

Prävention von Kolonkarzinomen – was kann die Ernährung leisten?

MICHAEL GLEI, CLAUDIA MIENE



Jedes Jahr erkranken weltweit über 1 Million Menschen an Kolorektalkrebs. In der Schweiz sind kolorektale Tumore die zweithäufigste (Frauen) beziehungsweise dritthäufigste (Männer) Krebserkrankung und repräsentieren geschlechtsunabhängig die dritthäufigste Krebstodesursache. Dies ist umso tragischer, da vor allem Darmkrebs eine durchaus vermeidbare Krankheit darstellt. Jeder kann somit täglich dazu beitragen, sein persönliches Krebsrisiko zu senken. Dies bedeutet allerdings nicht, dass jede Krebsform verhindert werden kann. So sind etwa 5 bis 10 Prozent der Neuerkrankungen auf ererbte, genetische Ursachen zurückzuführen. Hinzu kommt, dass auch bei Beachtung aller Empfehlungen Erkrankungen nicht völlig auszuschliessen sind. Die typischen Ernährungsgewohnheiten einer sogenannten Western Style Diet repräsentieren mit etwa 70 Prozent die grösste Gruppe aller Faktoren, die mit einem erhöhten Kolonkrebsrisiko assoziiert sind.



Als Risikofaktoren für Darmkrebs gelten daher insbesondere ein hoher Verzehr an Fleisch und Fleischprodukten, ein übermässiger Konsum alkoholischer Getränke, Übergewicht sowie Rauchen. Demgegenüber sind regelmässige körperliche Aktivität, der reichliche Verzehr von Ballaststoffen, von Milch und eine gute Kalziumversorgung sowie ausreichend Schlaf mit einem verminderten Risiko verbunden.

Krebs ist eine zum Teil vermeidbare Erkrankung

Weltweit stellt Krebs nach Erkrankungen des Herz-Kreislauf-Systems die zweithäufigste Todesursache unter den nicht-infektiösen Krankheiten dar. Jedes Jahr erkranken auf der Welt etwa 10 Millionen Menschen, fast 8 Millionen sterben daran, das sind mehr als an Tuberkulose, Aids und Malaria zusammen (1).

Die hohe Erkrankungsrate und die vielen Sterbefälle sind umso tragischer, da Krebs als eine zumindest zum Teil vermeidbare Krankheit anzusehen ist. Jeder kann somit täglich dazu beitragen, sein persönliches Krebsrisiko zu senken. Dies bedeutet allerdings nicht, dass jede Krebserkrankung vermeidbar ist. 5 bis 10 Prozent der Neuerkrankungen sind auf ererbte, genetische Ursachen zurückzuführen. Hinzu

kommt, dass auch bei Beachtung aller Empfehlungen zur Krebsprävention Erkrankungen nicht völlig auszuschliessen sind.

Exogen bedingte Ursachen für Krebserkrankungen

Da nur 5 bis 10 Prozent aller Krebsfälle auf direkte genetische Defekte zurückgeführt werden können, sind die verbleibenden 90 bis 95 Prozent durch Umweltfaktoren und Lebensgewohnheiten bedingt. *Abbildung 1* fasst die wichtigsten exogenen Krebsrisikofaktoren zusammen. Dabei zeigt sich, dass der Konsum von Tabak und eine ungünstige Ernährungsweise gemeinsam für fast zwei Drittel aller krebsbedingten Todesfälle verantwortlich sind. Hinzu kommt, dass der Effekt sehr stark von der Tumorform ab-

hängt. Deutlich von der Ernährung beeinflusst sind unter anderem Tumore der Brust, der Gebärmutter Schleimhaut und der Gallenblase mit jeweils etwa 50 Prozent der bedingten Todesfälle. Am stärksten ernährungsabhängig ist aber der Dickdarmkrebs, bei dem sogar 70 Prozent der dadurch verursachten Sterbefälle als Folge einer falschen Ernährung angesehen werden (2).

Molekulare Mechanismen der Krebsentstehung

Krebs entsteht durch die Anhäufung von Veränderungen der genetischen Information in den Zielzellen der Karzinogenese, die zu einer Entgleisung der Zellteilung und damit zu unkontrolliertem Wachstum führt. Tumore entwickeln sich in der Regel über einen sehr langen Zeitraum (Jahre

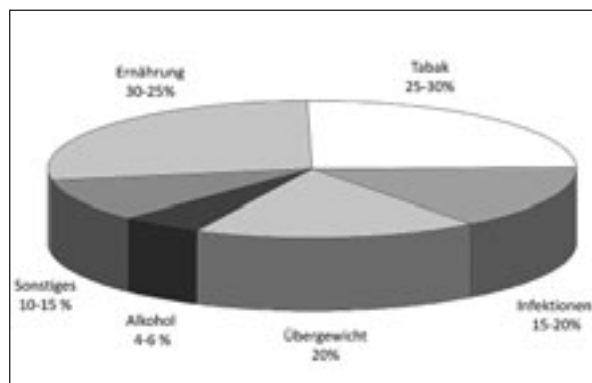


Abbildung 1: Geschätzter Anteil exogener Risikofaktoren an den krebserzeugenden Todesfällen

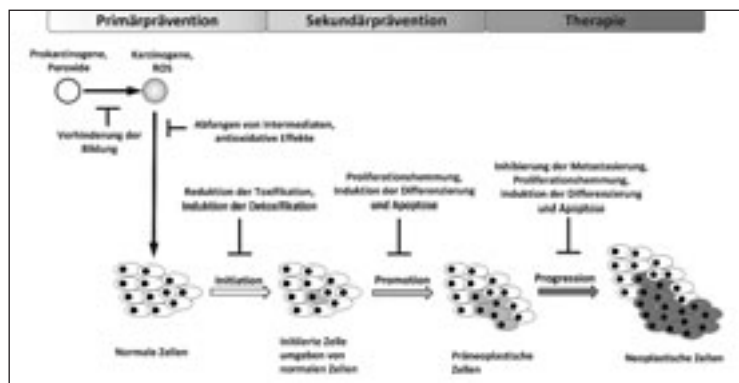


Abbildung 2: Stufen der Karzinogenese und Chemoprävention

bis Jahrzehnte) und durchlaufen dabei drei Phasen: die Initiation (Verlust der Wachstumskontrolle), die Promotion (Zellvermehrung, Anhäufung von präneoplastischen Zellen) und die Progression (Invasion der neoplastischen Zellen und Metastasierung). *Abbildung 2* fasst den Verlauf der Karzinogenese zusammen.

Den Ausgangspunkt der Tumorentstehung bildet meist der Kontakt von Zellen (z.B. Darmzellen) mit DNA-schädigenden Stoffen (Karzinogene, reaktive Sauerstoffspezies [ROS]). Werden die dabei induzierten Veränderungen der DNA nicht erkannt und repariert, kann sich die Störung als Mutation manifestieren. Wenn davon tumorrelevante Gene, wie Tumorsuppressorgene, Protoonkogene oder Reparaturgene, betroffen sind, beginnen sich grundlegende zelluläre Eigenschaften zu verändern. Dies geschieht umso stärker, je mehr Gene im Laufe der Zeit verändert wurden. Im Tumorgewebe (z.B. Dickdarm) sind etwa 80 Mutationen nachweisbar, wobei wahrscheinlich weniger als 15 für den Prozess der Tumorentwicklung von Initiation bis Progression verantwortlich sind (3). Die typischen dabei erworbenen Eigenschaften von Tumorzellen zeigt *Abbildung 3* (nach [4]), wobei weitere Modifikationen (Dysregulation des Energiemetabolismus, Genominstabilität, Entzündungsneigung, Vermeidung der Erkennung/Zerstörung durch das Immunsystem) das Bild komplettieren (5). Gemeinsam tragen die zellulären Veränderungen dazu bei, dass sich Krebszellen weitgehend unbegrenzt vermehren können und darüber hinaus die Fähigkeit erlangen, Gewebebarrieren

zu durchbrechen und Tochtergeschwüre zu bilden.

Chemoprävention

Der Entstehung von Krebs kann sowohl durch die Vermeidung der Exposition mit krebserzeugenden Stoffen (wie heterozyklische aromatische Amine, polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe, Dioxine, Mykotoxine) als auch durch eine gesteigerte Aufnahme protektiver Substanzen (v.a. Vertreter der sekundären Pflanzenstoffe) entgegengewirkt werden (6). Dabei wird die Gabe von pharmakologischen oder natürlichen Stoffen, die zu einer Inhibition der Entwicklung von invasivem Krebs führt, als Chemoprävention bezeichnet. Dies kann entweder durch Verhinderung von DNA-Schäden, die die Karzinogenese initiieren, oder durch Blockierung beziehungsweise Umkehrung der Progression von prämaligen Zellen, in denen sich solche Schäden bereits ereignet haben, erreicht werden (7). Aus *Abbildung 2* wird deutlich, dass der Krebsinitiation in gesunden Zellen im Rahmen der Primärprävention entgegengewirkt werden kann. Substanzen mit schützendem Potenzial können antioxidative Eigenschaften aufweisen oder den Fremdstoffmetabolismus modifizieren, was die Bildung reaktiver Metaboliten vermindert, sowie die Reparatur einer bereits eingetretenen DNA-Schädigung fördern. Haben sich bereits entartete Zellen oder präneoplastische Läsionen gebildet, kann im Rahmen der Sekundärprävention ihr Zellwachstum und Überleben eingeschränkt werden. So verhindert beispielsweise das bei der Darmfermentation von

Ballaststoffen gebildete Butyrat die weitere Entartung bereits geschädigter Zellen durch Wachstumshemmung und Apoptoseinduktion. Im Rahmen der Therapie können Ernährungsfaktoren begleitend eingesetzt werden, um beispielsweise die Effektivität von Zytostatika zu erhöhen oder Nebenwirkungen zu vermindern.

Prävention von Kolorektalkrebs

Weltweit erkranken jedes Jahr über 1 Million Menschen an Kolorektalkrebs, wobei die Mortalitätsrate in den Industrieländern nahezu 33 Prozent erreicht. Da Krebs in der Schweiz keine meldepflichtige Krankheit ist, kann die Erkrankungsverteilung und -häufigkeit anhand kanton-spezifischer Erhebungen nur geschätzt werden. Kolorektale Tumoren sind in der Schweiz als zweithäufigste (Frauen) beziehungsweise dritthäufigste (Männer) Krebserkrankung einzuordnen. Dabei repräsentiert der Dickdarmkrebs bei beiden Geschlechtern die dritthäufigste Krebstodesursache (http://assets.krebsliga.ch/downloads/krebszahlen_01_2008_d.pdf).

Die häufigste Ursache für die Ausbildung von Kolontumoren stellen individuelle Lifestylefaktoren dar. Die typischen Ernährungsgewohnheiten einer sogenannten Western Style Diet repräsentieren mit etwa 70 Prozent die grösste Gruppe aller Faktoren, die mit einem erhöhten Kolonkrebserisiko assoziiert sind (2). Das Risiko für die Entwicklung von Tumoren im Darm kann daher zum einen durch die Vermeidung akzeptierter Risikofaktoren (Fleisch, Alkohol, Übergewicht, Rauchen) und zum

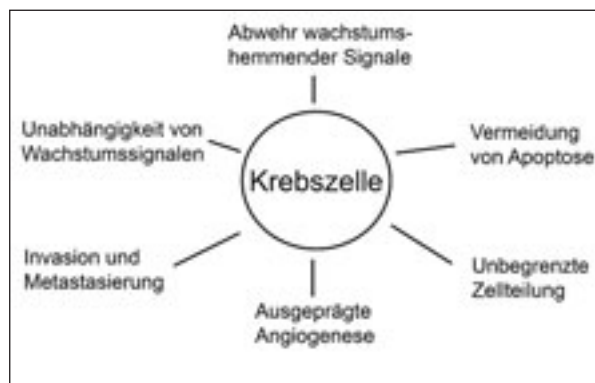


Abbildung 3: Erworbenene Eigenschaften von Krebszellen

anderen durch eine bewusste Ausnutzung relevanter protektiver Massnahmen (Ballaststoffe, Milch, Kalzium, körperliche Aktivität) und solchen mit Hinweisen auf schützende Effekte (Probiotika, ausreichend Schlaf) erreicht werden.

Risikofaktoren für die Entwicklung von Kolorektalkrebs

Fleisch

Laut World Cancer Research Found (WCRF) steigert ein hoher Verzehr von rotem Fleisch (Schwein, Rind, Ziege, Schaf) und verarbeiteten Fleischprodukten (geräuchert, gesalzen) mit überzeugender Evidenz (8) das kolorektale Tumorrisiko. Als zugrunde liegender Mechanismus wird hier vor allem die Bildung karzinogener Substanzen während der Zubereitung (hohe Temperaturen) beziehungsweise durch Konservierung diskutiert. N-Nitrosoverbindungen, heterozyklische Amine und polyzyklische aromatische Kohlenwasserstoffe spielen dabei eine entscheidende Rolle. Nicht zuletzt können Eisenionen (aus Hämeisen) auch zur Entstehung freier Radikale beitragen und damit zu oxidativem Stress führen.

Eine aktuelle, zusammenfassende Betrachtung von Hunderten prospektiven Studien zum Thema macht allerdings deutlich, dass ein positiver Zusammenhang zwischen Fleischkonsum und Dickdarmkrebsrisiko unabhängig von weiteren Ernährungsfaktoren (z.B. geringer Verzehr von Obst, Gemüse und Ballaststoffen) oder Verhaltensmustern (z.B. geringe körperliche Aktivität, Rauchen, Übergewicht) nicht hinreichend belegt werden kann (9).

Alkohol

Die im Jahr 2007 vorgelegten Analysen des WCRF (8) belegen eindrucksvoll das karzinogene Potenzial von Alkohol. Er erhöht mit Sicherheit das Risiko nicht nur für Tumoren in Mund, Rachen, Kehlkopf, Speiseröhre, Brust und Leber, sondern auch im Dickdarm. Schutz davor kann nur ein möglichst vollständiger Verzicht bieten. Die

tumorpromovierenden Mechanismen des Alkohols sind vielfältig (10). Die wichtigsten sind: Bildung von ROS, Aktivierung von Prokarzinogenen durch Enzyminduktion (CYP2E1) sowie zyto- und genotoxische Effekte des gebildeten Acetaldehyds. Hinzu kommen Effekte unter anderem auf die DNA-Methylierungsprozesse oder die DNA-Reparatur.

Übergewicht

Eine besondere Relevanz, nicht nur für das Risiko, Tumoren zu entwickeln, hat das weltweite Problem des zunehmenden Übergewichts. Ein hoher Körperfettanteil erhöht dabei nicht nur die Wahrscheinlichkeit für Tumoren von Speiseröhre, Pankreas, Brust, Gebärmutter und Nieren, sondern auch von Dickdarmkrebs. Zur Abschätzung des Risikos ist nicht nur der Body-Mass-Index, sondern insbesondere auch die Verteilung des Körperfettes ausschlaggebend. So korreliert ein erhöhter Anteil an abdominalem Fett positiv mit dem Dickdarmkrebsrisiko bei Männern und Frauen (11).

Rauchen

Inzwischen ist klar belegt: Tabak ist nicht nur die Ursache für etwa 80 Prozent der Lungentumore, sondern auch an der Ausbildung unterschiedlichster weiterer Tumoren in Mund- und Rachenraum, Kehlkopf, Penis, Magen, Uterus, in der Blase, aber auch im Kolon massgeblich beteiligt (12). Hinzu kommt, dass das Rauchen nicht nur die Tumorinzidenz, sondern auch die Wahrscheinlichkeit einer kolorektalkrebsbedingten Sterblichkeit dramatisch erhöht (13).

Verminderung des Risikos für Kolorektalkrebs durch Beachtung protektiver Faktoren

Körperliche Aktivität

Mittlerweile gibt es auch valide Daten, die belegen, dass regelmässige körperliche Aktivität nicht nur Übergewicht entgegenwirkt und damit das Risiko beispielsweise für Herz-Kreislauf-Erkrankungen vermindert, sondern auch zu einem geringeren Risiko für die Entwicklung von Dickdarmtumoren beiträgt. Darüber hinaus ist als wahrscheinlich anzusehen, dass dem Risiko für Tumoren der Brust und Gebärmutter durch Sport entgegenwirkt werden kann (8).

Ballaststoffe und Probiotika

Die vorliegenden Ergebnisse aus experimentellen Studien, aber auch aus epidemiologischen Erhebungen deuten darauf hin, dass der Konsum von Ballaststoffen (Übersicht über beteiligte chemopräventive Wirkmechanismen, *Abbildung 4*) und möglicherweise auch von Probiotika präventive Effekte auf die Entwicklung von Dickdarmkrebs hat. Dabei ist davon auszugehen, dass bei der Chemoprävention von Dickdarmtumoren eine Reduktion der karzinogenen Belastung im Dickdarm eine wichtige Rolle spielt. Dies wird zum Beispiel erreicht durch eine Verminderung der Aktivität bestimmter bakterieller Enzyme, die an der Transformation von Prokarzinogenen zu Karzinogenen beteiligt sind (14), durch Bindung von Karzinogenen an die Zellwand von Probiotika (15), die Verringerung der Bildung von tumorpromovierenden sekundären Gallensäuren (16) oder durch die Aktivierung von Entgiftungsenzymen in der Mukosa (17). Als weitere protektive Mechanismen werden die Förderung der Apoptose und Zelldifferenzierung (18), die Wachstumshemmung dysplastischer Zellen (19), eine Verbesserung der Barrierefunktion des Epithels (20), eine Aktivierung des Immunsystems (21) sowie die Modulation von Genen, die mit oxidativem und metabolischem Stress (18) assoziiert sind, diskutiert.

Während einige prospektive Kohortenstudien keine Anhaltspunkte für eine bedeutende Assoziation zwischen Ballast-

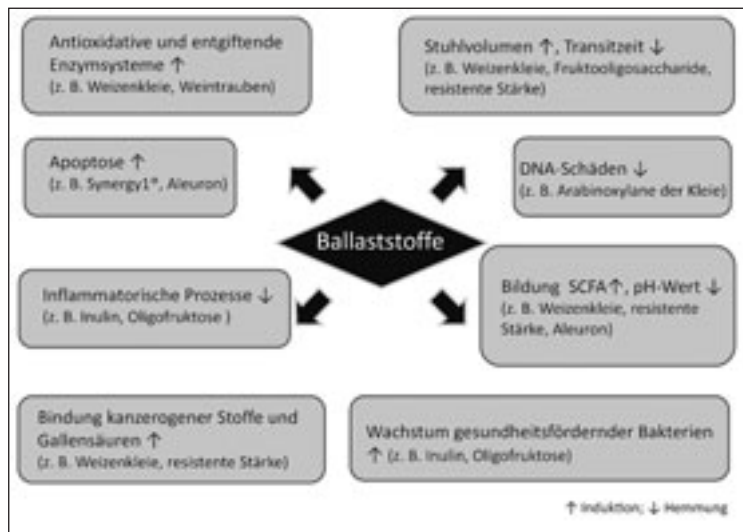


Abbildung 4: Potenzielle Wirkmechanismen von Ballaststoffen

stoffaufnahme und Dickdarmkrebsrisiko lieferten und andere ergaben, dass nicht die Gesamtaufnahme an Ballaststoffen entscheidend ist, sondern die Art der Ballaststoffquelle, bestätigte die EPIC-Studie an über 500 000 Teilnehmern aus 10 europäischen Ländern einen klaren inversen Zusammenhang (22). Eine Verdopplung der gegenwärtigen Ballaststoffaufnahme lässt ein um etwa 40 Prozent vermindertes Risiko für Kolonkrebs erwarten. Dabei ist durchaus von einer Dosis-Wirkungs-Beziehung auszugehen, wofür auch Untersuchungen zur Rekurrenz von Adenomen als Vorstufen für Tumoren sprechen. So wiesen nur die Probanden mit der höchsten Ballaststoffaufnahme im Vergleich zur Kontrolle ein um 35 Prozent geringeres Risiko für erneute Polypen auf (23).

Für Milchsäurebakterien der Gattungen *Lactobacillus* (z.B. *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus rhamnosus* GG, *Lactobacillus casei*) und *Bifidobacterium* (z.B. *Bifidobacterium longum*) werden tumorprotektive Eigenschaften diskutiert. Die meisten Daten zur Chemoprävention durch Probiotika stammen dabei aus Tiermodellen mit chemisch induzierten Tumoren im Kolon (24).

Daneben existiert eine randomisierte Studie mit 40 bis 65 Jahre alten Patienten, deren kolorektale Tumoren entfernt worden waren, welche die Rezidivrate für Adenome im Kolon nach Gabe eines *Lactobacillus-casei*-Präparats oder Placebo

untersuchte. Während sich die Rezidivrate für Adenome im Allgemeinen nicht signifikant unterschied, war der Anteil von Adenomen mit verstärkter Atypie nach 4-jähriger Intervention in der L.-casei-Gruppe deutlich geringer als in der Placebogruppe (25).

Milch und Kalzium

Eine Vielzahl an Studien belegt die risikosenkende Bedeutung des Nahrungskalziums für das Auftreten von Kolontumoren. Hintergrund dafür ist die Wirkung des intrazellulären Kalziums auf Zellproliferation, Differenzierung und Apoptose. Hinzu kommt, dass Nahrungskalzium durch direkte Bindung von Gallensäuren Schäden des intestinalen Epithels verhindern kann. Auch epidemiologische Studien belegen die negative Assoziation. Es ist als wahrscheinlich anzusehen, dass der Konsum von Milch, aber auch von Kalziumsupplementen vor Kolorektalkrebs schützt (8). Dabei scheint die Wirksamkeit einer Kalziumsupplementation von der basalen Versorgungslage abhängig zu sein. Bereits sehr gut versorgte Populationen profitieren möglicherweise nicht von einer zusätzlichen Kalziumgabe. Prospektive Kohortenstudien lassen einen Schwellenwerteffekt vermuten. Demnach vermindert eine Kalziumaufnahme von bis zu 1000 mg/Tag das Risiko für Kolorektalkrebs; höhere Dosen bringen keinen zusätzlichen Effekt (26).

Im Unterschied zu den protektiven Effekten in Bezug auf den Kolorektalkrebs verstärkt eine hohe Kalziumaufnahme das Risiko für Prostatakarzinom. Auf der Basis von Kohorten- und Fallkontrollstudien schlussfolgerte die WCRF, dass eine kalziumreiche Kost wahrscheinlich die Entstehung von malignen Veränderungen der Prostata fördert, wobei eine Dosis-Wirkungs-Beziehung besteht (8). Allerdings gibt es auch Studien, die diesen tumorfördernden Effekt trotz hoher Kalziumaufnahmen nicht bestätigen (27). Die Amerikanische Krebsgesellschaft empfiehlt Männern, nicht mehr als 1500 mg/Tag Kalzium einzunehmen (28), was sich mit der Beobachtung deckt, dass protektive Effekte bei 1000 mg/Tag ein Plateau erreichen.

Ausreichend Schlaf

Neben einer inversen Korrelation zwischen der Schlafdauer und dem Risiko, an Brustkrebs zu erkranken, konnte nun erstmals ein signifikanter Zusammenhang zwischen Dickdarmkrebsrisiko und Schlafdauer nachgewiesen werden (29). So zeigten Probanden mit durchschnittlich weniger als 6 Stunden Schlaf pro Nacht im Vergleich zur Kontrollgruppe (Schlafdauer: mindestens 7 Stunden pro Nacht) ein um bis zu 50 Prozent erhöhtes Risiko, Adenome im Dickdarm zu entwickeln.

Generelle Empfehlungen zur Verminderung des Krebsrisikos

Durch eine geeignete Lebensweise, insbesondere durch Beachtung von Ernährungsempfehlungen, kann der Prozess der Krebsentstehung verhindert oder zumindest verlangsamt werden. Der WCRF hat im Jahr 2007 einen auf der Auswertung von über 20 000 wissenschaftlichen Veröffentlichungen basierenden Bericht zum krebopräventiven Potenzial von Lebensmitteln, Ernährung und physischer Aktivität vorgelegt (8). Auch die Neubewertung der Zusammenhänge unter Berücksichtigung aktueller Studien durch die Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) (30) sowie die umfassenden Ergebnisse aus der EPIC-Studie (31) haben zu keiner prinzipiellen Änderung der Einschätzungen geführt. Es ist davon auszugehen, dass die Umsetzung der nachfol-

gend aufgeführten Empfehlungen das Risiko, Tumoren zu entwickeln, im Mittel der Bevölkerung deutlich reduziert:

- **Übergewicht vermeiden:** Innerhalb des normalen Körpergewichtsbereichs so schlank wie möglich bleiben!
- **Sport treiben:** Körperliche Aktivität am besten jeden Tag integrieren!
- **Energiereiche Lebensmittel meiden:** Vor allem auf zuckerhaltige Getränke verzichten!
- **Überwiegend pflanzliche Lebensmittel verzehren:** Täglich mindestens 5 Portionen von verschiedenem Obst und Gemüse!
- **Verzehr von rotem Fleisch einschränken und konserviertes Fleisch meiden:** Möglichst weniger als 500 g Fleisch pro Woche essen!
- **Alkoholkonsum begrenzen:** Wenn überhaupt, dann maximal 1 Glas pro Tag für Frauen und 2 Gläser pro Tag für Männer!
- **Salzkonsum einschränken und Verzehr verschimmelter Lebensmittel ausschließen:** Möglichst wenig gepökelte, gesalzene oder salzige Produkte essen!
- **Verzicht auf Nahrungsergänzungsmittel:** Wenn keine spezielle Indikation vorliegt, sollte der Nährstoffbedarf ausschliesslich durch Lebensmittel gedeckt werden!
- **Mütter sollten ihre Säuglinge möglichst 6 Monate stillen:** Das schützt Mutter (vermindert das Brustkrebsrisiko) und Kind (stärkt das Immunsystem)!
- **Krebsbetroffene sollten sich in der Regel ebenfalls an diese Empfehlungen halten!**

Hinzu kommt die relevante Risikoverminderung durch die Vermeidung einer Belastung mit Tabakrauch, aber auch durch den Verzicht auf andere Tabakerzeugnisse.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Michael Gleib
Lehrstuhl für Ernährungstoxikologie
Institut für Ernährungswissenschaften
Friedrich-Schiller-Universität Jena
Dornburger Str. 24, D-07743 Jena
E-Mail: michael.gleib@uni-jena.de

Literatur:

1. WHO (2007) The World Health Organization's fight against cancer: strategies that prevent, cure and care. WHO Library Cataloguing-in-Publication Data.
2. Anand P, Kunnumakkara AB, Sundaram C, Harikumar KB, Tharakan ST, Lai OS, Sung B, Aggarwal BB. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res* 2008; 25, 2097–2116.
3. Wood LD, Parsons DW, Jones S, Lin J, Sjoblom T, Leary RJ, Shen D, Boca SM, Barber T, Ptak J, Silliman N, Szabo S, Dezso Z, Ustyanksky V, Nikolskaya T, Nikolsky Y, Karchin R, Wilson PA, Kaminker JS, Zhang Z, Croshaw R, Willis J, Dawson D, Shipitsin M, Willson JK, Sukumar S, Polyak K, Park BH, Pethiyagoda CL, Pant PV, Ballinger DG, Sparks AB, Hartigan J, Smith DR, Suh E, Papadopoulos N, Buckhaults P, Markowitz SD, Parmigiani G, Kinzler KW, Velculescu VE, Vogelstein B. The genomic landscapes of human breast and colorectal cancers. *Science* 2007; 318, 1108–1113.
4. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100, 57–70.
5. Hanahan D, Weinberg RA. Hallmarks of cancer: the next generation. *Cell* 2011; 144, 646–674.
6. Surh YJ. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nat Rev Cancer* 2003; 3, 768–780.
7. Hong WK, Sporn MB. Recent advances in chemoprevention of cancer. *Science* 1997; 278, 1073–1078.
8. World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research (2007) Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC: AICR.
9. Alexander DD, Cushing CA. Red meat and colorectal cancer: a critical summary of prospective epidemiologic studies. *Obes Rev* 2011; 12, e472–e493.
10. Seitz HK, Stickel F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nat Rev Cancer* 2007; 7, 599–612.
11. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Friedenreich C, Norat T, Tjonneland A, Halkjaer J, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Guernec G, Bergmann MM, Linseisen J, Becker N, Trichopoulos A, Trichopoulos D, Sieri S, Palli D, Tumino R, Vineis P, Panico S, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Boshuizen HC, Van GB, Palmqvist R, Berglund G, Gonzalez CA, Dorronsoro M, Barricarte A, Navarro C, Martinez C, Quiros JR, Roddam A, Allen N, Bingham S, Khaw, KT, Ferrari P, Kaaks R, Slimani N, Riboli E. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006; 98, 920–931.
12. Irigaray P, Newby JA, Clapp R, Hardell L, Howard V, Montagnier L, Epstein S, Belpomme D. Lifestyle-related factors and environmental agents causing cancer: an overview. *Biomed Pharmacother* 2007; 61, 640–658.
13. Morrison DS, Batty GD, Kivimaki M, Davey SG, Marmot M, Shipley M. Risk factors for colonic and rectal cancer mortality: evidence from 40 years' follow-up in the Whitehall I study. *J Epidemiol Community Health* 2011; 65 (11): 1053–1058.
14. Buddington RK, Williams CH, Chen SC, Witherly, SA. Dietary supplement of neosugar alters the fecal flora and decreases activities of some reductive enzymes in human subjects. *Am J Clin Nutr* 1996; 63, 709–716.
15. Zhang XB, Ohta Y. Binding of mutagens by fractions of the cell wall skeleton of lactic acid bacteria on mutagens. *J Dairy Sci* 1991; 74, 1477–1481.
16. Borowicki A, Stein K, Scharlau D, Scheu K, Brenner-Weiss G, Obst U, Hollmann J, Lindhauer M, Wachter N, Gleib M. Fermented wheat aleurone inhibits growth and induces apoptosis in human HT29 colon adenocarcinoma cells. *Br J Nutr* 2010; 103 (3): 360–369.
17. Ebert MN, Klinder A, Peters WHM, Schäferhenrich A, Sendt W, Scheele J, Pool-Zobel BL. Expression of Glutathione S-transferases (GSTs) in human colon cells and inducibility of GSTM2 by butyrate. *Carcinogenesis* 2003; 24, 1637–1644.
18. Borowicki A, Stein K, Scharlau D, Gleib M. Fermentation Supernatants of Wheat (*Triticum aestivum* L.) Aleurone Beneficially Modulate Cancer Progression in Human Colon Cells. *J Agric Food Chem* 2010; 58 (3): 2001–2007.
19. Beyer-Sehlmeyer G, Gleib M, Hartmann E, Hughes R, Persin C, Bohm V, Rowland I, Schubert R, Jahreis G, Pool-Zobel BL. Butyrate is only one of several growth inhibitors produced during gut flora-mediated fermentation of dietary fibre sources. *Br J Nutr* 2003; 90, 1057–1070.
20. Commane DM, Shortt CT, Silvi S, Cresci A, Hughes RM, Rowland IR. Effects of fermentation products of pro- and prebiotics on trans-epithelial electrical resistance in an in vitro model of the colon. *Nutr Cancer* 2005; 51, 102–109.
21. Seifert S, Watzl B. Inulin and oligofructose: a review of experimental data on immune modulation. *J Nutr* 2007; 137, 2563S–2567S.
22. Bingham SA, Day NE, Luben R, Ferrari P, Slimani N, Norat T, Clavel-Chapelon F, Kesse E, Nieters A, Boeing H, Tjonneland A, Overvad K, Martinez C, Dorronsoro M, Gonzalez CA, Key TJ, Trichopoulos A, Naska A, Vineis P, Tumino R, Krogh V, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, Berglund G, Hallmans G, Lund E, Skeie G, Kaaks R, Riboli E. Dietary fibre in food and protection against colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC): an observational study. *Lancet* 2003; 361, 1496–1501.
23. Sansbury LB, Wanke K, Albert PS, Kahle L, Schatzkin A, Lanza E. The effect of strict adherence to a high-fiber, high-fruit and -vegetable, and low-fat eating pattern on adenoma recurrence. *Am J Epidemiol* 2009; 170, 576–584.
24. Rowland IR. The role of the gastrointestinal microbiota in colorectal cancer. *Curr Pharm Des* 2009; 15, 1524–1527.
25. Ishikawa H, Akedo I, Otani T, Suzuki T, Nakamura T, Takeyama I, Ishiguro S, Miyaoka E, Sobue T, Kakizoe T. Randomized trial of dietary fiber and *Lactobacillus casei* administration for prevention of colorectal tumors. *Int J Cancer* 2005; 116, 762–767.
26. Martinez ME, Jacobs ET. Calcium supplementation and prevention of colorectal neoplasia: lessons from clinical trials. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99, 99–100.
27. Park Y, Leitzmann MF, Subar AF, Hollenbeck A, Schatzkin A. Dairy food, calcium, and risk of cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Arch Intern Med* 2009; 169, 391–401.
28. Kushi LH, Byers T, Doyle C, Bandera EV, McCullough M, McTiernan A, Gansler T, Andrews KS, Thun MJ. American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2006; 56, 254–281.
29. Thompson CL, Larkin EK, Patel S, Berger NA, Redline S, Li L. Short duration of sleep increases risk of colorectal adenoma. *Cancer* 2011; 117, 841–847.
30. Deutsche Gesellschaft für Ernährung; Ernährungsbericht 2008. DGE Medienservice.
31. Gonzalez CA, Riboli E. Diet and cancer prevention: Contributions from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study. *Eur J Cancer* 2010; 46, 2555–2562.