JDCR
Journal of Digestive Cancer Research
https://doi.org/10.52927/jdcr.2023.11.2.77
pISSN: 2950-9394 eISSN: 2950-9505
Journal of Digestive Cancer Research 2023;11(2):77-84
REVIEW ARTICLE

대장암 예방을 위한 영양학적 이슈

정소연[1,2], 김정호[1,2,3]

[1]가천대학교 길병원 가천의생명융합연구원, [2]가천대학교 길병원 내과학교실, [3]가천대학교 의과대학

Nutritional Issues for Colorectal Cancer Prevention

Soyeon Jeong[1,2], Jung Ho Kim[1,2,3]

[1]Gachon Biomedical Convergence Institute, [2]Department of Internal Medicine, Gachon University Gil Medical Center, [3]College of Medicine, Gachon University, Incheon, Korea

Received August 1, 2023
Accepted August 4, 2023

Corresponding author:
Jung Ho Kim
E-mail: junghokimm@gilhospital.com
https://orcid.org/0000-0002-6944-473X

Dietary habits play a significant role in the development of colorectal cancer. Over the past decades, various epidemiological and meta-studies have indicated a close relationship among nutrient intake, dietary habits, and incidence of colorectal cancer. Less consumption of red or processed meat and alcohol, if possible, and high consumption of vitamins B and D, garlic, magnesium, fiber, calcium, and omega-3 fatty acids reduce the risk of colorectal cancer. Additionally, balanced diet intake and proper weight maintenance are crucial for colon cancer prevention. All these factors are modifiable and associated with the recurrence and overall survival after cancer development, thereby greatly contributing to the nutritional treatment of patients diagnosed with colorectal cancer.

Key Words: Colorectal neoplasms; Nutrition; Cancer prevention

INTRODUCTION

대장암은 위장관에서 가장 흔한 악성 종양이며 암 사망의 두 번째 주요 원인이다. 2020년 약 190만 건의 새로운 대장암 진단이 있었고 약 935,000명이 사망했다[1]. 우리나라도 지속적으로 대장암 발병률이 증가하고 있고 20–40대의 대장암 발병률은 인구 10만 명당 12.9명으로 42개국 중 1위라는 연구 결과가 나와[2,3] 대장암 예방의 중요성이 크게 대두되고 있다.

대부분 대장암은 유전적 요인과 밀접한 관련이 있다고 알려져 있지만[4] 특정 영양 성분 및 과도한 칼로리 섭취, 흡연, 신체 활동 부족 및 체중 증가 등은 대장암의 위험을 높이는 요인이다[5-7]. 이 요인들은 수정 가능한 요인들로 특히 식이는 진단된 대장암 사례의 거의 50%에 기여한다는 보고도 있다[8]. 또한 대장암은 유방암 등과 함께 영양 요인과 가장 밀접한 관련이 있는 암이다. 1980년대 후반부터 우리나라의 식습관이 서구화되면서 급격하게 증가된 대장암 발병률이 이를 뒷받침한다[9].

특히 식이 성분은 화학적 예방과 발암 진행 모두에서 흥미로운 특성을 보여준다. 기존 연구들은 고지방, 고칼로리 식단에 의한 발암 효과에 초점이 맞춰졌지만, 지난 몇 년 동안 비타민, 미네랄 같은 다양한 영양소, 장내 미생물 대사 등에 대한 관심이 집중되고 있다. 실제로 세계암연구기금/미국 암연구소의 보고서에 따르면 적색육, 가공육 및 지방을 많이 섭취하는 서양식 식단은 대장암 위험을 증가시키며 통곡물, 섬유소, 유제품, 비타민 C/D, 생선 섭취는 대장암 위험을 감소시킨다[10]. 실제로 이들 내용을 뒷받침하는 많은 *in vitro*, *in vivo* 결과가 있다. 적색육의 헴철은 결장의 상피 세포를 손상시키고 상피 과증식을 유도하여 결장 세포의 세포 사멸 및 각질 제거를 억제

Copyright ⓒ Korean Society of Gastrointestinal Cancer Research.
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0). which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

하여 발암에 기여한다[11,12]. 또한 섬유질은 발효에 의해 대변 pH를 감소시켜 세균성 발암 물질 생성을 감소시키고[13], 비타민 D는 신생혈관 형성 및 세포 증식 억제, 세포 사멸을 유도시킬 수 있다[14]. 이렇듯 영양과 대장암 발병 사이에는 밀접한 관련이 있다는 보고들이 있다. 따라서 식품 및 영양소 조절은 대장암 발생과 진행을 줄이기 위한 전략이 될 수 있다.

이에 본고에서는 발표 논문, 역학 연구 및 동물 연구, 대규모 케이스 컨트롤 및 코호트 연구, 무작위 대조실험, 인간을 대상으로 한 다양한 유형의 연구들의 분석을 통해 대장암 예방에 역할을 할 수 있는 주요 식이 요인에 대한 과학적 증거를 검토하여 제시하고자 한다.

MAIN SUBJECTS

식이 및 영양 성분

적색육 및 가공육

적색육은 단백질이 풍부하고 철, 아연, 비타민 B12 등 필수 영양소의 주요 공급원이고, 가공육은 방부제로 사용되는 무기 유황의 풍부한 공급원이다. 적색육의 헴철은 산화스트레스, 세포 증식 및 강력한 발암 물질인 N-니트로소 화합물의 형성을 유발할[15,16] 수 있고 가공육은 염분과 아질산나트륨을 다량 함유하고 있다[17]. 적색육이 하루 100 g 증가하고 가공육이 하루 50 g 증가될 때 대장암 위험(relative risk, RR)이 약 14% 더 높으며 (RR = 1.14; 95% confidence interval [CI], 1.04–1.24) 이는 0.14 kg/일에서 정체기를 보였다[18]. 여자(RR = 1.01; 95% CI, 0.87–1.17)에서보다 남자(RR = 1.21; 95% CI, 1.04–1.42)가 적색육 및 가공육 섭취 시 대장암의 상대 위험이 더 높다는 연구 결과도 있다[19]. 또한, 처리 방법이 매우 중요하다. 고온에서 졸이거나 화염과 직접 접촉하여 조리된 고기는 다환방향족탄화수소, 헤테로사이클릭아민 등의 변이를 유발하며[20] 아질산나트륨은 발암 물질인 니트로사민을 생성한다[21]. 그러나, 가금류와 생선은 적색육과 대조적으로 대장암 발병을 감소시킬 수 있다. 따라서 위 결과들에 근거하여 대장암 예방을 위해 적색육과 가공육 섭취를 제한하고 가금류와 생선으로 대체하고 삶거나 찌는 조리법을 이용하는 것이 좋다.

비타민 B군

비타민 B군은 거의 100가지 효소 반응에 관여하며 DNA 메틸화, 합성, 수리에 필수적이다[22,23]. 리보플라빈(비타민 B2), 피리독신(비타민 B6), 엽산(비타민 B9), 코발라민(비타민 B12)을 포함하는 비타민 B군이 대장암 위험과 관련이 있다는 많은 보고가 있지만 비타민 B6와 엽산을 제외한 나머지와 대장암 형성과의 관련성은 아직 명확하지 않다.

비타민 B6와 엽산은 세포 증식, 혈관신생, 산화스트레스, 염증 및 산화질소 합성을 감소시켜 대장암 발생을 억제할 수 있다[24,25]. 혈중 내 피리독살 5'-인산(비타민 B6의 주요 활성 조효소 형태) 100 nmol/L 증가의 RR은 0.51 (95% CI, 0.38–0.69)로 대장암 위험과 반비례했다[26].

엽산은 가장 많이 연구되는 암 예방제로, 인간은 엽산을 생성하지 못하므로 과일, 채소를 통해 섭취해야 한다[27]. 최소 20 nmol/L 이상의 필수 혈청 엽산 섭취는 전체 게놈 또는 특정 위치의 저메틸화를 유도하여 대장암 발생 가능성을 감소시킨다[28,29]. 그러나 정상 조직에서는 항종양 역할을 하는 반면, 종양세포에서는 DNA 합성과 염증성 면역 반응 경로의 자극을 통해 기존 종양의 성장과 진행을 유도할 수 있다[30]. 그럼에도 불구하고 적절한 엽산 섭취는 엽산 결핍 시 일관되게 관찰되는 대장암 위험 증가를 감소시킬 수 있다.

섬유질

많은 연구 결과에서 섬유질 섭취가 대장암 위험과 반비례 관계가 있음을 시사하고 있다. 한 전향적 메타 분석에서 10 g/일의 섬유질을 섭취한 경우 대장암 발생의 상대적 위험이 10% 감소했으며 대장암 환자의 낮은 사망률과 관련이 있었다[31,32]. 또한 European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition 연구에서는 섬유질 섭취량이 가장 높은 5분위에서 가장 낮은 5분위에 비해 대장암 발생 위험이 40% 감소됨이 확인되었다[33]. 이는 아마도 섬유질 섭취로 인한 대변 질량 증가로 장내 발암 물질을 희석시키고 발암 물질이 장내에 머무는 시간 감소, 장내 유익균에 의한 섬유질 발효로부터 낙산(butyrate) 등을 생성하여 세포 사멸 촉진, 암세포의 증식 억제, 항염 효과를 유발해 장내 건강을 유지시켜주기 때문일 것이다[17,34].

https://doi.org/10.52927/jdcr.2023.11.2.77

마늘

알릴황 성분, 플라보노이드 및 셀레늄 같은 성분을 포함하고 있는 마늘은 다양한 기관에서 종양 형성을 억제한다고 알려져 있다[35]. 마늘 섭취량이 높을수록 대장암 발병 위험이 감소되며 마늘 섭취량이 많은 그룹이 낮은 섭취량 그룹에 비해 대장암 발병률이 약 20% 감소되었다[36]. 또한 대장암 환자에서 고용량 숙성 마늘 추출물을 12개월 동안 섭취할 경우 선종의 총 크기와 수 모두 억제되었으며 새로운 선종 발생이 29% 감소되었다[37].

마그네슘

마그네슘은 게놈 안정성 및 DNA 합성에 중요한 역할을 하며 향신료, 견과류, 커피, 녹색 잎이 많은 채소에 풍부하다[38,39]. 전향적 연구에 대한 메타 분석에서 마그네슘을 많이 섭취한 그룹이 적게 섭취한 그룹보다 RR이 0.89 (95% CI, 0.79–1.00)로 대장암에 대한 위험이 감소되었다[40].

칼슘과 비타민 D

칼슘과 비타민 D의 높은 섭취는 독성에 대한 상피 세포 노출 감소, 칼슘의 세포 내 작용을 통한 장 점막 및 상피 세포의 증식 억제, 신생혈관 형성 억제와 같은 다양한 메커니즘에 의해 대장암 위험을 감소시킬 수 있다[41,42]. 순환하는 비타민 D가 10 ng 증가하면 대장암 발병 위험이 26% 감소하며 대장암 위험 감소에 필요한 이상적인 비타민 D의 농도는 75–100 nmol/L로 제안되었다[43,44]. 또한 칼슘 섭취량을 하루 300 mg씩 늘리면 대장암 위험이 10% 감소되었다[45]. 다른 연구에서는 식이 칼슘 섭취의 최고 5분위에서 대장암 발생률이 22% 감소되었다[46]. 칼슘과 비타민 D의 병용 투여는 칼륨 단독 투여보다 건강한 점막 손상을 예방하며 대장암 위험을 약 40% 감소시킨다[47].

오메가-3 지방산

많은 *in vitro*, *in vivo* 실험들은 등푸른 생선, 연어, 호두 등에 풍부한 오메가-3 지방산이 염증을 유발하고 세포 성장을 촉진하는 cyclooxygenase-2 효소 및 아라키돈산 유래 에이코사노이드 억제에 의해 대장암 발생을 억제하는 역할을 한다고 알려져 있다[48,49]. 그러나 역학 연구는 대장암 발생 억제에 관해 아직 논란의 여지가 있다. 오메가-3 지방산이 풍부한 생선 소비는 대장암 위험과 반비례 관계에 있으며 대장암 발생을 12% 억제한[50] 반면, 또 다른 연구에서는 오메가-3 지방산 섭취와 대장암 위험 사이에 유의미한 연관성이 없었다[51]. 그러나 생선 유래 오메가-3 섭취량이 많을수록 대장암 발생 위험이 감소하는 반면, 오메가-6 지방산인 리놀레산의 많은 섭취는 대장암 발생 위험 증가와 관련이 있다는 보고가 있다[49,51]. 현대인들은 오메가-3 대 오메가-6 지방산의 섭취 비율이 1:20 이상으로 이상적 비율이라고 알려진 1:1 또는 1:2보다 오메가-6 지방산의 섭취가 월등히 많다[52,53]. 오메가-3 지방산은 오메가-6 지방산 대사를 경쟁적으로 억제할[54] 수 있는데 오메가-3 지방산의 섭취가 너무 적고 오메가-6 지방산의 섭취를 고려하지 않아 역학 연구에서 대장암 발병과 오메가-3 지방산 섭취와의 연관성이 없었을 가능성이 있다. 많은 *in vitro*, *in vivo* 실험들과 일부 역학 연구들이 오메가-3 지방산이 대장암 발생을 억제할 수 있음을 시사하고 있으므로 오메가-3 대 오메가-6 지방산의 상호 작용 등 다양한 요인들을 고려한 추가 연구가 필요하다.

기타 생활 방식

술

술은 대장암을 포함한 다양한 암에서 발병의 주요 위험요소 중 하나이다. 장에서 알코올 대사 산물인 아세트알데히드는 DNA 합성 및 복구 방해, 산화스트레스 및 지질과산화, 글루타티온의 구조와 기능 변화, 후생유전학적 변화, 상피 점막 증식 및 면역 조절 같이 암을 촉진하는 반응들이 활성화되어 대장암 위험을 높인다[55]. 또한 대장암 발병에서 알코올의 영향은 가족력과 대사의 개인차에 의해 달라질 수 있으나 매일 소주 반 병 이상의 음주는 대장암의 위험을 높이는 것으로 보고되고 있다[56].

흡연

많은 연구에서 과도한 흡연은 대장암 위험을 20–60% 증가시킬 수 있다고 보고했다. 메타 분석을 통해 흡연자가 비흡연자에 비해 대장암이 발생할 가능성이 약 1.2배 더 높으며 용량, 처음 흡연 연령, 흡연 기간도 대장암 발병률과 유의미하게 관련이 있다[57,58]. 또한, 금연 후 약 25년이 지나야 흡연으로 인한 대장암 위험이 감소했다[59].

에너지 균형

식단에서 에너지 균형은 비만 및 관련 대사 장애에 매우 중요하며 이들은 대장암 발달에 영향을 미칠 수 있다. 장기적인 에너지 불균형은 과체중과 비만으로 이어지고 대장암은 비만인 사람에서 1.3배 더 높게 나타나며 체질량지수가 1단위 증가하고 허리 둘레가 1인치 증가할 때마다 그 위험이 2–3% 증가한다[60,61]. 또한 남성보다 여성의 비만이 대장암 발생과 더 강한 연관성이 있다[62]. 과도한 지방은 저산소 환경을 조성하여 염증을 유발하고 인슐린 저항성이 생겨 더 많은 인슐린이 생성된다. 또한 지방세포에서 주로 생성되는 렙틴 호르몬의 수치가 증가되고 장내 미생물 불균형을 유발하여 대장 종양 발생에 역할을 할 수 있다[63]. 장내 미생물들은 독성 대사물질 또는 발암성 물질을 생성한다. 이들 물질들은 β-catenin 및 NF-κB 경로 활성화 같은 다양한 메커니즘을 통해 대장암 발생에서 중요한 역할을 한다. 그러나 단쇄 지방산 또는 니아신 같은 일부 박테리아 대사 산물은 대장암 세포 증식을 억제하기도 한다. 장내 미생물들의 대사 산물들에 대한 상충된 결과가 있음에도 불구하고 최근에는 장내 미생물 대사 산물들에 의한 면역 조절 및 장 상피 장벽 활동 개선 가능성이 있다고 보고되었다[64,65]. 따라서 특정 영양소가 장내 미생물 대사에 직·간접적으로 변화를 유도하는지 여부를 명확히 하기 위한 추가 연구가 필요하다.

CONCLUSION

영양 요인이 모든 대장암 사례의 거의 절반을 차지하는 것으로 추정되고 대장암 진단 후 재발, 전체 생존과도 관련이 있으므로 대장암 발생 및 진단 후 식습관이 중요하다. 가급적이면 적색육과 가공육, 술, 흡연을 줄이거나 피하고, 비타민 B군, 마늘, 마그네슘, 섬유질, 칼슘 및 비타민 D 섭취가 중요할 것이다. 그러나 전 세계적으로 식이는 빠르게 진화하고 변화되고 있어 장기적이고 기술 발전에 따른 새로운 실험 모델 등을 이용한 추가 연구가 필요하다. 이를 통해 대장암 발생에서 영양 요인의 중요성을 확인하여 점점 그 발생률이 증가하고 있는 대장암 예방을 위한 식이 전략을 세워야 할 것이다.

FUNDING

This work was supported by the National Research Foundation of Korea (NRF) grant funded by the Korea government (MSIT) (NRF-2022R1C1C1010335 to JHK).

CONFLICTS OF INTEREST

No potential conflict of interest relevant to this article was reported.

AUTHOR'S CONTRIBUTIONS

Conceptualization: Soyeon Jeong. Data acquisition: Soyeon Jeong. Funding: Jung Ho Kim. Supervision: Jung Ho Kim. Writing—original draft: Soyeon Jeong. Writing—review & editing: Jung Ho Kim, Soyeon Jeong.

ORCID

Soyeon Jeong, https://orcid.org/0000-0002-4568-4579
Jung Ho Kim, https://orcid.org/0000-0002-6944-473X

REFERENCES

1. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2021;71:209-249. https://doi.org/10.3322/caac.21660
2. Oh SY, Lee JH, Kim HJ. Analyses on the factors associated with dietary behavior regarding colon cancer risk. J Nutr Health 2004;37:202-209.
3. Patel SG, Karlitz JJ, Yen T, Lieu CH, Boland CR. The rising tide of early-onset colorectal cancer: a comprehensive review of epidemiology, clinical features, biology, risk factors, prevention, and early detection. Lancet Gastroenterol Hepatol 2022;7:262-274. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00426-X
4. Tralongo AC, Caspani F, Proserpio I, Volpi L, Campiotti L. Body mass index (BMI) influence on Cetuximab-induced antibody-dependent cellular cytotoxicity in

advanced colon cancer. Intern Emerg Med 2023;18:297-303. https://doi.org/10.1007/s11739-022-03124-4

5. GBD 2017 Colorectal Cancer Collaborators. The global, regional, and national burden of colorectal cancer and its attributable risk factors in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. Lancet Gastroenterol Hepatol 2019;4:913-933. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(19)30345-0 Erratum in: Lancet Gastroenterol Hepatol 2020;5:e2. https://doi.org/10.1016/S2468-1253(20)30017-0
6. Song M, Giovannucci E. Preventable incidence and mortality of carcinoma associated with lifestyle factors among white adults in the United States. JAMA Oncol 2016;2:1154-1161. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.0843
7. Catalán V, Domench P, Gómez-Ambrosi J, et al. Dermatopontin influences the development of obesity-associated colon cancer by changes in the expression of extracellular matrix proteins. Int J Mol Sci 2022;23:9222. https://doi.org/10.3390/ijms23169222
8. Kune GA, Bannerman S, Watson LF. Attributable risk for diet, alcohol, and family history in the Melbourne Colorectal Cancer Study. Nutr Cancer 1992;18:231-235. https://doi.org/10.1080/01635589209514223
9. Khil H, Kim SM, Hong S, et al. Time trends of colorectal cancer incidence and associated lifestyle factors in South Korea. Sci Rep 2021;11:2413. https://doi.org/10.1038/s41598-021-81877-2
10. Diet, nutrition, physical activity and colorectal cancer. Revised 2018. https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Colorectal-cancer-report.pdf (accessed Jul 21, 2023).
11. IJssennagger N, Rijnierse A, de Wit N, et al. Dietary haem stimulates epithelial cell turnover by downregulating feedback inhibitors of proliferation in murine colon. Gut 2012;61:1041-1049. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2011-300239
12. Ijssennagger N, Belzer C, Hooiveld GJ, et al. Gut microbiota facilitates dietary heme-induced epithelial hyperproliferation by opening the mucus barrier in colon. Proc Natl Acad Sci U S A 2015;112:10038-10043. https://doi.org/10.1073/pnas.1507645112
13. Young GP, Hu Y, Le Leu RK, Nyskohus L. Dietary fibre and colorectal cancer: a model for environment--gene interactions. Mol Nutr Food Res 2005;49:571-584. https://doi.org/10.1002/mnfr.200500026
14. Fedirko V, Bostick RM, Flanders WD, et al. Effects of vitamin D and calcium supplementation on markers of apoptosis in normal colon mucosa: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial. Cancer Prev Res (Phila) 2009;2:213-223. https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-08-0157
15. Cross AJ, Pollock JR, Bingham SA. Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat. Cancer Res 2003;63:2358-2360.
16. Sesink AL, Termont DS, Kleibeuker JH, Van der Meer R. Red meat and colon cancer: the cytotoxic and hyperproliferative effects of dietary heme. Cancer Res 1999;59:5704-5709.
17. Song M, Garrett WS, Chan AT. Nutrients, foods, and colorectal cancer prevention. Gastroenterology 2015;148:1244-1260.e16. https://doi.org/10.1053/j.gastro.2014.12.035
18. Chan DS, Lau R, Aune D, et al. Red and processed meat and colorectal cancer incidence: meta-analysis of prospective studies. PLoS One 2011;6:e20456. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0020456
19. Alexander DD, Weed DL, Cushing CA, Lowe KA. Meta-analysis of prospective studies of red meat consumption and colorectal cancer. Eur J Cancer Prev 2011;20:293-307. https://doi.org/10.1097/CEJ.0b013e328345f985
20. John EM, Stern MC, Sinha R, Koo J. Meat consumption, cooking practices, meat mutagens, and risk of prostate cancer. Nutr Cancer 2011;63:525-537. https://doi.org/10.1080/01635581.2011.539311
21. Karwowska M, Kononiuk A. Nitrates/nitrites in food-risk for nitrosative stress and benefits. Antioxidants (Basel) 2020;9:241. https://doi.org/10.3390/antiox9030241
22. Kennedy DO. B vitamins and the brain: mechanisms, dose and efficacy--a review. Nutrients 2016;8:68. https://doi.org/10.3390/nu8020068

23. Shane B. Folate and vitamin B12 metabolism: overview and interaction with riboflavin, vitamin B6, and polymorphisms. Food Nutr Bull 2008;29(2 Suppl):S5-S16; discussion S17-S19. https://doi.org/10.1177/15648265080292S103
24. Ferrari A, Torrezan GT, Carraro DM, Aguiar Junior S. Association of folate and vitamins involved in the 1-carbon cycle with polymorphisms in the methylenetetrahydrofolate reductase gene (MTHFR) and global DNA methylation in patients with colorectal cancer. Nutrients 2019;11:1368. https://doi.org/10.3390/nu11061368
25. Le Marchand L, White KK, Nomura AM, et al. Plasma levels of B vitamins and colorectal cancer risk: the multiethnic cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:2195-2201. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0141
26. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Vitamin B6 and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. JAMA 2010;303:1077-1083. https://doi.org/10.1001/jama.2010.263
27. Crider KS, Bailey LB, Berry RJ. Folic acid food fortification-its history, effect, concerns, and future directions. Nutrients 2011;3:370-384. https://doi.org/10.3390/nu3030370
28. Sanchez H, Hossain MB, Lera L, et al. High levels of circulating folate concentrations are associated with DNA methylation of tumor suppressor and repair genes p16, MLH1, and MGMT in elderly Chileans. Clin Epigenetics 2017;9:74. https://doi.org/10.1186/s13148-017-0374-y
29. Fujimori S, Gudis K, Takahashi Y, et al. Determination of the minimal essential serum folate concentration for reduced risk of colorectal adenoma. Clin Nutr 2011;30:653-658. https://doi.org/10.1016/j.clnu.2011.04.007
30. Protiva P, Mason JB, Liu Z, et al. Altered folate availability modifies the molecular environment of the human colorectum: implications for colorectal carcinogenesis. Cancer Prev Res (Phila) 2011;4:530-543. https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-10-0143
31. Greenberg ER, Baron JA, Freeman DH Jr, Mandel JS, Haile R. Reduced risk of large-bowel adenomas among aspirin users. The Polyp Prevention Study Group. J Natl Cancer Inst 1993;85:912-916. https://doi.org/10.1093/jnci/85.11.912
32. Song M, Wu K, Meyerhardt JA, et al. Fiber intake and survival after colorectal cancer diagnosis. JAMA Oncol 2018;4:71-79. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2017.3684 Erratum in: JAMA Oncol 2019;5:579. https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2019.0286
33. Norat T, Bingham S, Ferrari P, et al. Meat, fish, and colorectal cancer risk: the European Prospective Investigation into cancer and nutrition. J Natl Cancer Inst 2005;97:906-916. https://doi.org/10.1093/jnci/dji164
34. Ioniță-Mîndrican CB, Ziani K, Mititelu M, et al. Therapeutic benefits and dietary restrictions of fiber intake: a state of the art review. Nutrients 2022;14:2641. https://doi.org/10.3390/nu14132641
35. Milner JA. Preclinical perspectives on garlic and cancer. J Nutr 2006;136(3 Suppl):827S-831S. https://doi.org/10.1093/jn/136.3.727S
36. Zhou X, Qian H, Zhang D, Zeng L. Garlic intake and the risk of colorectal cancer: a meta-analysis. Medicine (Baltimore) 2020;99:e18575. https://doi.org/10.1097/MD.0000000000018575
37. Lee J, Zhao N, Fu Z, Choi J, Lee HJ, Chung M. Effects of garlic intake on cancer: a systematic review of randomized clinical trials and cohort studies. Nutr Res Pract 2021;15:773-788. https://doi.org/10.4162/nrp.2021.15.6.773
38. Blaszczyk U, Duda-Chodak A. Magnesium: its role in nutrition and carcinogenesis. Rocz Panstw Zakl Hig 2013;64:165-171.
39. Szot M, Karpęcka-Gałka E, Dróżdż R, Frączek B. Can nutrients and dietary supplements potentially improve cognitive performance also in esports? Healthcare (Basel) 2022;10:186. https://doi.org/10.3390/healthcare10020186
40. Chen GC, Pang Z, Liu QF. Magnesium intake and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. Eur J Clin Nutr 2012;66:1182-1186. https://doi.org/10.1038/ejcn.2012.135
41. Gao Y, Um CY, Fedirko V, et al. Effects of supplemental vitamin D and calcium on markers of proliferation, differentiation, and apoptosis in the normal colorectal mucosa of colorectal adenoma patients. PLoS One

2018;13:e0208762. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0208762
42. Bostick RM. Effects of supplemental vitamin D and calcium on normal colon tissue and circulating biomarkers of risk for colorectal neoplasms. J Steroid Biochem Mol Biol 2015;148:86-95. https://doi.org/10.1016/j.jsbmb.2015.01.010
43. Ma Y, Zhang P, Wang F, Yang J, Liu Z, Qin H. Association between vitamin D and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. J Clin Oncol 2011;29:3775-3782. https://doi.org/10.1200/JCO.2011.35.7566
44. McCullough ML, Zoltick ES, Weinstein SJ, et al. Circulating vitamin D and colorectal cancer risk: an international pooling project of 17 cohorts. J Natl Cancer Inst 2019;111:158-169. https://doi.org/10.1093/jnci/djy087
45. Boxem KV, Zundert JV, van Kleef M. Re: Staal JB, de Bie R, de Vet HC, et al. Injection therapy for subacute and chronic low-back pain. Cochrane Database Syst Rev 2008:CD001824. Spine (Phila Pa 1976) 2009;34:1628-1629; author reply 1629. https://doi.org/10.1097/BRS.0b013e3181aa1ffa
46. Cho E, Smith-Warner SA, Spiegelman D, et al. Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. J Natl Cancer Inst 2004;96:1015-1022. https://doi.org/10.1093/jnci/djh185 Erratum in: J Natl Cancer Inst 2004;96:1724.
47. Wactawski-Wende J, Kotchen JM, Anderson GL, et al. Calcium plus vitamin D supplementation and the risk of colorectal cancer. N Engl J Med 2006;354:684-696. https://doi.org/10.1056/NEJMoa055222 Erratum in: N Engl J Med 2006;354:1102.
48. Gholamalizadeh M, Majidi N, Tajaddod S, et al. Interactions of colorectal cancer, dietary fats, and polymorphisms of arachidonate lipoxygenase and cyclooxygenase genes: a literature review. Front Oncol 2022;12:865208. https://doi.org/10.3389/fonc.2022.865208
49. Larsson SC, Kumlin M, Ingelman-Sundberg M, Wolk A. Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. Am J Clin Nutr 2004;79:935-945. https://doi.org/10.1093/ajcn/79.6.935
50. Figueiredo JC, Mott LA, Giovannucci E, et al. Folic acid and prevention of colorectal adenomas: a combined analysis of randomized clinical trials. Int J Cancer 2011;129:192-203. https://doi.org/10.1002/ijc.25872
51. Shin A, Cho S, Sandin S, Lof M, Oh MY, Weiderpass E. Omega-3 and -6 fatty acid intake and colorectal cancer risk in Swedish women's lifestyle and health cohort. Cancer Res Treat 2020;52:848-854. https://doi.org/10.4143/crt.2019.550
52. Simopoulos AP. An increase in the omega-6/omega-3 fatty acid ratio increases the risk for obesity. Nutrients 2016;8:128. https://doi.org/10.3390/nu8030128
53. Simopoulos AP. The Mediterranean diets: what is so special about the diet of Greece? The scientific evidence. J Nutr 2001;131(11 Suppl):3065S-3073S. https://doi.org/10.1093/jn/131.11.3065S
54. Ernst E. [Blood fluidity and omega-3 fatty acids]. Wien Med Wochenschr 1991;141:141-143, 145. German.
55. Dashti SG, Buchanan DD, Jayasekara H, et al. Alcohol consumption and the risk of colorectal cancer for mismatch repair gene mutation carriers. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2017;26:366-375. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-16-0496
56. Rossi M, Jahanzaib Anwar M, Usman A, Keshavarzian A, Bishehsari F. Colorectal cancer and alcohol consumption-populations to molecules. Cancers (Basel) 2018;10:38. https://doi.org/10.3390/cancers10020038
57. Hannan LM, Jacobs EJ, Thun MJ. The association between cigarette smoking and risk of colorectal cancer in a large prospective cohort from the United States. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2009;18:3362-3367. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0661
58. Liang PS, Chen TY, Giovannucci E. Cigarette smoking and colorectal cancer incidence and mortality: systematic review and meta-analysis. Int J Cancer 2009;124:2406-2415. https://doi.org/10.1002/ijc.24191
59. Gong J, Hutter C, Baron JA, et al. A pooled analysis of smoking and colorectal cancer: timing of exposure and interactions with environmental factors. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2012;21:1974-1985. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0692

60. National Cancer Institute. Obesity and cancer. 2022. https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/obesity/obesity-fact-sheet (accessed Jul 24, 2023).
61. Loomans-Kropp HA, Umar A. Analysis of body mass index in early and middle adulthood and estimated risk of gastrointestinal cancer. JAMA Netw Open 2023;6:e2310002. https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2023.10002
62. Thrift AP, Gong J, Peters U, et al. Mendelian randomization study of body mass index and colorectal cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2015;24:1024-1031. https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-1309
63. Cancer Support Community. What is the link between obesity and colorectal cancer? 2023. https://www.cancersupportcommunity.org/blog/what-link-between-obesity-and-colorectal-cancer (accessed Jul 24, 2023).
64. Gamallat Y, Meyiah A, Kuugbee ED, et al. Lactobacillus rhamnosus induced epithelial cell apoptosis, ameliorates inflammation and prevents colon cancer development in an animal model. Biomed Pharmacother 2016;83:536-541. https://doi.org/10.1016/j.biopha.2016.07.001
65. Kuugbee ED, Shang X, Gamallat Y, et al. Structural change in microbiota by a probiotic cocktail enhances the gut barrier and reduces cancer via TLR2 signaling in a rat model of colon cancer. Dig Dis Sci 2016;61:2908-2920. https://doi.org/10.1007/s10620-016-4238-7

https://doi.org/10.52927/jdcr.2023.11.2.77