de um score, sugerindo que esta possa ter um papel de superior importância na prevenção primária do CCR.(11,12) Apesar disso, de forma a alcançar um modelo de quimioprevenção nutritiva credível é mandatório explorar os mecanismos de acção de cada nutriente em particular.

Os mecanismos biológicos através dos quais a dieta Mediterrânica intervém na protecção relativamente ao CCR são variados, dada a sua riqueza em alimentos associados a efeitos quimiopreventivos contra este carcinoma.

Fibra

A dieta Mediterrânica contém fruta, vegetais, leguminosas e hidratos de carbono integrais em altas proporções, alimentos com altos níveis de fibra, estando esta associada a diminuição do risco de CCR.(7,12,17,18) Fibra dietética é a parte indigestível de alimentos de origem vegetal, estando presente nos alimentos em duas formas diferentes, podendo ser classificadas consoante a sua solubilidade em água.(18,19) A fibra insolúvel permanece inalterada durante a digestão. É responsável por aumentar o volume fecal e estimular o trânsito intestinal, reduzindo assim a exposição do epitélio a carcinogéneos intraluminais. Pode ser encontrada principalmente em fruta com casca ou sementes comestíveis, vegetais, produtos integrais, cereais, farelo e leguminosas. Fibra solúvel pode ser encontrada em certas frutas – maçãs, laranjas, uvas –, vegetais – brócolos e cenouras –, leguminosas como lentilhas e ervilhas, e ainda cevada e aveia. Esta fibra sofre um processo metabólico por fermentação, resultando na produção de ácidos gordos de cadeia curta (short chain fatty acids - SCFA), como o butirato, que se pensa que possa ter acção anti-carcinogénica. (18,19)

Suspeitou-se inicialmente desta propriedade da fibra através da observação de uma incidência muito baixa de CCR em populações africanas com um consumo elevado de fibra,(17) o que motivou o estudo desta relação nas últimas décadas. Têm sido realizados inúmeros estudos nesta área – caso-controlo, coorte prospectivos, intervencionais – no entanto com alguns resultados contraditórios: enquanto que, na sua generalidade, estudos caso-controlo demonstram uma associação entre alto consumo de fibra, principalmente através de vegetais e frutas, e diminuição do risco de CCR, a maioria dos estudos coorte prospectivos não consolidaram a existência desta correlação. Por um lado, uma meta-análise colhida de 6 estudos caso-controlo demonstrou uma redução de 40/50% do risco de CCR em indivíduos

com alto consumo de fibra.(1) Numa revisão por Shankar e Lanza, foram avaliados 40 estudos que abordavam esta relação fibra – CCR. Desses estudos, 32 demonstraram uma relação inversa entre um alto consumo de fibra e a incidência do tumor.(7) Um estudo epidemiológico observacional que avaliou cerca de 500.000 adultos de 22 centros urbanos europeus relacionou um aumento do consumo de fibra com uma redução de 25% do risco de CCR.(7) Duas meta-análises reuniram no total 33 estudos caso-controlo que demonstraram a relação positiva entre uma alimentação rica em fibra e a diminuição do risco de CCR. Por outro lado, os dados recolhidos de vários estudos prospectivos revelaram que uma alimentação rica em fibras (aferida através de um FFQ) não conferia efeito protector face ao CCR.(1) O estudo prospectivo norte-americano Nurses Health Study, desenvolvido ao longo de um período de 20 anos, aferiu o consumo de fibra através de FFQ semi-quantitativos. O risco relativo de CCR ou adenomas não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os vários níveis de consumo de fibra, entre os 9.8 e os 24.9 g/dia. Apesar de se ter verificado uma ligeira diminuição do risco com o consumo de fibra presente na fruta, o consumo de fibra vegetal foi associada surpreendentemente a um aumento do risco de CCR.(7) Nos EUA, um outro estudo coorte prospectivo com cerca de 16.500 homens não observou qualquer relação significativa entre a ingestão de fibra vegetal ou cereal e o desenvolvimento de adenomas, no entanto observou um efeito protector da fibra presente na fruta.(7) O Iowa Women's Health Study também não associou o consumo de fibra a diminuição do risco de CCR.(7)

Esta inconsistência entre estudos caso-controlo e estudos coorte prospectivos não apresenta um motivo claro, mas existe a hipótese que a relaciona com o viés inerente aos primeiros estudos, já que nesses a informação acerca da alimentação é recolhida após o diagnóstico, altura em que os doentes estão mais susceptíveis a recordar hábitos alimentares

que não consideram saudáveis.(1,7) Por outro lado, os estudos prospectivos podem não confirmar as propriedades protectoras do consumo de fibra devido à imprecisão da aferição do consumo alimentar dos participantes, curto período de follow-up e número reduzido de participantes.(7) Existe ainda discrepância entre estudos realizados nos EUA e os realizados na Europa, que pode ser explicada pela não consideração nestes estudos de outros nutrientes da alimentação, como o folato. Nos EUA há um elevado consumo de multi-vitamínicos ricos em folato e de alimentos fortificados com folato, o que pode atenuar o risco de CCR nesta população. Na Europa as principais fontes de folato são alimentos ricos em fibra como frutas e vegetais, o que torna o seu consumo um factor preponderante na diminuição do risco de CCR.(1) Quanto a estudos intervencionais, estes apresentam resultados contraditórios quanto à ligação entre o elevado consumo de fibras e a diminuição do risco de desenvolvimento de CCR em indivíduos com história de adenoma do colón. A sequência adenoma-carcinoma é a base conceptual de um grande número destes estudos. Após polipectomia, os doentes apresentam em média um risco de 50% de desenvolver novos pólipos durante um período de 3 anos. Vários estudos têm demonstrado que um alto consumo de fibra nestas populações de alto risco não reduz a recorrência de pólipos adenomatosos.(7) Uma meta-análise de 5 estudos clínicos randomizados controlados avaliou a recorrência de pólipos adenomatosos em indivíduos submetidos à remoção dos mesmos. Os indivíduos foram intervencionados com implementação de um alto consumo de farelo de trigo ou alimentos integrais ricos em fibra. Não se registou, no entanto, nenhuma diferença entre o grupo intervencionado e o grupo de controlo no risco de recorrência de pólipos adenomatosos, num período de follow-up de 2 a 4 anos.(19) No entanto, a história natural do CCR é um processo de longa duração, pelo que a intervenção com fibra durante um período superior e o alargamento do período de follow-up poderia alterar estes resultados.

Apesar da validade destes estudos clínicos randomizados controlados ser discutível devido a um volume insuficiente de consumo de fibras por parte dos intervenientes, a compliance dos mesmos revelou-se baixa aquando do aumento adicional da dose. Estes resultados sugerem que, independentemente dos possíveis efeitos benéficos das fibras, o seu consumo isolado a longo prazo em doses adequadas para este efeito dificilmente poderá ser posto em prática.(20) Num estudo conduzido por Boutron *et al.* foi sugerido que o aumento para o dobro da quantidade diária de fibra consumida seria suficiente para reduzir o risco de CCR em 40% em indivíduos com consumos diários baixos de fibra.(19) De facto, os consumos de fibra na população são geralmente baixos, estando recomendado o consumo diário de 21g pelo Food and Nutrition Board do Institute of Medicine.(19) A recomendação de fibra como agente quimiopreventivo também se limita ao seu uso em doses altas: um outro estudo em mulheres idosas não encontrou relação entre consumo de fibra e risco de CCR, no entanto nesse estudo os indivíduos nos percentis superiores de consumo de fibra apresentavam um valor diário de apenas 18.2g, valor este inferior à recomendação.(19) Num estudo desenvolvido por Howe *et al.*, estes autores concluíram que o risco de CCR poderia ser reduzido em 31% com uma ingestão de 25g de fibra por dia.(7)

Num outro estudo, Galloway *et al.* demonstraram que o risco de desenvolver CCR em ratos depende do tipo de alimentação implementada, variando entre 3,6% com uma alimentação pobre em gordura e rica em fibra, até 64% com uma alimentação pobre em fibra e rica em gordura.(7) Apesar das limitações, estes estudos em modelos animais são importantes no sentido de investigar a influência de factores alimentares na carcinogénese cólica, mas os resultados experimentais não podem ser directamente extrapolados para humanos. Para além da alimentação e o trato gastrointestinal serem diferentes entre ratos e

humanos, os carcinogéneos utilizados para provocar a neoplasia em ratos são distintos daqueles que a provocam em humanos.(7)

A fibra proveniente de diferentes alimentos pode ter influências diferentes no risco de CCR. Terry *et al.*, num seu estudo, examinaram o consumo de fruta, vegetais e cereais e o risco de CCR em mulheres suecas, conhecidas pelo seu baixo consumo de fruta e vegetais e o seu alto consumo de cereais. Alto consumo de fruta foi associado a uma redução de 32% do risco de CCR, enquanto que o alto consumo de fibra cereal não diminuiu o risco de CCR.(19) Um estudo de Levi *et al*, que confirmou uma relação inversa entre o consumo total de fibra e o risco de CCR, observou mesmo que a fibra vegetal apresentava uma acção quimiopreventiva mais forte, comparativamente com a fibra presente na fruta ou cereais.(19) Contraditoriamente, um estudo de grandes dimensões realizado numa população europeia – EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) – observou também uma acção anti-carcinogénica por parte da fibra proveniente da alimentação, sem no entanto registar uma predominância na relevância de algum tipo de fibra em particular.(19)

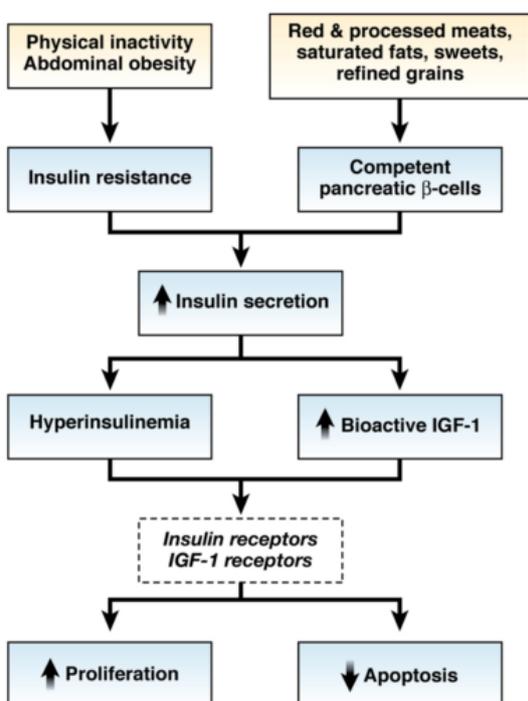
Suspeita-se que a fibra possa ter a sua acção quimiopreventiva por vários mecanismos. As suas propriedades de diluição e adsorção de carcinogéneos fecais, alteração do metabolismo de ácidos biliares, redução do pH luminal do cólon, modulação do tempo de trânsito intestinal e aumento da produção de ácidos gordos de cadeia curta apoiam esta associação.(7,18,21,22) O aumento do tempo de trânsito intestinal provoca um aumento da concentração de alguns compostos no lúmen do cólon, permitindo o seu contacto prolongado com a mucosa, o que pode ter efeitos nefastos no caso de compostos carcinogénicos. Por exemplo, os sais biliares, que são metabolitos dos ácidos gordos, formados a partir de gordura animal e proteína.(7)

Alguns investigadores sugerem que alguns constituintes da parede celular de plantas, como a suberina e lignina, absorvem aminas heterocíclicas com efeito pró-carcinogénico, protegendo assim contra o CCR. A suberina está contida, por exemplo, na pele da batata, enquanto que a lignina pode ser encontrada no farelo de trigo.(19) Alguns vegetais podem condicionar ainda benefícios adicionais na prevenção do CCR, como os brócolos, couve-flor e couves de bruxelas. Estes alimentos são ricos em sulforofanos, elementos que activam enzimas desintoxicadoras que facilitam a eliminação de toxinas endógenas.(7)

Um aumento do consumo de fibra dietética também provoca um aumento da concentração de ácidos gordos de cadeia curta (SCFA), formados a partir da fermentação bacteriana.(7,16) Num estudo intervencional em indivíduos com história de excisão cirúrgica de CCR, a suplementação com 20g de sementes de ispágula durante 3 meses promoveu um aumento em 42% da produção do SCFA butirato.(7) O butirato está presente em baixos níveis em vegetais e frutas, mas a sua fonte principal é o leite.(18) Este demonstrou possuir capacidades de indução de diferenciação celular, efeitos tróficos nas células normais do epitélio cólico, acção antineoplásica intracelular e inibição de crescimento epitelial desregulado.(7,18) Através da sua oxidação para obtenção de energia, estimulação da produção de hormonas enterotrópicas, aumento do afluxo de sangue intestinal, estimulação do sistema nervoso entérico e acção anti-inflamatória, promove a proliferação de células epiteliais diferenciadas na zona apical das glândulas intestinais, assim diminuindo a taxa de formação de ACF.(7,18) A sua acção passa também pela inibição da síntese de DNA e interrupção do ciclo celular de replicação das células neoplásicas da mucosa cólica na fase G1, assim reduzindo a sua capacidade de multiplicação, sem no entanto afectar negativamente a diferenciação das células normais.(7,18) Dessa forma, o butirato parece ser um mediador da inibição da sequencia ACF – adenoma – carcinoma.(18) Dados recentes sugerem que a

terapêutica com enema de SCFA é eficaz na proctite r dica cr nica, devido   estimula o da repara o cólica e biossíntese de colag neo, acelerando assim o processo de regenera o da mucosa, o que sugere uma possível ac o protectora aplicável ao CCR.(18)

Para além disso, a fibra pode ser responsável por atrasar a absor o de amido, reduzindo a carga glic mica pós-prandial e a conseqüente hiperinsulinémia, relacionada com a carcinog nese.(7) Os próprios hidratos de carbono integrais, ricos em fibra, possuem um  ndice glic mico baixo, diminuindo também a hiperinsulinémia em resposta ao aumento da glicémia plasmática.(12) A insulina endógena actua na células cólicas através da sua liga o a receptores específicos, ou a receptores para IGF-1. A insulina liga-se ainda às proteínas de liga o   IGF, proporcionando um aumento dos níveis de IGF-1 livre no plasma e da activa o dos seus receptores nas células cólicas. O aumento da activa o dos receptores de insulina e dos receptores IGF-1 causado por estes dois mecanismos proporciona um aumento da prolifera o celular e diminui o da apoptose cólica, aumentando a carcinog nese.(1)



Mecanismos relacionados com a insulina propostos para a influência da alimenta o, obesidade e acitividade física no desenvolvimento de CCR - Chan A *et al*, **Primary prevention of colorectal cancer**,

A maioria das frutas e vegetais, ricos em fibra, contêm também anti-oxidantes, vitaminas e minerais. Estes compostos têm o efeito de neutralizar radicais livres, diminuindo o dano oxidativo ao DNA, resultando numa diminuição do risco de carcinogénese. Assim, os dados epidemiológicos que ligam estes alimentos à protecção contra o CCR não podem ser apenas relacionados com o seu conteúdo em fibra,(18) já que o elevado consumo de frutas e vegetais isoladamente pode também estar associado à diminuição do risco de CCR.(23)

Apesar da controvérsia, a recomendação actual para o aumento do consumo diário de fibra é adequada dado que existe consenso quanto aos seus efeitos na melhoria da saúde no geral, reduzindo o risco de doença cardíaca, hipertensão, hipercolesterolemia, DM e outras doenças crónicas.

Fontes de Proteína

Para além do elevado consumo de alimentos ricos em fibra, a dieta Mediterrânica caracteriza-se pelo elevado consumo de peixe, carne de aves e produtos lácteos com baixo teor em gordura como fontes alternativas de proteína, em oposição a carnes vermelhas que possuem um teor superior de gordura.(1,11) Estas fontes alternativas de proteína estão relacionadas na grande maioria dos estudos com uma diminuição do risco de CCR ou adenoma, quando comparadas com o consumo de carnes vermelhas.(1) Em particular, relativamente ao peixe, um estudo apresentou uma associação entre o seu consumo e a diminuição do risco de CCR estatisticamente muito relevante. Neste estudo, o risco de desenvolver CCR durante 10 anos num indivíduo com 50 anos foi de 1,86% na categoria de

menor consumo de peixe e de 1,28% para indivíduos da categoria de maior consumo de peixe.(16)

A evidência mostra-nos ainda que o aumento do consumo de fibra considerada isoladamente tem apenas um efeito modesto na diminuição do risco de CCR, pelo que é provável que as fontes de proteínas da dieta Mediterrânica tenham uma influência significativa na sua acção protectora, relacionada presumivelmente com seu baixo teor em gordura.(11)

Em estudos de intervenção e observacionais os níveis sanguíneos de ácidos gordos reflectem o consumo de gordura na alimentação. No entanto, a diferença nos níveis sanguíneos de gordura entre populações distintas é muito inferior à diferença entre os seus consumos de gordura.(11) Apesar disto, pequenas diferenças nos níveis plasmáticos, se mantidas durante longos períodos de tempo, podem ser importantes na influência das gorduras no risco de desenvolvimento de CCR e no efeito preventivo da dieta Mediterrânica.(11)

Este padrão de consumo provoca uma ingestão não só de menores quantidades de gordura, mas também de diferentes tipos de gordura, nomeadamente diferentes tipos de ácidos gordos.(11) O metabolismo dos ácidos gordos regula a quantidade de ácido araquidónico constituinte das membranas celulares.(11) Este é substrato para a produção de eicosanóides, moléculas responsáveis por activar vias metabólicas pró-inflamatórias que, quando persistentes, promovem a carcinogénese cólica. Em particular, a PGE2, formada a partir do ácido araquidónico através da acção das enzimas COX-1 e 2 na mucosa cólica, tem um efeito importante na expansão de populações celulares nas criptas cólicas e consequente formação de adenomas. A inibição das ciclooxigenases, por acção de fármacos ou alimentos, bloqueia a proliferação e angiogénese e promove a apoptose das células da mucosa cólica.(11) A inactivação destas enzimas e a consequente diminuição dos níveis de PGE2 no tecido normal

da mucosa cólica é então teoricamente eficaz na prevenção da formação de pólipos e na diminuição do risco de CCR.

Existem vários exemplos da modulação da produção de eicosanoides pelas gorduras presentes na dieta Mediterrânica. O efeito carcinogénico do óleo de milho, rico em ácido linoleico (um AG ω -6, presente em grandes quantidade também no óleo de girassol, carne e cereais), tem sido relacionado com indução da actividade da COX-2, enquanto que padrões alimentares com maior consumo relativo de AG ω -3 (presentes em produtos lácteos, azeite, peixe, ovos e carne), como a dieta Mediterrânica, provocam uma diminuição da actividade dessa enzima, diminuição do ácido araquidónico na mucosa cólica e diminuição da PGE2, com inibição da formação de ACF e adenocarcinomas, quando comparados com consumo elevado de AG ω -6.(11) Resultados de estudos animais e in vitro indicam que AG ω -3, especialmente PUFA de cadeia longa – ácidos eicosapentanoico e docosahexanoico –, presentes em peixes de água fria com alto teor de gordura, inibem a carcinogénese colorectal.(16) No entanto este estudo não verificou diferenças no risco de CCR entre consumo de peixes com alto teor de gordura e outros peixes, o que pode sugerir a existência de outro mecanismo pelo qual o consumo de peixe protege contra o CCR.(16) Apesar do alto consumo de peixe inerente à dieta mediterrânica, a sua implementação não aumenta significativamente o consumo de AG ω -3, em comparação com, por exemplo, suplementação com óleo de peixe, utilizado em trabalhos de investigação.(11) No entanto, com este padrão alimentar, há também uma diminuição do consumo de AG ω -6 que ajuda a aumentar o rácio ω -3 : ω -6, estando este directamente relacionado com a inibição da formação de eicosanoides como PGE2 e leucotrienos.(11) Estes dados levam-nos a ponderar que não só o aumento do consumo de AG ω -3 será importante na diminuição do risco de CCR, mas também que o rácio ω -3 : ω -6 aumentado, característico da dieta Mediterrânica, possa ter uma relevância ainda

maior na prevenção desta patologia, espelhada pela eficácia deste padrão alimentar neste âmbito, já que simultaneamente diminui o efeito pró-inflamatório do AG ω -6 e aumenta o efeito anti-inflamatório do AG ω -3. Um estudo aferiu que, em ratos, o rácio ω -3 : ω -6 é mais importante do que o consumo total de AG ω -3 na inibição de factores pró-inflamatórios como ácido 12-hidroxi-eicosatetraenoico(12-HETE), 6-ceto-prostaglandina F2 α e tromboxano B2.(11) Outro estudo revelou que o aumento do rácio AG ω -3 : ω -6 não é responsável por uma diminuição do aparecimento de adenomas colónicos, mas pode reduzir a progressão de adenomas de menores dimensões para adenomas mais volumosos.(24)

Azeite

O consumo de azeite, um alimento que, quando presente, modula o tipo de gorduras ingeridas, é também uma das características da Alimentação Mediterrânica.

A evidência científica sugere um efeito protector deste alimento face ao CCR, devido à sua proporção elevada de MUFA como o ácido oleico, um AG ω -9, e ainda outros componentes como vitamina E e compostos fenólicos.(13)

Um estudo demonstrou que a suplementação com azeite durante 12 semanas provocou uma diminuição de 40% do ácido araquidónico na mucosa do colón, substrato para formação de eicosanoides pró-inflamatórios, o que sugere um efeito protector por parte deste alimento, provavelmente mediado neste caso pelos AG ω -9.(11)

As propriedades anti-carcinogénicas deste alimento prendem-se ainda com outros mecanismos, nomeadamente apoptose de células do colón, inibição da expressão da COX-2 e da proteína Bcl-2, ambas envolvidas na carcinogénese cólica.(13) Estas propriedades são

mediadas pelos compostos fenólicos do azeite, enquanto que a acção do AG ω -9 nestes mecanismos ainda não está cientificamente comprovada.(13) Estes compostos são ainda capazes de reagir com radicais livres de oxigénio no trato gastrointestinal, prevenindo a sua formação.(13)

O papel do AG ω -9 carece de investigação científica aprofundada. No entanto, um estudo relacionou o seu consumo, em ratos, com inibição da formação de ACF e adenocarcinomas, diminuição do ácido araquidónico na mucosa cólica e diminuição da PGE2, quando comparados com consumo elevado de AG ω -6.(11) Estudos revelaram também que os AG ω -9 presentes no azeite possuem efeito protector contra o CCR por um efeito supressor da enzima COX-2 através da sua acção nos receptores HER-2/neu.(11) Para além disso, uma alimentação rica em MUFA, em relação a uma alimentação rica em gorduras saturadas, melhora os níveis pós-prandiais de glicose em indivíduos insulino-resistentes, o que pode conferir um efeito protector relacionado com a redução dos níveis plasmáticos de insulina.(13)

Álcool

A evidência afirma ainda uma associação entre o consumo moderado de álcool, típico da dieta Mediterrânica, e o risco de CCR. Em particular, consumo de 1 a 2 copos de vinho por dia apresentou um efeito protector face ao CCR, enquanto que um consumo superior a 400ml diários desta bebida determinou um risco aumentado.(13) Para além disso, apenas o consumo de vinho tinto foi associado com uma redução do risco de CCR, enquanto que nenhuma das

outras bebidas alcoólicas investigadas – vinho branco, whisky, cerveja –, apresentou associação significativa.(13)

O vinho tinto contém alta concentração de compostos anti-oxidantes como polifenóis, em particular flavonoides, resveratrol e antocianinas. Estas moléculas actuam biologicamente através de inibição da inflamação, propriedades anti-mutagénicas e anti-proliferativas e envolvimento em vias de sinalização intracelular, regulação do ciclo celular e da angiogénese.(13)

Os dados disponíveis permitem-nos afirmar que o excesso de consumo se associa a um aumento de risco, mas não nos permitem dizer que o consumo ligeiro a moderado é protetor.

Alimentação Ocidental

A alimentação de tipo ocidental (Western diet), típica de países desenvolvidos e com maior incidência de CCR como EUA, países do norte da Europa e Nova Zelândia, caracteriza-se pelo seu alto consumo de gorduras, proteínas de origem animal e calorías, assim como pelo seu baixo consumo de alimentos ricos em fibra, como fruta, vegetais e hidratos de carbono integrais.(7) Alimentos comumente adoptados nesta alimentação incluem carnes vermelhas, carnes processadas e hidratos de carbono refinados, que têm sido associados na maioria dos estudos a um aumento do risco de CCR.(1,7,18,19)

Durante milhões de anos, alimentos de origem vegetal foram a base da nutrição humana. Com o início da revolução industrial, há cerca de 200 anos, os hábitos alimentares nos países desenvolvidos alteraram-se devido ao aparecimento de alimentos refinados ricos em hidratos de carbono e de carnes processadas, e à abundância de carnes vermelhas,

tornando-se estes alimentos símbolos de opulência e estatuto social. A mesma transformação ocorre nos nossos dias em países em vias de desenvolvimento, concomitantemente com o aumento do risco de CCR na sua população.(7)

Este padrão alimentar condiciona um aumento do consumo de gordura, cuja associação com a prevalência de CCR é sugerida convincentemente pela evidência actual. Em países com alta incidência de CCR, a gordura da alimentação representa cerca de 40% do consumo total de calorias. Este dado contrasta com o seu consumo em países com baixa incidência de CCR, nos quais a gordura da alimentação representa apenas 15 a 20% do consumo total de calorias.(7)

Relativamente ao consumo de carne propriamente dito, segundo o estudo EPIC, o risco a 10 anos de desenvolver CCR num doente de 50 anos foi de 1,71% nos participantes com maior consumo de carnes vermelhas (vaca, carneiro, porco) e carnes processadas (salsicha, hamburger, fiambre, bacon), em comparação com 1,28% nos participantes na categoria de menor consumo dessas carnes.(16) Outro estudo prospectivo realizado nos EUA – Health Professionals Follow-up Study (HPFS) - revelou um risco de desenvolvimento de CCR 3 vezes maior em homens com consumo de carnes vermelhas superior a 5 vezes semanais em comparação com homens com consumo inferior a uma vez mensalmente.(1) Numa meta-análise que abordou ao todo cerca de 600.000 participantes, foi observado que um aumento do consumo de carne vermelha em 100g diários aumentou o risco de CCR em 14%, enquanto que o aumento de consumo de carnes processadas em 25g diários provocou um aumento de 49% do risco de CCR.(7,19) Um estudo envolvendo indivíduos residentes no norte de Itália revelou que 17% dos casos de CCR eram atribuíveis ao consumo de carnes vermelhas.(19) Na Argentina, o consumo de carne vermelha foi também associado ao CCR. Neste país o consumo diário médio de carne vermelha é elevado, de 300g em homens, sendo o risco de

CCR na população superior ao de todos os outros países da América latina.(19) Relativamente a outras carnes, para além da vermelha, um estudo apontou que o consumo total de carne não foi significativamente associado ao risco de CCR, enquanto que o consumo específico de carne vermelha e carne processada conferiu um aumento do risco de CCR em 33%.(19)

Os mecanismos através dos quais as carnes vermelhas e carnes processadas podem ser responsáveis por um maior risco de desenvolvimento de CCR não estão completamente esclarecidos, no entanto existem várias hipóteses consideradas.

Estas carnes podem estimular a secreção de insulina endógena que actua nas células cólicas através da sua ligação a receptores específicos, ou a receptores para IGF-1. Como foi afirmado anteriormente, o aumento da concentração plasmática de insulina provoca também um aumento dos níveis de IGF-1 livre e da activação dos seus receptores nas células cólicas, proporcionando um aumento da proliferação celular e diminuição da apoptose cólica, condicionando um ambiente favorável à carcinogénese.(1)

Outro mecanismo carcinogénico considerado relaciona-se com o processo de confecção da carne, particularmente com os factores tempo e temperatura.(7,18) Vários estudos relacionam o aumento do risco de CCR com o consumo de carne cozinhada em contacto directo com chamas, especialmente se for consumida com a superfície queimada, ou confecionada prolongadamente a altas temperaturas.(1,7,25) Pobst-Hensch *et al* registaram um aumento para o dobro do risco de CCR distal em indivíduos com alto consumo de carne vermelha frita queimada mais do que uma vez por semana, comparando com indivíduos com consumo de carne menos frequente, não queimada durante a confecção.(19) Num outro estudo, Sinha *et al* observaram que o consumo de carne vermelha grelhada bem passada foi o principal factor para o aumento do risco de CCR.(19)

Estes processos de confecção provocam a formação de amins heterocíclicas carcinogénicas a partir de nitrosaminas presentes na carne vermelha, carne processada, carnes de aves ou peixe.(1,7,16) As amins heterociclicas (AHC) podem influenciar o aumento do risco de CCR, dependendo da extensão da activação in vivo destes compostos por enzimas metabólicas.(16) Estas foram associadas a um risco de acumulação de dano genético quando em contacto com a mucosa do cólon, contribuindo para a indução de mutações nos genes APC e K-ras, favorecendo o desenvolvimento de CCR.(7) Esta relação foi observada independentemente do consumo total de carne.(1) O estudo 24-hour diet recall, considerou também a carne de galinha como sendo um contribuidor major para o consumo de AHC. Apesar disso, não observou associação entre o seu consumo e o aumento do risco de CCR.(16) Ainda noutro estudo, envolvendo a população de participantes do estudo EPIC, observou-se que apesar da grande variação nos métodos de cozinha de carne e peixe nestes indivíduos, houve uma associação transversal a toda a população apenas entre consumo de carne vermelha e aumento do risco de CCR.(16) Estudos controlados em humanos levantaram a possibilidade de que o grupo heme pode ser responsável por estimular a produção de compostos nitrosados cancerígenos no tracto gastrointestinal, levando à produção de radicais livres que perpetuam inflamação local.(12,16) Toda a carne vermelha e praticamente toda a carne processada contém grandes quantidades de heme. Pelo contrário, carne de aves contém uma quantidade muito menor de heme, não estimulando a formação destes compostos. Esta diferença no consumo do heme pode ser responsável pelo aumento do risco de CCR pelo consumo de carne vermelha, sem alteração do risco pelo consumo de carne de aves.(16)

Como sugerido anteriormente, a quantidade e o tipo de ácidos gordos ingeridos influencia o risco de CCR. A evidência científica sugere que este risco aumentado em indivíduos com uma alimentação de tipo ocidental está relacionado com uma maior produção

de ácidos biliares a partir da metabolização de ácidos gordos, formação de agentes carcinogénicos e efeitos tóxicos que induzem a proliferação das células da mucosa cólica.(7) Numa revisão recente, Nkondjock *et al.* demonstrou que altas concentrações de SCFA, como o butirato, e ácido eicosapentanoico, um AG ω -3, protegem contra o desenvolvimento de CCR, enquanto que ácidos gordos de cadeia média (MCFA) e ácido araquidónico estão associados a aumento do risco.(7) A alimentação de tipo ocidental é deficiente em AG ω -3, com um rácio AG ω -6 : ω -3 que varia entre 15:1 e 16,7:1, sendo este valor superior ao da dieta Mediterrânica. O aumento deste rácio é favorável à patogénese de CCR, através de inflamação e mediação imunológica.(7) Como foi referido anteriormente, uma redução deste rácio reduz a proliferação celular na mucosa cólica, com diminuição do risco de CCR. Assim, a limitação do consumo total de gordura tem um carácter importante na prevenção de CCR.

Quanto aos hidratos de carbono refinados, o seu consumo excessivo está também associado ao CCR, já que estimula a secreção de insulina em altas doses. Como explicado anteriormente, a insulina tem um efeito de estimulação da proliferação e redução da apoptose, o que estimula a carcinogénese cólica.(1)

Quanto ao consumo de álcool numa dose acima dos 12g/dia, este foi associado a um aumento do risco de CCR, com evidência convincente para homens, e com alta probabilidade para mulheres.(12) O acetaldeído é um metabolito altamente reactivo do álcool, com propriedades carcinogénicas. O álcool pode também funcionar como um solvente, aumentando a penetração de outras moléculas carcinogénicas nas células da mucosa cólica. Para além disso, o álcool pode estimular a regeneração e crescimento celular da neoplasia através de vários mecanismos citotóxicos, incluindo o excesso de produção de radicais livres.(12)

Micronutrientes

Calcio e Vitamina D

O cálcio é um mineral e micronutriente presente na alimentação, desempenhando um papel essencial em vários processos biológicos, como a manutenção de suporte estrutural através da formação de osso, contracção muscular e coagulação sanguínea.(26) A principal fonte de cálcio da alimentação são os laticíneos como leite e queijo, e ainda suplementos alimentares deste elemento. Nos últimos anos, o cálcio tem sido abordado como possível agente protector contra o CCR por vários estudos prospectivos de larga escala, nos quais foi demonstrada consistentemente uma relação inversa entre o volume do seu consumo e o risco de carcinogénese cólica.(1,27) Num estudo recente que abordou os resultados de 10 estudos coorte com mais de 500.000 intervenientes de 5 países, os indivíduos com um consumo de cálcio no quintil superior apresentavam uma redução de 22% do risco de desenvolver CCR em relação aos indivíduos no quintil inferior.(28) De um outro estudo concluiu-se que o consumo de cálcio numa dose entre 500 e 900 mg/dia apresentava uma correlação fraca com a diminuição do risco de CCR. No entanto, observou-se uma correlação mais forte em doentes em que se associava esta dose de cálcio diária a um consumo baixo de gorduras ou consumo frequente – 15 tomas mensais – de AINEs, sugerindo que uma alimentação pobre em gorduras e o uso regular de AINEs pode aumentar a eficácia do cálcio como agente preventivo do CCR.(29) A maioria dos estudos intervencionais realizados em populações de indivíduos com história de adenoma confirmaram os resultados dos estudos prospectivos.(1) Um estudo comparou a suplementação diária de 1200mg de cálcio com a utilização de placebo em 913

participantes, encontrando uma redução estatisticamente significativa do risco de recorrência de adenoma a 4 anos. A probabilidade de novos adenomas em indivíduos com suplementação de cálcio foi de 31%, enquanto que nos indivíduos aos quais foi administrado placebo a probabilidade foi de 38%.⁽¹⁾ Resultados semelhantes foram observados com a suplementação com 2g de cálcio diário em comparação com administração de placebo num estudo europeu, apesar da menor relevância estatística deste estudo de menores dimensões. No entanto, na maioria dos estudos há uma redução do risco mais relevante quando a dose de suplementação diária se encontra entre os 700 e os 800mg, o que sugere um limiar acima do qual o aumento da dose de cálcio passa a não ser benéfico.⁽¹⁾

O cálcio tem vindo a ser proposto como protector contra a incidência de CCR através de mecanismos que envolvem a sua ligação a ácidos biliare secundários e a ácidos gordos ionizados com a formação de compostos insolúveis no lúmen colónico.^(1,8) Os ácidos gordos são responsáveis pela hiperproliferação da mucosa cólica, promovendo o aparecimento de adenomas e conseqüentemente carcinomas.⁽⁸⁾ Devido à sua acção de neutralização dos ácidos gordos e ácidos biliare, seria expectável que a suplementação com cálcio tivesse um impacto maior no risco de CCR em indivíduos com consumo alto de gorduras. No entanto, um estudo evidenciou uma correlação inversa mais forte entre consumo de cálcio e risco de CCR em indivíduos com baixo consumo de gorduras, o que sugere uma relevância significativa dos mecanismos celulares directos pelos quais o cálcio reduz o risco de CCR.⁽²⁹⁾ Essa acção directa nas células da mucosa cólica pode ter influência na redução da proliferação, estímulo para a diferenciação e indução da apoptose.⁽¹⁾

Intimamente relacionada com a acção do cálcio, a vitamina D foi proposta também como um elemento com associação ao risco de CCR. Vitamina D, ou colecalciferol, é obtida principalmente pela sua formação na pele, dependente da exposição à radiação ultra-violeta, e

ainda em pequenas doses através da alimentação. A sua forma activa, calcitriol, sintetizada no rim, é responsável pela estimulação da absorção de cálcio no intestino delgado.(26)

Em 1980, Garland e Garland propuseram que baixos níveis de vitamina D, resultantes de diminuição da exposição a radiação solar ultra-violeta, podia ser responsável pelo aumento do risco de mortalidade por CCR em populações residentes em zonas de alta latitude.(1) Outros estudos associaram polimorfismos no receptor da vitamina D e a deficiência em Vitamina D a doença inflamatória intestinal, sugerindo um processo inflamatório cólico relacionado com esta vitamina, o que aumenta as suspeitas do seu envolvimento também no CCR.(1) Os suplementos de vitamina D foram também associados a uma diminuição dos níveis séricos de proteína C reactiva, um marcador de inflamação, sendo esta diminuição dose-dependente. Vários estudos prospectivos examinaram também os níveis plasmáticos de 25-hidroxivitamina D3 (25(OH)-D₃), produzido no fígado a partir da vitamina D, o qual é um bom indicador dos níveis de vitamina D no organismo.(1,26) Foi observada uma associação inversa entre o cancro rectal, adenoma ou cancro colorectal, e os níveis de 25(OH)-D₃. O estudo clinico randomizado controlado Women's Health Initiative (WHI), comparou placebo à administração de 400UI/dia de vitamina D e 1000mg/dia de cálcio a um grupo de cerca de 36.000 mulheres pós-menopausicas, tendo observado igualmente uma associação inversa entre o risco de CCR e os níveis plasmáticos de 25(OH)-D₃.(1)

A vitamina D pode ser responsável por esta diminuição do risco de CCR sugerida pela evidência científica por vários mecanismos, como a redução da proliferação celular, inibição da angiogénese, promoção da diferenciação celular e estimulação da apoptose. Em modelos animais de inflamação cólica, a deficiência em vitamina D resultou em inflamação marcada, enquanto que a suplementação mostrou resultados na diminuição da colite e na inibição da actividade da COX-2.(1) No entanto, para além de estes mecanismos não estarem

cientificamente comprovados, persistem também dúvidas quando à intervenção do cálcio na actividade quimiopreventiva da vitamina D.

Concluindo, a evidência sugere uma actividade modesta tanto do cálcio como da vitamina D na prevenção do CCR. Os mecanismos pelos quais actuam, principalmente a vitamina D, ainda não estão inequivocamente comprovados. É recomendada a manutenção de um nível sérico de vitamina D de 30ng/ml, pois apesar da incerteza na sua acção na redução do risco de CCR, este nível é indicado para a influência benéfica da vitamina D noutras patologias.

Folato

O folato, uma vitamina B hidrossolúvel, tem sido estudado quanto à sua relação com o risco de incidência de CCR devido à sua influência em processos fisiológicos relacionados com a síntese, reparação e metilação do ADN, cujos erros estão associados à carcinogénese colo-rectal.(1,4,22,26,30) O ácido fólico é a sua forma farmacológica, utilizada na suplementação, sendo no entanto rara no organismo, já que a maioria do folato do organismo está na forma de THF (tetrahidrofolato).(26) Os alimentos também são, na sua generalidade, pobres em folato, estando presente em maior concentração nos alimentos mencionados de seguida.

Fontes de folato na alimentação

Carne de vaca, fígado – especialmente de frango –, rim

Cereais de pequeno-almoço suplementados com folato

Farinha de trigo ou de soja, pão integral

Feijão frade

Couves de bruxelas, brócolos, alface, ervilhas

Amendoins, nozes e outras sementes

Ovos, queijo

Frutos cítricos, amoras, batata

Fontes de folato na alimentação – adaptado de Truswell AS. **ABC of Nutrition. 4th edition, 2003**

A evidência disponível actualmente proveniente de estudos epidemiológicos, animais, e estudos de intervenção não exhibe garantidamente um efeito protector do folato no aparecimento e progressão de CCR.(31) Recentemente, uma meta-análise que incluiu 13 estudos randomizados sugeriu que a suplementação com folato não teria qualquer efeito quimiopreventivo no CCR.(4) No entanto, a análise crítica dos resultados de um grande número de estudos conclui uma correlação inversa entre os níveis de folato e o risco de CCR, dependendo esta do timing e dosagem da sua administração.(30,31) O folato apresenta então uma dualidade no seu efeito modulatório, já que, considerando a carcinogénese na mucosa colorectal livre de lesões neoplásicas ou pré-neoplásicas, tanto a deficiência como os níveis suprafisiológicos de folato predispõe para o aparecimento de adenomas, enquanto que níveis moderados de folato têm um efeito inibitório na carcinogénese. Pelo contrário, a sua baixa concentração plasmática está relacionada com um efeito inibitório enquanto que a suplementação com folato provoca um efeito promotor na progressão de neoplasias cólicas já estabelecidas.(30,31) Estudos intervencionais confirmam a relação entre a dose e a dualidade da acção modulatória do folato, sugerindo que uma suplementação de 0,5 a 1mg diários numa população com história de adenoma não apresenta um efeito benéfico para a prevenção de recorrências, relacionando até a sua dosagem excessiva com um risco aumentado de recorrência de adenomas.(1) No entanto, num estudo por Chan *et al* (2010) a suplementação com folato foi relacionada com uma diminuição do risco de recorrência de adenomas em indivíduos com níveis baixos de folato *ab initio*, o que sugere utilidade da medição dos níveis basais de folato em participantes em estudos desta área.(1) Quanto ao timing da intervenção com folato, os estudos existentes sugerem um efeito benéfico da sua utilização previamente ao desenvolvimento de lesões pré-neoplásicas ou neoplásicas. No entanto, a determinação da presença ou ausência de focos neoplásicos na população em geral é uma tarefa quase inviável

na prática clínica corrente.(31) Para além disso, ainda não estão inequivocamente estabelecidas quais as lesões precursoras ou pré-neoplásicas nas quais a suplementação com folato exerce um efeito protector: é incerto se a suplementação deve ser iniciada apenas na ausência de lesões como aberrant crypt foci (ACF) ou adenomas microscópicos, ou se na presença destas lesões pré-neoplásicas precoces é ainda seguro, e até mesmo benéfico, a iniciação de suplementação com folato.(31) Por último, estudos indicam que seria necessário um período observacional superior a 10 anos para evidenciar efeitos claramente preventivos da suplementação com folato, período esse que excede o dos estudos randomizados de curta duração que aferem o desenvolvimento de adenomas.(1)

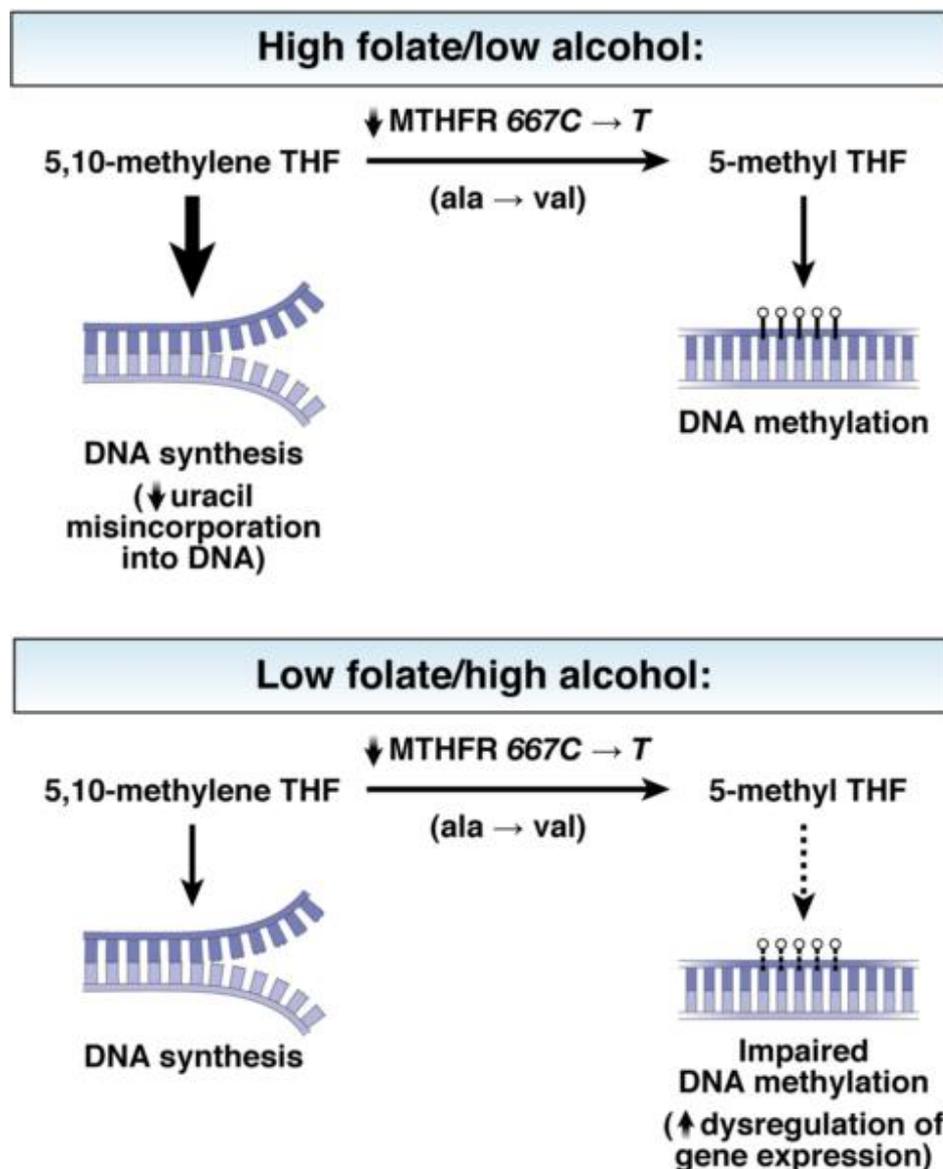
No entanto, um estudo concluiu a existência de uma relação entre a redução do risco de CCR e o folato alimentar, mas não entre o primeiro e a suplementação com folato.(32) Esta descoberta obriga-nos a repensar algumas conclusões quanto à utilidade do folato, dado que grande parte dos estudos intervencionais são realizados com suplementação com folato, o que pode não traduzir a realidade da sua acção como parte integrante num padrão alimentar completo. Pode sugerir também que outros factores relacionados com o folato, ou em combinação com ele são os responsáveis pelo efeito protector que lhe é atribuído.

Os mecanismos pelos quais o folato interage com o processo de carcinogénese colo-rectal têm sido estudados consistentemente. A sua natureza complexa coaduna-se com a evidência da dualidade do seu efeito modulatório no risco de CCR, dependendo do timing e dosagem da sua intervenção. Consideram-se então que mecanismos biológicos distintos são responsáveis por resultados opostos na modulação do risco de CCR por parte do folato, consoante o estado de desenvolvimento do processo carcinogénico aquando da introdução da suplementação.

Quanto aos efeitos da suplementação com folato nas células epiteliais normais do colón, considera-se, como anteriormente referido, que a deficiência de folato aumenta o risco de CCR, enquanto que a sua suplementação moderada diminui este risco.(31) O mecanismo principal que justifica esta correlação é o efeito do folato na via metabólica de síntese de DNA, desempenhando este um papel fulcral na manutenção da integridade e na reparação do mesmo. Assim, não surpreende que vários estudos demonstrem que baixos níveis séricos de folato estejam associados a ruptura de cadeias de DNA, instabilidade cromossomal, defeitos na reparação de DNA e aumento da frequência de ocorrência de mutações; e que suplementação com folato garanta a integridade e estabilidade do DNA e optimize a reparação do DNA através do fornecimento de precursores nucleotídicos para a correcção dos defeitos induzidos pela deficiência de folato.(30,31) Outro mecanismo proposto para a acção do folato na carcinogénese é a influência da suplementação de folato na metilação, em oposição à contribuição da deficiência de folato para a hipometilação do ADN. Este processo de metilação do DNA é um factor determinante na infraregulação da expressão genética, na manutenção da integridade e estabilidade do DNA, na estabilização dos cromossomas e na prevenção do desenvolvimento de mutações genéticas. No decorrer da carcinogénese cólica, frequentemente ocorre precocemente um processo de hipometilação global do DNA das células cancerígenas, contribuindo para vários acontecimentos: instabilidade cromossómica, aumento da frequência de mutações, reactivação de sequências de DNA parasita que podem comprometer a transcrição de outros genes, ocorrência de aneuploidia e aumento da expressão de proto-oncogenes.(31) Considerada colectivamente, a evidência actual indica que a promoção da carcinogénese cólica devido a deficiência de folato não está relacionada, provavelmente, com a sua acção na hipometilação do DNA. No entanto, a evidência indica que a suplementação com folato aparentemente tem acção importante no aumento da

metilação do DNA, dessa maneira prevenindo a hipometilação do DNA que cursa com a transformação neoplásica no colón e recto.(31) Neste contexto da metilação do DNA, é ainda importante referir o papel da enzima Metilenotetrahidrofolato reductase (MTHFR), uma enzima localizada num ponto chave da via metabólica que envolve a síntese e metilação do DNA, à custa da mobilização do folato para cada um destes ramos dessa via. Esta enzima converte irreversivelmente 5,10 metilenotetrahidrofolato (5,10-metilenoTHF) em 5-metilTHF, duas formas de folato intracelular, estando o primeiro envolvido na síntese de purinas para a síntese de DNA, enquanto que o segundo integra o ciclo da metionina com vista à formação de S-adenosilmetionina (SAM), o principal dador de grupos metil para maioria das reacções de metilação.(30,31) Estudos recentes indicam que o polimorfismo C677T no gene da MTHFR, associado a uma diminuição da actividade desta enzima, modula o risco de CCR de forma dependente dos níveis séricos de folato e do consumo de álcool. Enquanto que, em indivíduos com altos níveis de folato sérico e outros nutrientes envolvidos na via metabólica do folato (e.g., vitaminas B₆ e B₁₂, riboflavina e metionina) este polimorfismo garante um efeito protector contra o CCR, em indivíduos com baixos níveis de folato e alto consumo de álcool o risco de CCR associado apresentava-se aumentado, mesmo superior aos indivíduos com o mesmo consumo de álcool e folato mas que não possuíam este polimorfismo no gene MTHFR.(1,8,31) Com alto consumo de folato, há uma maior quantidade de 5,10-metilenoTHF direccionado para a síntese de DNA, o que previne desequilíbrios nas reservas de nucleotídios, sem no entanto diminuir a conversão em 5-metilTHF para a metilação do DNA. Por outro lado, quando o consumo de folato é baixo ou o consumo de álcool é alto – o que diminui a absorção de folato –, há uma produção marcadamente baixa de 5-metilTHF, resultando no comprometimento da metilação do DNA, aumentando a probabilidade de

carcionogénese colorectal.(1,31) Assim, nestes doentes com predisposição genética para CCR, um elevada ingestão de folato na alimentação tem um efeito extremamente protector.(8)



Mecanismo proposto para a relação entre consumo de folato, álcool, genótipo de MTHFR e desenvolvimento de CCR - Chan A *et al*, **Primary prevention of colorectal cancer**, 2010

No que diz respeito aos mecanismos pelos quais o folato actua em lesões pré-neoplásicas e neoplásicas do colón e recto, estes justificam a sua acção dispar daquela observada na mucosa normal do colón. Nestas lesões, nas quais a replicação celular está a ocorrer em velocidades aumentadas, a depleção de folato causa uma síntese ineficaz de DNA, resultando numa inibição do crescimento e progressão tumoral.(30,31) Esta teoria é a base para a quimioterapia utilizando agentes anti folato, como o metotrexato, e o 5-fluorouracilo, sendo este o mecanismo que mais provavelmente está implicado na inibição da progressão de focos pré-neoplásicos e neoplásicos no colón devido ao défice de folato.(31) Por oponentia, a suplementação com folato pode promover a progressão de lesões neoplásicas e pré-neoplásicas já estabelecidas por aumentar o fornecimento de precursores nucleotídicos necessários à rápida replicação celular inerente ao processo neoplásico.(31) Um outro mecanismo pelo qual a suplementação de folato pode promover a progressão destas lesões é através da metilação *de novo* de genes supressores tumorais, inactivando-os, levando ao crescimento tumoral. No entanto, a evidência não é conclusiva quanto à possibilidade de ocorrência desta metilação de novo também em tecidos normais ou apenas em neoplásicos, ou quanto a esta metilação ser específica para determinados genes ou tecidos orgânicos.

Concluindo, a recomendação de suplementação de folato como medida quimiopreventiva rotineira para o CCR não é globalmente aceite. De facto, apesar de vários estudos confirmarem uma relação inversa entre consumo de folato e o risco de CCR,(30,31), vários estudos sugerem que não existe qualquer acção quimiopreventiva no CCR por parte do folato.(4) Estudo por Kim(31) não recomenda folato como medida quimiopreventiva devido às suas propriedades potencialmente promotoras da carcinogénese, considerando que se reserve uma abordagem preventiva com folato para indivíduos com alto risco de desenvolver CCR e sem evidência da existência de lesões malignas ou pré-malignas. Por exemplo, alvos

para quimioprevenção com folato seriam indivíduos com o polimorfismo C677T no gene MTHFR que apresentem baixos níveis de folato sérico e consumo elevado de álcool.(31) Um estudo de Chan *et al*(1) sugere que a maioria dos indivíduos deve receber a dose diária recomendada de folato, não confirmando o benefício de suplementação extra. Segundo o Institute of Medicine, em *Dietary Reference Intakes for Thiamin, Riboflavin, Niacin, Vitamin B6, Folate, Vitamin B12, Pantothenic Acid, Biotin and Choline*, Washington, DC: National Academy Press, 1998, a dose diária recomendada é de 400µg para adultos, 500µg para mulheres em lactação, e 600µg para grávidas.

Vitaminas

Várias vitaminas têm sido estudadas no âmbito da sua capacidade anti-oxidante e anti-inflamatória com vista à prevenção de doenças crónicas, incluindo o cancro. A evidência indica o stress oxidativo como um processo inerente à carcinogénese, pelo que o efeito anti-oxidante destes micronutrientes pode, teoricamente, ser benéfico à prevenção do cancro em geral, e do CCR em particular.

Vitaminas são um grupo de substâncias encontradas em determinados alimentos, com funções biológicas específicas, que são sintetizadas no organismo em quantidades mínimas ou mesmo nulas, e que são necessárias em quantidades pequenas para exercer o seu efeito funcional.(26) As vitaminas mais estudadas quanto aos seus potenciais efeitos quimiopreventivos são: a vitamina A, presente na alimentação sob a forma de retinol ou β -caroteno, encontrando-se maioritariamente no peixe, fígado, produtos lácteos, cenouras e vegetais de folha verde escura (e.g., espinafres, brócolos); vitamina C, sob a forma de ácido ascórbico, um dos principais antioxidantes da alimentação, presente principalmente em sumos de frutas cítricas, vegetais crus e batatas; e a vitamina E, sob a forma de α -tocoferol, uma vitamina lipossolúvel, presente maioritariamente em óleos vegetais, margarina e frutos secos.

A evidência actual relativa ao impacto do consumo destas vitaminas no risco de CCR é pouco esclarecedora. Um estudo Canadano que avaliou 137 indivíduos com história de pólipos colorectais observou uma diminuição do risco de recorrência dos pólipos associada à introdução de suplementação com vitaminas C e E.(33) Noutro estudo, uma combinação de vitaminas A, C e E foram utilizados para avaliar a sua acção quimiopreventiva contra o reaparecimento de pólipos colorectais posteriormente à sua remoção colonoscópica, tendo-se observado também uma correlação inversa entre o consumo destas vitaminas e o risco de

recorrência.(34) No entanto, a larga maioria dos estudos não comprova esta característica quimiopreventiva das vitaminas. Vários estudos clínicos randomizados, feitos recentemente, não demonstraram uma redução do risco de recorrência de adenomas associada a implementação de uma alimentação rica em vegetais e frutas ricos em anti-oxidantes, ou mesmo a suplementação com β -caroteno, vitamina C ou vitamina E.(1,4)

Assim, com base nos dados apresentados, não existe evidência conclusiva que indique um papel significativamente benéfico na prevenção de CCR por parte de vitaminas com propriedades anti-oxidantes.

Obesidade

A prevalência de obesidade na população tem aumentado significativamente nos últimos anos em todo o Mundo, principalmente em países desenvolvidos, e com tendência a aumentar também nas classes altas dos países menos desenvolvidos.(26) Este padrão epidemiológico é extraordinariamente semelhante àquele apresentado pelo CCR, o que, apesar de não garantir causalidade, pode ser um dado para a suspeita de uma correlação directa entre a incidência destas duas patologias.

Estudos coorte prospectivos e estudos caso-controlo têm fornecido uma base de evidência consistente que associa o excesso de peso e a obesidade ao aumento do risco de incidência do CCR.(1,35) Uma meta análise por Chan *et al*(1) reviu várias publicações: no estudo HPFS (Health Professionals Follow-Up Study) foi demonstrada uma associação entre o IMC (Índice de massa corporal) e o risco de CCR, com os homens no quintil superior a apresentarem um risco duas vezes superior aos do quintil inferior; no estudo NHS (Nurses health study), mulheres com IMC>29kg/m² apresentaram um risco 1,5 vezes superior de CCR e 2 vezes superior de adenomas de grandes dimensões, em relação a mulheres com IMC inferior. Chan *et al*(1) realizou também uma meta análise que envolveu 56 estudos, envolvendo mais de 7 milhões de participantes, tendo sido observado um aumento significativo do risco de CCR com o aumento do IMC, com uma associação mais evidente nos homens do que nas mulheres. Uma revisão por I.T.Johnson *et al*(35) abordou também vários estudos: um estudo prospectivo acerca da evolução do peso corporal de alunos de Harvard comprovou uma relação entre o aumento do IMC e o risco de CCR numa fase mais avançada da vida, com os indivíduos no quintil superior a apresentarem um risco 2,4 vezes superior àquele dos indivíduos do quintil inferior; um estudo caso-controlo comprovou um

aumento da incidência de adenomas de grandes dimensões em indivíduos com IMC alto, referindo uma associação mais forte entre homens do que nas mulheres, não confirmando a influência do IMC no risco da incidência de CCR.

Vários estudos indicam que a percentagem e distribuição de gordura corporal será o factor com maior impacto na carcinogénese associada à obesidade. Assim, recentemente tem sido analisada especificamente a relação entre a gordura abdominal e o risco de CCR, de forma a ultrapassar as limitações do IMC na avaliação da distribuição de gordura corporal.(35) O perímetro abdominal (PA) é utilizado frequentemente como medida de gordura abdominal, mas o índice cintura:quadril (ICQ) é mais correlacionável com a gordura intra-abdominal, segundo comparações através de ressonância magnética.(35) Um estudo prospectivo por Moore *et al* comprovou um risco aumentado de CCR em doentes com $IMC > 30$, sendo esta correlação mais evidente em homens; no entanto, o PA foi associado a um aumento do risco de CCR em ambos os sexos, sendo esta associação independente do IMC. Outro estudo prospectivo em indivíduos participantes no estudo EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) observou a mesma relação positiva entre IMC e risco de CCR, com maior evidência no sexo masculino, tendo no entanto relacionado o PA e o ICQ com aumento do risco de CCR tanto em homens como em mulheres pré-menopausicas. Esta relação não foi observada em mulheres pós-menopausicas em terapia hormonal de substituição.(35) Numa outra meta-análise, foi demonstrado um risco aumentado de CCR em homens e mulheres com aumento do PA, sendo esta relação mais intensa em homens do que em mulheres; a relação entre o risco de CCR e aumento do ICQ também foi observada, sendo registado um aumento semelhante do risco de CCR para ambos os sexos.(1) Estes dados comprovam uma melhor eficácia do PA, e ainda melhor do ICQ, quando

comparados com o IMC, na aferição risco de incidência de CCR, tanto em homens como mulheres.

A obesidade é cada vez mais considerada como um estado de inflamação crónica assintomática de baixo grau, com implicações em vários sistemas orgânicos, incluindo, em particular, o cólon e recto. Apesar de os mecanismos através dos quais a obesidade influencia a incidência de CCR não estarem totalmente esclarecidos, existe um grau de evidência crescente que apoia mecanismos tanto associados a esta actividade inflamatória na mucosa cólica, como a um estado de insulino-resistência com conseqüente hiperinsulinémia.

Até há alguns anos, consideravam-se os adipócitos como simples células de reserva de gordura. No entanto, nos últimos anos – desde 1994, com a descoberta da leptina(26) –, tem aumentado a evidência que comprova o carácter secretor destas células, nomeadamente de vários factores endócrinos, conjuntamente denominados adipocinas, tais como: leptina, adiponectina, as citocinas factor de necrose tumoral alpha (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6), adiposina e resistina.(26,35) Para além das citocinas secretadas, que apresentam um carácter pró-inflamatório, as células de tecido adiposo apresentam também a capacidade de recrutar macrófagos que secretam moléculas pró-inflamatórias e outras citocinas, contribuindo dessa maneira para o estado pró-inflamatório sistémico crónico típico da obesidade.(35)

Substâncias secretadas pelo tecido adiposo

Factor de necrose tumoral α – TNF α

Interleucina 6, IL6

Resistina

Angiotensina

Adipsina

Factor tecidual iniciador da coagulação

Adiponectina

Aromatase

Substâncias secretadas pelo tecido adiposo – adaptado de Truswell AS. **ABC of Nutrition. 4th edition, 2003**

O papel atribuído a este estado inflamatório crónico de baixo grau na etiologia do CCR baseia-se em estudos que observaram, na sua maioria, uma correlação positiva entre níveis elevados no plasma de proteína C reactiva (PCR) – uma proteína de fase aguda –, e o risco de CCR.(35) Esta correlação pode ser justificada pela acção da inflamação sistémica na mucosa cólica, com activação de uma cascata intracelular através do factor de transcrição NF- κ B, com aumento da expressão da enzima COX-2, síntese de prostaglandinas, e em última instância um aumento da proliferação e migração celular e angiogénese, e diminuição da apoptose e resposta imunitária, factores que contribuem para a carcinogénese cólica.(1,35) Evidência observacional desta hipótese está presente num estudo por Poullis *et al*, através da obtenção de amostras de fezes para análise dos níveis de calprotectina fecal. A calprotectina é um

heterodímero encontrado em neutrófilos, monócitos e macrófagos, e pensa-se que desempenha um papel funcional no processo inflamatório, particularmente naqueles associados a neoplasias epiteliais.(35) Nesse estudo foi observada uma correlação positiva entre os níveis de calprotectina fecais e a obesidade, correlação que foi atenuada quando corrigida para os níveis de PCR, o que sugere uma relação causal entre o estado metabólico de inflamação crónica de baixo grau e a inflamação localizada ao cólon.(35)

A obesidade tem também como complicação a Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), principalmente por acção de adipocinas que contribuem para o desenvolvimento de insulino-resistência, em particular o TNF- α , IL-6, PCR, e resistina, mas também devido a hiperglicémia associada à obesidade.(1,26,35) O risco de desenvolver DM2 é maior nos doentes com obesidade maioritariamente intra-abdominal, observando-se uma relação directa entre este risco e o ICQ de um dado indivíduo(26), demonstrando uma vez mais a utilidade do ICQ na aferição do risco de complicações da obesidade. O desenvolvimento desta insulino-resistência está associado a intolerância à glicose, aumento dos níveis plasmáticos de insulina e diminuição dos níveis de de proteínas de ligação à IGF-1 que resulta no aumento dos níveis de IGF-1 livre.(1,13,35) Num estudo denominado PHS (Physicians' Health Study), envolvendo médicos do sexo masculino, verificou-se um risco 2,5 vezes maior de desenvolvimento de CCR nos indivíduos no quintil superior quanto aos seus níveis séricos de péptideo-C comparando com os indivíduos no quintil inferior.(1) O péptideo-C é um marcador da secreção de insulina, presumindo-se então que a hiperinsulinémia e o aumento dos níveis séricos de IGF-1 predispõe para CCR(1,13,35) – embora alguns estudos indiquem que não predispõe para o cancro rectal(35) – através do aumento da proliferação da mucosa cólica e diminuição da apoptose, como referido anteriormente.(1,35)

Para além da influência do estado inflamatório crónico de baixo grau e da insulino-resistência com conseqüente hiperinsulinémia, também uma outra adipocina, a leptina, promove autonomamente a mitose e suprime a apoptose das células da mucosa cólica, predispondo para CCR.(35)

Com base nos dados epidemiológicos e na evidência actual acerca dos mecanismos carcinogénicos inerentes à obesidade, pode-se concluir que esta aumenta de facto o risco de incidência de CCR. Assim sendo, na prevenção do CCR é mandatário aplicar estratégias no sentido de diminuir o IMC, com diminuição da ingestão energética e aumento do gasto de energia. A ingestão de porções menores nas refeições, alimentos com baixo valor energético como saladas, fruta, vegetais, e evicção de alimentos ricos em calorias como bolos, queijo e alimentos fritos, entre outras medidas, são essenciais na alteração dos hábitos alimentares com vista a combater a obesidade.(26)

Conclusão

Considerando os padrões alimentares abordados neste trabalho, pode-se afirmar que há um potencial de prevenção primária do CCR associado à intervenção com vista à modificação dos hábitos alimentares na população em geral. Esta intervenção toma um papel de extrema importância especialmente em países desenvolvidos, dada a distribuição epidemiológica típica desta patologia, relacionada intimamente com os hábitos alimentares dessas populações. No entanto, não deve ser descurada a sua implementação em países em vias de desenvolvimento, pois a incidência do CCR nesses países apresenta um crescimento em paralelo com o seu desenvolvimento sócio-económico, espelhando a situação ocorrida ao longo do século XX nos países desenvolvidos. Além disso, sendo o CCR uma das causas principais de morte por cancro, e tendo em conta as limitações das opções terapêuticas e de rastreio nesta patologia, é credível que a modificação dos hábitos alimentares possa tomar um papel de relevo na prevenção desta patologia nos dias de hoje.

Como abordagem principal à modificação do estilo de vida no âmbito da alimentação, o estudo dos padrões alimentares, abordados como uma combinação complexa de componentes da alimentação, apresenta-se com uma associação forte, tanto positiva como negativa, à modulação da incidência do CCR. A utilização deste tipo de abordagem na implementação de estratégias eficazes na população é de valorizar, dado que, ao agrupar vários alimentos com características semelhantes, torna-se mais facilmente perceptível e passível de ser adoptado pela população, ao contrário da implementação de alimentos individualizados.

A evidência actual sugere com um elevado grau de evidência um efeito benéfico por parte da dieta Mediterrânica. Este achado representa um enorme valor para a elaboração de estratégias preventivas contra o desenvolvimento de CCR, com aplicação na população em

geral. Deve ser sugerido uma compliance com este padrão alimentar, com especial relevância ao consumo de alimentos ricos em fibra como fruta, vegetais, leguminosas e hidratos de carbono integrais. Apesar de com estes alimentos, se consumidos isoladamente, ser difícil obter uma dose eficaz para a prevenção do CCR, o seu consumo aliado aos restantes componentes da dieta Mediterrânica torna-se eficaz nesse sentido. O consumo de fibra aumenta a concentração de butirato junto ao epitélio cólico, diminui a carga glicémica e a consequente hiperglicémia, e proporciona a diluição e adsorção de carcinogéneos fecais, alteração do metabolismo dos ácidos biliares e modulação do tempo de trânsito intestinal, factores que contribuem para a sua acção quimiopreventiva. O consumo de laticíneos com baixo teor de gordura, peixe e carne de aves como fontes alternativas de proteína são também parte integrante da dieta mediterrânica, com uma acção quimiopreventiva que reside principalmente na menor ingestão de gorduras, mas também diferentes tipos de gordura, nomeadamente diferentes tipos de ácidos gordos. Neste contexto, proporcionam um consumo superior de AG ω -3, e inferior de AG ω -6, aumentando o rácio ω -3 : ω -6. Este rácio é mais importante do que o consumo total de AG ω -3 na inibição de factores pró-inflamatórios, o que coloca estes alimentos numa posição de utilidade extrema na prevenção do CCR com base na restrição de gorduras. O consumo baixo a moderado de álcool, preferencialmente vinho tinto, dado o seu rico conteúdo de polifenóis, e ainda o consumo exclusivo de azeite como gordura de adição, devido ao seu alto teor de MUFA, proporcionam à dieta Mediterrânica uma relevância ainda maior no âmbito da prevenção do CCR.

A evicção de um padrão alimentar tipicamente Ocidental foi também associado a uma medida a tomar na prevenção do CCR. As carnes vermelhas e carnes processadas, pelo seu alto teor de gorduras, deficiência em AG ω -3 relativamente às fontes proteicas mediterrânicas, pelo estímulo que provocam à libertação de insulina endógena, e pela formação de elevadas

quantidades de aminas heterocíclicas durante a sua confecção, são alimentos favoráveis ao desenvolvimento de CCR, através de promoção da inflamação e mediação imunológica. Também o consumo de hidratos de carbono refinados promove a libertação endógena de insulina em altas doses, além do consumo acentuado álcool promover mecanismos citotóxicos, todos estes factores culminando num risco aumentado de CCR para os praticantes deste padrão alimentar.

Quanto ao consumo de micronutrientes, o cálcio apresentou uma actividade quimiopreventiva modesta, assim como a vitamina D, apesar de a ligação entre os seus mecanismos de intervenção não estar esclarecida. É recomendada a manutenção de um nível sérico de vitamina D de 30ng/ml, pois apesar de não existirem recomendações livres de controversa para a sua utilização na prevenção do CCR, este nível é indicado para a influência benéfica da vitamina D noutras patologias. O folato apresenta uma dicotomia na forma como influencia os processos carcinogénicos no colón, pelo que há uma necessidade de estudos mais atentos para aferir a dose e o momento ideais para a sua implementação benéfica durante a sequência ACF-adenoma-carcinoma. É recomendada a dose diária de 400µg para adultos, 500µg para mulheres em lactação, e 600µg para grávidas, não sendo livre de controvérsia o benefício da sua suplementação. Quanto às vitaminas, apesar de evidência do seu efeito antioxidante e anti-inflamatório, a maioria dos estudos não confirma um efeito benéfico na prevenção do CCR, pelo que devem ser consumidas na sua dose diária recomendada dado ao seu efeito protector contra outras patologias crónicas.

A obesidade, como patologia intimamente correlacionada com a alimentação, foi relacionada com um aumento do risco do CCR, dado as suas propriedades pró-inflamatórias crónicas de baixo grau e a semelhança epidemiológica com esta neoplasia. O desenvolvimento associado de insulino-resistência, DM2, e consequente hiperinsulinémia é também um factor

agravante desta relação positiva entre obesidade e risco de CCR. Deve então ser recomendada a aplicação de estratégias para a diminuição da ingestão energética, através de ingestão de alimentos com baixo valor calórico e alta densidade em nutrientes e de refeições constituídas por porções não excessivas. O gasto de energia deve ser aumentado, com recurso essencialmente a exercício físico regular, que pode também proporcionar um efeito benéfico na prevenção do CCR, através da obtenção dum balanço energético favorável, entre outros mecanismos.

Bibliografia

1. Chan A, Giovannucci E. **Primary prevention of colorectal cancer.** *Gastroenterology.* 2010;138(6):2029–43.
2. Pan M-H, Lai C-S, Wu J-C, Ho C-T. **Molecular mechanisms for chemoprevention of colorectal cancer by natural dietary compounds.** *Mol. Nutr. Food Res.* 2011 Jan;55(1):32–45.
3. Goldman L. **Goldman’s Cecil Medicine.** 24th Editi. New York: Elsevier Inc.; 2012. p. 3031.
4. Nolfo F, Rametta S, Marventano S, Grosso G, Mistretta A, Drago F, et al. **Pharmacological and dietary prevention for colorectal cancer.** *BMC Surg.* 2013 Oct 8;13 Suppl 2:S16.
5. Pinto CG, Paquete AT, Pissarra I. **Colorectal cancer in Portugal.** *Eur. J. Health Econ.* 2009 Jan;10 Suppl 1:S65–73.
6. Joshu C, Parmigiani G, Colditz G, Platz E. **Opportunities for the primary prevention of colorectal cancer in the United States.** *Cancer Prev. Res.* 2012; 5(1):138–45.
7. Campos FG, Logullo Waitzberg a G, Kiss DR, Waitzberg DL, Habr-Gama A, Gama-Rodrigues J. **Diet and colorectal cancer: current evidence for etiology and prevention.** *Nutr. Hosp. organo Of. la Soc. Esp. Nutr. Parenter. y Enter.* 2005;20(1):18–25.
8. Jänne P, Mayer R. **Chemoprevention of colorectal cancer.** *N. Engl. J. Med.* 2005;19(1):1–24.
9. Randi G, Edefonti V, Ferraroni M, La Vecchia C, Decarli A. **Dietary patterns and the risk of colorectal cancer and adenomas.** *Nutr. Rev.* 2010 Jul;68(7):389–408.
10. Boursi B, Arber N. **Current and future clinical strategies in colon cancer prevention and the emerging role of chemoprevention.** *Curr. Pharm. Des.* 2007;2274–82.
11. Djuric Z. **The Mediterranean diet: Effects on proteins that mediate fatty acid metabolism in the colon.** *Nutr. Rev.* 2011;69(12):730–44.
12. Agnoli C, Grioni S, Sieri S. **Italian Mediterranean Index and risk of colorectal cancer in the Italian section of the EPIC cohort.** ... *J. Cancer* 2012 Mar 15; 132(6):1404–11.

13. Kontou N, Psaltopoulou T. **Metabolic Syndrome and Colorectal Cancer The Protective Role of Mediterranean Diet—A Case–Control Study.** *Angiology.* 2012 Jul; 63(5):390–6.
14. Dixon LB, Subar AF, Peters U, Weissfeld JL, Bresalier RS, Risch A, et al. **Adherence to the USDA Food Guide , DASH Eating Plan , and Mediterranean Dietary Pattern Reduces Risk of Colorectal Adenoma 1 – 3.** 2007;(April):2443–50.
15. González-Rodríguez LG, Aparicio A, López-Sobaler AM, Ortega RM. **Omega 3 and omega 6 fatty acids intake and dietary sources in a representative sample of Spanish adults.** *Int. J. Vitam. Nutr. Res.* 2013 Feb; 83(1):36–47.
16. Norat T, Bingham S, Ferrari P, Slimani N, Jenab M, Mazuir M, et al. **Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition.** *J. Natl. Cancer Inst.* 2005 Jun 15; 97(12):906–16.
17. Burkitt DP. **Related disease--related cause?** *Lancet* 1969 Dec 6; 2(7632):1229–31.
18. Forte A, Sanctis R De, Leonetti G, Manfredelli S, Urbano V, Bezzi M. **Dietary chemoprevention of colorectal cancer.** 2008;261–8.
19. Boutron M, Wilpart M, Faivre J. **Diet and colorectal cancer.** *Eur. J. Cancer* 2007; 53:1913–20.
20. Alberts DS, Martínez ME, Roe DJ, Guillén-Rodríguez JM, Marshall JR, van Leeuwen JB, et al. **Lack of effect of a high-fiber cereal supplement on the recurrence of colorectal adenomas.** *Phoenix Colon Cancer Prevention Physicians' Network. N. Engl. J. Med.* 2000 Apr 20; 342(16):1156–62.
21. Kritchevsky D. **Epidemiology of fibre, resistant starch and colorectal cancer.** *Eur. J. Cancer Prev.* 1995 Oct; 4(5):345–52.
22. Lee J, Chan A. **Fruit, vegetables, and folate: cultivating the evidence for cancer prevention.** *Gastroenterology.* 2011; 141(1):16–20.
23. Wu H, Dai Q, Shrubsole MJ, Ness RM, Schlundt D, Smalley WE, et al. **Fruit and Vegetable Intakes Are Associated with Lower Risk of Colorectal Adenomas.** 2009;5–8.
24. Oh K, Willett WC, Fuchs CS, Giovannucci E. **Dietary Marine n -3 Fatty Acids in Relation to Risk of Distal Colorectal Adenoma in Women Dietary Marine n -3 Fatty Acids in Relation to Risk of Distal Colorectal Adenoma in Women.** 2005;835–41.

25. Gerhardsson de Verdier M, Hagman U, Peters RK, Steineck G, Overvik E. **Meat, cooking methods and colorectal cancer: a case-referent study in Stockholm.** *Int. J. Cancer.* 1991 Oct 21; 49(4):520–5.
26. Truswell AS. **ABC of Nutrition.** 4th ed. London: BMJ Books; 2003. p. 149.
27. Dai Q, Sandler R, Barry E. **Calcium, magnesium, and colorectal cancer.** *Epidemiol.* 2012; 23(3):504–5.
28. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, Beeson WL, van den Brandt PA, Colditz GA, et al. **Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies.** *J. Natl. Cancer Inst.* 2004 Jul 7; 96(13):1015–22.
29. Miller E a, Keku TO, Satia J a, Martin CF, Galanko J a, Sandler RS. **Calcium, dietary, and lifestyle factors in the prevention of colorectal adenomas.** *Cancer.* 2007 Feb 1; 109(3):510–7.
30. Kim Y-I. **Folate, colorectal carcinogenesis, and DNA methylation: lessons from animal studies.** *Environ. Mol. Mutagen.* 2004 Jan; 44(1):10–25.
31. Kim Y-I. **Folate and colorectal cancer: an evidence-based critical review.** *Mol. Nutr. Food Res.* 2007 Mar; 51(3):267–92.
32. Sanjoaquin MA, Allen N, Couto E, Roddam AW, Key TJ. **Folate intake and colorectal cancer risk: a meta-analytical approach.** *Int. J. Cancer.* 2005 Feb 20; 113(5):825–8.
33. McKeown-Eyssen G, Holloway C, Jazmaji V, Bright-See E, Dion P, Bruce WR. **A randomized trial of vitamins C and E in the prevention of recurrence of colorectal polyps.** *Cancer Res.* 1988 Aug 15; 48(16):4701–5.
34. Ponz de Leon M, Roncucci L. **Chemoprevention of colorectal tumors: role of lactulose and of other agents.** *Scand. J. Gastroenterol. Suppl.* 1997 Jan; 222:72–5.
35. Johnson IT, Lund EK. **Review article: nutrition, obesity and colorectal cancer.** *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2007 Jul 15; 26(2):161–81.