

## Consumptie van rood en verwerkt vlees en humane colorectale kanker Is er een verband?

*Consumption of red and processed meat and human colorectal cancer  
Is there a link?*

K.J.M. Van Hoof, L.Y. Hemeryck, L. Vanhaecke

Laboratorium voor Chemische Analyse, Veterinaire Volksgezondheid en Voedselveiligheid, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, Merelbeke, België

kristien.vanhoof@ugent.be; lynn.vanhaecke@ugent.be

### SAMENVATTING

**Colorectale kanker (CRK) is een aandoening die elk jaar meer dan één miljoen personen treft. Vooral transitielanden met een toenemende industrialisatie en urbanisatie kennen een stijgende incidentie, wat aangeeft dat de invloed van milieufactoren erg belangrijk is in de pathogenese van CRK. Een van deze factoren is de consumptie van vers en bereid rood vlees.**

**Hoewel reeds decennia geleden een verband kon worden aangetoond tussen de consumptie van rood en bereid vlees en de ontwikkeling van colonkanker, bestaat er nog steeds controverse rond deze problematiek. De resultaten van epidemiologische studies zijn vaak inconsistent en uitspraken over de negatieve invloed van vleesconsumptie kunnen een grote impact hebben op de vleesindustrie.**

**Een belangrijke stap om gefundeerde adviezen te kunnen geven omtrent de consumptie van rood en bereid vlees, is de identificatie van de onderliggende mechanismen die de schadelijke effecten van vlees kunnen verklaren. Verschillende hypothesen werden recent geformuleerd en onderzocht.**

### ABSTRACT

Colorectal cancer (CRC) is a disease that affects more than one million people every year. In particular in economically transitioning countries with progressing industrialization and urbanization, an increase in incidence has been observed, as such underlining the importance of environmental factors in the pathogenesis of CRC. One of these factors is the consumption of fresh and processed red meat.

Although decennia ago, a link was discovered between the consumption of red and processed meat and the development of CRC, there is still controversy surrounding this topic. The results of epidemiologic studies are often inconsistent and recommendations made about the negative impact of meat consumption may have big consequences for the meat industry.

An important step to make scientifically based recommendations about the consumption of red and processed meat, is the identification of the underlying mechanisms that may explain the harmful effects of meat. Several different hypotheses have been put forward and examined recently.

### INLEIDING

Colorectale kanker (CRK), die ontstaat door de ongecontroleerde celgroei van mucosacellen in het colon en/of rectum, is een van de meest voorkomende en dodelijkste kankertypen wereldwijd. Deze aandoening staat op de derde plaats van de vaakst gediagnosticeerde kankertypen wereldwijd bij mannen en op de tweede plaats bij vrouwen. Met een geschat aantal van 608.700 sterfgevallen op meer dan 1,2 miljoen nieuwe gevallen, komt CRK wereldwijd als vierde

op de lijst van dodelijkste kankers bij mannen en als derde bij vrouwen (Ferlay et al., 2010).

De ontwikkeling van een normale colonepitheelcel tot een adenoma (uitstulping van het epitheel door hyperproliferatie van cellen) en later tot een carcinoom (maligne tumorale proliferatie), bekend als de adenoma-carcinomasequentie, vereist een accumulatie van verschillende mutaties in de mucosacellen (Ponz de Leon en Percesepe, 2000). De pathogenese van CRK is echter complex en nog niet volledig opgehelderd.

Uit epidemiologisch onderzoek is gebleken dat niet enkel genetische predispositie aan de basis ligt van de ontwikkeling van colorectale kanker, maar dat vooral levensstijl en voeding een belangrijke rol spelen in de pathogenese ervan. Slechts 5-10% van alle colonkankers wordt namelijk rechtstreeks veroorzaakt door een genetisch defect, terwijl de overige 90-95% door levensstijl en andere factoren veroorzaakt wordt (Anand et al., 2008).

Reeds in 1975 werd in verschillende epidemiologische studies een associatie aangetoond tussen CRK-incidentie en de consumptie van rood vlees (Demeyer et al., 2008). In 1997 verscheen een rapport van het Wereld Kanker Onderzoeks Fonds (WCRF/AICR, 1997) waarin vermeld wordt dat de consumptie van zowel rood als bereid vlees mogelijk een verhoogd risico op CRK inhoudt. Het probleem werd internationaal erkend (Tarrant, 1998) en in 2003 raadde de World Health Organization (WHO) aan om de consumptie van geconserveerde vleeswaren (gerookt, fijne vleeswaren, met nitriet behandelde vleeswaren) te verminderen (WHO, 2003). In het tweede rapport van het WCRF/AICR (2007) werd aangeraden om de consumptie van bereide vleeswaren volledig te mijden en de opname van vers rood vlees te beperken, aangezien het bewijs voor een verband tussen rood en bereid vlees en CRK overtuigend bleek te zijn. Ook in de recentste adviezen van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) van 2013 wordt aangeraden om maximum 500 g vers rood vlees per week te consumeren. Bovendien adviseert de HGR ook om de consumptie van met rood vlees bereide charcuterie, vooral vetrijke producten, tot een minimum te beperken of zelfs volledig te mijden. De consument moet daarentegen de voorkeur geven aan de consumptie van gevogelte, eieren en vis. Aangezien vlees echter een belangrijke eiwitbron is, is een gematigd verbruik van rood vlees wel nog steeds verantwoord (HGR, 2013).

Voor de vleesindustrie kan dit echter een grote negatieve economische impact met zich meebrengen, terwijl de impact van de consumptie van rood en verwerkt vlees op het risico op colonkanker eigenlijk nog steeds controversieel is (Demeyer et al., 2008; Corpet, 2011).

## WAT WORDT BEDOELD MET ROOD EN BE-REID VLEES?

In epidemiologische studies die handelen over vleesconsumptie en het risico op bepaalde ziektebeelden, betekent de term 'vlees' niet altijd hetzelfde. In sommige studies worden gevogelte en vis ook bestempeld als vlees, terwijl in andere studies een onderscheid gemaakt wordt tussen rood vlees, wit vlees, bereide vleeswaren en vis (Linseisen et al., 2002).

Algemeen kan men spierweefsel van runderen, lammeren en varkens indelen in de categorie rood vlees (Linseisen et al., 2002). Sommige auteurs rekenen ook geitenvlees (WCRF/AICR, 2007) en orgaan-

vlees van elke diersoort (Corpet, 2011) tot deze categorie. Voor kalfsvlees is de situatie niet eenduidig aangezien de indeling in de categorie van rood vlees afhangt van de leeftijd waarop een kalf geslacht wordt en het soort voeder dat gegeven wordt (Linseisen et al., 2002). Vlees van wilde dieren behoort volgens Corpet (2011) niet tot de categorie van rood vlees.

Voor de term bereid vlees bestaat er geen algemeen geldende definitie. Volgens het Koninklijk Besluit van 1989-04-13/32, art. 1 is bereid vlees een waar die een behandeling ter verduurzaming ondergaan heeft; Dit bestaat uit voor menselijke consumptie geschikte, niet-gemalen, noch gehakte delen van runderen, schapen, geiten, varkens, eenhoevige dieren, gevogelte, konijnen en wild, met uitzondering van bloed. Mogelijke behandelingen zijn onder andere het toevoegen van zout en andere additieven, het drogen en vriesdrogen, het roken, het rijpen, het verhitten en verpakken van het vlees (Koninklijk Besluit, 1989). Bereid vlees is dus in de brede zin van het woord elk soort vleeswaar dat een bereiding ondergaan heeft, ook gekookt of gebakken vlees. Toch classificeert men vlees dat enkel gebakken of gekookt is en als dusdanig bewaard wordt in de koelkast, meestal niet als bereid vlees (WCRF/AICR, 2007). In de meeste studies wordt met de term 'bereide vleeswaren' meestal rood vlees en soms enkel varkensvlees bedoeld dat op een andere manier bewaard wordt dan enkel door middel van koeling (Corpet, 2011). Er is een zeer grote variëteit aan bereide vleesproducten en het is niet makkelijk om deze te categoriseren (Santarelli et al., 2008). Hierdoor wordt de term bereide vleeswaren in verschillende epidemiologische studies voor verschillende soorten vleeswaren gebruikt, waardoor aanbevelingen en besluiten in verband met deze producten minder eenduidig zijn dan noodzakelijk (WCRF/AICR, 2007).

## EPIDEMIOLOGISCHE STUDIES

Internationale epidemiologische studies tonen aan dat in landen waar mensen meer rood vlees eten, het risico op het ontwikkelen van CRK het hoogst is (Bingham en Riboli, 2004). Evenwel zegt het aantonen van een correlatie op populatieniveau niets over een causaal verband op individueel niveau (Corpet, 2011). De correlaties moeten daarom op een kwalitatieve en kwantitatieve wijze verder onderzocht en geëvalueerd worden, alvorens men kan spreken van een causaal verband (Demeyer et al., 2008).

### Grote meta-analysen: bestaat er een associatie tussen vleesconsumptie en CRK?

Om het risico van vleesconsumptie op CRK in te schatten, werden de resultaten van vele studies verzameld in twee grote meta-analysen, uitgevoerd door Norat et al. (2002) en Larsson en Wolk (2006).

In de meta-analyse van Norat et al. (2002) werden alle data van epidemiologische studies verzameld over de relatie tussen vleesconsumptie en CRK die gepubliceerd werden tussen 1973 en 1999.

In die studie werd voor de personen die het meest rood vlees consumeerden, een RR van 1,35 vastgesteld. Dit betekent dat het risico op CRK bij personen met de hoogste vleesconsumptie met 35% toeneemt ten opzichte van personen met de laagste vleesconsumptie. Voor bereid vlees werd een RR van 1,31 geobserveerd (Norat et al., 2002). Hypothetisch gezien zou op basis van deze resultaten een reductie in de opname van rood vlees tot 70g per week in de regio's met de hoogste vleesconsumptie, het risico op CRK met 7 tot 24% moeten doen dalen (Norat et al., 2002).

Larsson en Wolk (2006) verzamelden in hun meta-analyse gegevens van prospectieve studies gepubliceerd tussen 1966 en 2006. Het RR voor CRK voor de hoogste versus laagste opname van rood vlees was 1,28 en significant (95 % BI). Voor bereid vlees was de significante RR gelijk aan 1,20 (95% BI) (Larsson en Wolk, 2006). Normaal gezien zou een relatief risico van minder dan 1,3 niet veel betekenen in een epidemiologische opzet, maar omdat de blootstelling aan rood vlees een alledaagse gebeurtenis is, kan zelfs een bescheiden associatie duidelijke gevolgen hebben voor de volksgezondheid (Baghurst, 2007). Uit bovenstaande resultaten werd dan ook besloten dat de consumptie van zowel rood als bereid vlees positief geassocieerd is met het risico op CRK.

Er moet echter op gewezen worden dat er in bovengenoemde studies geen rekening gehouden werd met het kook- of bakproces van het vlees en het genetisch polymorfisme van de personen die deelnamen aan de verschillende studies. Alle gevonden RR-waarden gelden dus voor rood vlees in het algemeen, ongeacht de bereidingswijze, over de hele populatie en ongeacht het geno- of fenotype (Corpet, 2011).

### **Kritiek op de resultaten van cohortstudies en meta-analysen**

De associaties die in voorgenoemde meta-analysen gevonden werden, konden in een aantal andere studies niet volledig bevestigd worden. Recent werd door Alexander et al. (2011) een meta-analyse van studies aangaande vleesconsumptie en CRK-risico gepubliceerd. Samengevat werd in deze meta-analyse een zwakke associatie gevonden tussen de consumptie van rood vlees en het CRK-risico wanneer mannen en vrouwen simultaan beschouwd werden. Deze associatie was over het algemeen zeer zwak aangezien er heterogeniteit werd waargenomen in de meeste modellen en veel resultaten van individuele studies niet statistisch significant waren (Alexander et al., 2011).

In een gepoolde analyse waarin vegetariërs met niet-vegetariërs vergeleken werden, kwam men tot de conclusie dat een vegetarische levensstijl geen

bescherming biedt tegen de ontwikkeling van CRK (Key et al., 1998). Ook in 'The Pooling Project', een gepoolde analyse die uitgevoerd werd door Cho en Smith-Warner (2004), concludeerde men dat er geen aanwijzingen zijn voor een positieve associatie tussen een hogere consumptie van rood vlees en het CRK-risico. Ook in een aantal reviews wordt er kritiek geleverd op de resultaten die in individuele cohortstudies en in de grote meta-analysen gepubliceerd werden (Truswell, 2002; Alexander en Cushing, 2010; McAfee et al., 2010).

### **MOGELIJKE CAUSALE MECHANISMEN: HYPOTHESEN**

Een belangrijke stap bij de bepaling van een causaal verband tussen de consumptie van rood vlees en de ontwikkeling van CRK bij de mens, is de identificatie van onderliggende mechanismen die dit verband kunnen verklaren (Baghurst, 2007).

In tientallen epidemiologische publicaties werd een associatie aangetoond tussen de consumptie van rood vlees en het risico op de ontwikkeling van CRK (Corpet, 2011), maar slechts een beperkt aantal studies heeft deze onderliggende mechanismen ook onderzocht (Santarelli et al., 2008). Toch werden reeds veel potentiële mechanismen naar voor geschoven die de schadelijke effecten van vlees mogelijk kunnen verklaren (Parnaud en Corpet, 1997). De meest relevante hypothesen worden hieronder besproken.

#### **Dierlijke vetten en proteïnen**

In een aantal experimentele studies met proefratten kon aangetoond worden dat een dieet rijk aan proteïnen (Topping en Visek, 1976; McIntosh et al., 1995) of vetten (Reddy et al., 1976; Bull et al., 1979; Pence et al., 1995) het aantal carcinogeen-geïnduceerde tumoren, i. e. tumoren die zich ontwikkelen na injectie van een carcinogene stof, in het colon van ratten kan doen toenemen. Nauss et al. (1983), Nutter et al. (1983) en Clinton et al. (1992) daarentegen konden dit in hun eigen experimentele studies niet bevestigen. Recenter zijn ook meerdere publicaties verschenen die suggereren dat vetten en proteïnen in voeding geen kankerverwekkende effecten hebben ter hoogte van het colon. Zo wordt er in de meta-analyse van Alexander et al. (2009) geconcludeerd dat dierlijke vetten en proteïnen geen risicofactor vormen voor CRK. Daarenboven tonen interventiestudies bij mensen geen afname aan van het voorkomen van adenoma's of CRK bij vetarme diëten (Beresford et al., 2006). Ook in het rapport van de WCRF/AICR (2007) concludeert men op basis van vijf cohortstudies waarin de invloed van dierlijke vetten op CRK werden onderzocht, dat het bewijs voor een associatie tussen dierlijke vetten en CRK te beperkt en inconsistent is.

Een mogelijk mechanisme waarop vet het kanker-risico in de darm zou kunnen verhogen berust op een toename van de galzuursecretie bij een toegenomen opname van vetrijke voeding (Santarelli et al., 2008). Galzuren gedragen zich ter hoogte van colonepitheelcellen als surfactantia, waardoor een toegenomen verlies aan epitheelcellen en hyperproliferatie van de resterende epitheelcellen kunnen geïnduceerd worden (Bruce, 1987). Daarnaast werkt een dieet rijk aan vetten, obesitas in de hand, wat geassocieerd is met een verhoogd risico op CRK (Calle en Kaaks, 2004).

Proteïnen worden tijdens de vertering gefermenteerd door de microbiota in de dikke darm, waarbij bepaalde, mogelijk toxische metabolieten, zoals ammoniak, fenolen, indolen, thiolen, CO<sub>2</sub> en H<sub>2</sub>S gevormd worden (Macfarlane en Macfarlane, 2012). Deze stoffen kunnen het cellulair metabolisme en de DNA-synthese verstoren, de overlevingsduur van cellen verminderen en de cel-turnover doen toenemen (Clinton et al., 1988). Bovendien kan methionine, een aminozuur dat aanwezig is in vleesproducten, carcinogene promoten onder experimentele omstandigheden (Duranton et al., 1999).

## Heemijzer

Een van de grootste verschillen tussen wit en rood vlees is de concentratie van ijzer (Cross et al., 2010). De rode kleur van rood vlees is afkomstig van het heemijzer in myoglobine, dat ongeveer tien keer meer aanwezig is in rood vlees dan in wit vlees (Bastide et al., 2011). Dit is een van de mogelijke verklaringen waarom het CRK-risico hoger is voor rood vlees dan voor wit vlees (Baghurst, 2007). Hierbij is het wel belangrijk een onderscheid te maken tussen heemijzer en niet-heemijzer. Heemijzer is aanwezig in vlees en wordt beter geabsorbeerd dan niet-heemijzer dat onder andere aanwezig is in granen, fruitsappen en brood (Cross et al., 2010). In een studie van Cross et al. (2010) kwam men tot de conclusie dat niet-heemijzer omgekeerd geassocieerd is met CRK-risico, terwijl heemijzer positief geassocieerd is met het risico op CRK. Ander epidemiologisch bewijs van een associatie tussen ijzeropname en het risico op de ontwikkeling van colorectale tumoren is volgens het WCRF/AICR (2007) beperkt, van slechte kwaliteit en inconsistent. In een latere meta-analyse uitgevoerd door Bastide et al. (2011), werd daarentegen wel een associatie tussen een verhoogde opname van heemijzer en het risico op CRK gevonden.

Er zijn verschillende hypothesen omtrent de carcinogene werking van heemijzer. Ten eerste zou de heemgroep een direct effect kunnen uitoefenen door de groei van colorectale kankercellen te versnellen door de productie van reactieve zuurstofradicalen (Lee et al., 2006). Zo zou hemine, i.e. een stabiele vorm van puur gechlorineerd heemijzer, DNA-schade veroorzaken bij gezonde en tumorale colonepitheelcellen (Glei et al., 2006). Corpet (2011) daarentegen

beweert dat de 'N-nitroso-reactieweg' en de 'vetperoxidatie-reactieweg' de belangrijkste mechanismen zijn die de toxiciteit van heem kunnen verklaren (Figuur 1).

Bij vetperoxidatie katalyseert heemijzer de peroxidatie van vet in de voeding tijdens de passage door de darm (Pierre et al., 2003). Malondialdehyde (MDA) is een van de peroxidatieproducten die daarbij gevormd kunnen worden. MDA kan vervolgens binden aan DNA, waardoor mutagene verbindingen ontstaan (Marnett, 2000). Een ander belangrijk aldehyde dat hierbij gevormd wordt, is 4-hydroxynonenal (4-HNE) dat apoptose induceert in normale cellen, maar niet in pretumorale cellen die gemuteerd zijn op het adenomateus polyposis coli (APC)-gen (Pierre et al., 2007).

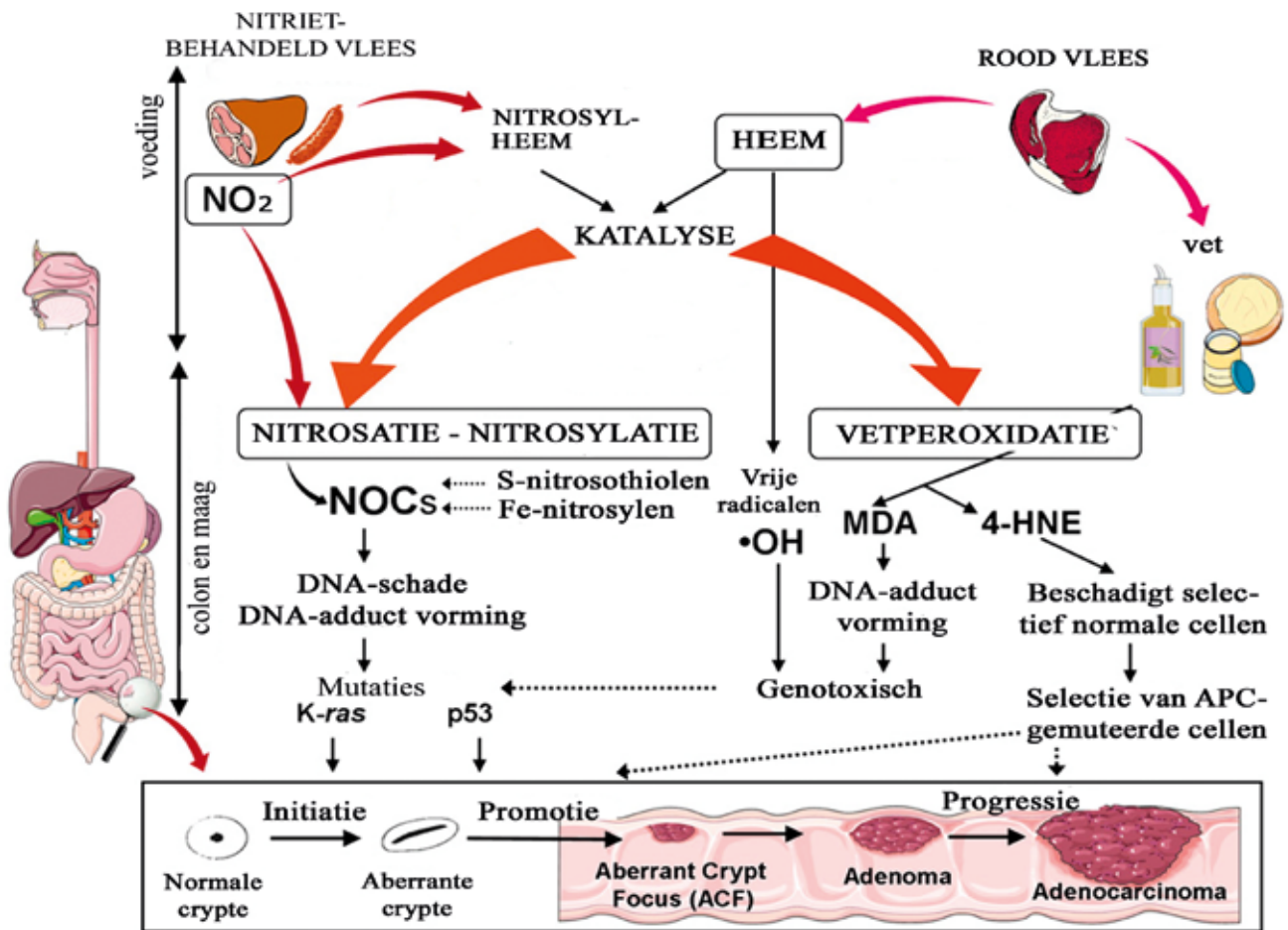
De N-nitrosylatie, die vooral belangrijk zou zijn bij bereide vleeswaren (zie infra), omvat de endogene productie van N-nitrosoverbindingen (NOC's) in het gastro-intestinale kanaal. Deze reactie zou geïnduceerd worden door heemijzer (Cross et al., 2003). Verschillende NOC's staan reeds bekend omwille van hun carcinogene activiteit bij knaagdieren, ze kunnen immers alkylatie en beschadiging van het DNA veroorzaken (Corpet, 2011).

## Nitraat, nitriet en NOC's in bereide vleeswaren

Nitraat en nitriet worden gebruikt als bewaarmiddelen in bereide vleeswaren; ze zijn zeer toxisch voor bacteriën, maar ze komen ook natuurlijk voor in verschillende planten. Plantaardige voedingsbronnen zijn verantwoordelijk voor 70 tot 97% van de dagelijkse opname van nitraat (Institute of Environmental Science and Research Limited, 2004). Ook nitriet is aanwezig in bepaalde groenten (vooral aardappelen), maar eigenlijk komt nitriet vooral terecht in de darm door de rechtstreekse opname van met nitriet behandeld vlees of door omzetting van nitraat tot nitriet door bacteriën in het colon. Dit nitriet kan dan interageren met afbraakproducten van aminozuren, zoals aminen en amiden, en zo aanleiding geven tot de vorming van NOC's. NOC's kunnen met andere woorden reeds gevormd worden tijdens het behandelingsproces van bereide vleeswaren (exogeen) of in het lichaam zelf (endogeen) (WCRF/AICR, 2007).

Fecale NOC-concentraties stijgen bij de toediening van nitraatsupplementatie (Rowland et al., 1991). Dit vormt echter geen bewijs voor de hypothese die stelt dat de consumptie van bereide vleeswaren leidt tot een verhoogde endogene NOC-productie en op die manier het verhoogde risico op CRK door bereid vlees ten opzichte van vers vlees (Norat et al., 2002; Larsson en Wolk, 2006; Cross et al., 2007) kan verklaren (Joosen et al., 2009). In een studie van Cross et al. (2010) werd een toegenomen risico op CRK waargenomen bij de personen met de hoogste nitraatopname ten opzichte van de personen met de laagste opname. Voor de opname van nitriet werd in





**Figuur 1.** Schematische weergave van de ‘N-nitrosoreactieweg’ en de ‘vetperoxidatie-reactieweg’ (naar Corpet, 2011).

deze studie een suggestieve, positieve associatie met CRK gevonden (Cross et al., 2010). Ook in andere publicaties werd een positieve associatie tussen nitraat- en nitrietopname uit bereide vleeswaren (Ward et al., 2007), individuele NOC's (Knekt et al., 1999) en het risico op de ontwikkeling van colorectale neoplasieën gedocumenteerd. Hoewel Corpet (2011) argumenteert dat nitraat en nitriet bijdragen tot het procarinogeen effect van bereide vleeswaren, houden Demeyer et al. (2008) en Honikel (2008) er een andere mening op na. Bij vers vlees zijn er na verhitting van het vlees geen aminen beschikbaar om NOC's te vormen. Volgens Honikel (2008) liggen NOC's die gevormd worden bij de consumptie van verwarmd vers rood vlees niet aan de basis van de associatie tussen de consumptie van vers rood vlees en het risico op CRK. In met rauw nitraat of met nitriet behandeld vlees zijn de nitrietconcentraties zo laag dat het onwaarschijnlijk is dat deze componenten verantwoordelijk zijn voor de positieve associatie tussen bereide vleeswaren en het risico op CRK (Honikel, 2008).

**DISCUSSIE**

Een van de beperkingen van epidemiologisch onderzoek is het voorkomen van versturende factoren.

Zeker de resultaten van studies waarin de invloed van vlees onderzocht wordt, worden in vraag gesteld door de mogelijke collineariteit tussen de consumptie van rood vlees en andere factoren die een invloed zouden kunnen uitoefenen op de ontwikkeling van CRK. Volgens het WCRF/AICR (2007) geven onder andere ook een hoge opname van geraffineerde suikers en alcohol, een lage opname van fruit, groenten en vezels, onvoldoende lichamelijke activiteit, roken en een hoog BMI een verhoogd risico op de ontwikkeling van CRK. Dit zorgt ervoor dat het heel moeilijk is om de effecten van de consumptie van rood vlees op de ontwikkeling van CRK afzonderlijk te evalueren. Volgens Alexander et al. (2011) is het huidig beschikbare epidemiologisch bewijs daarom onvoldoende om een positieve associatie tussen de consumptie van rood vlees en het risico op CRK te bevestigen. Daarenboven zijn de mechanismen waarop vlees een invloed kan uitoefenen op de ontwikkeling van CRK tot op heden slechts hypothetisch, terwijl het begrijpen en verklaren van deze onderliggende mechanismen juist de basis vormen voor het aantonen van een causaal verband tussen de consumptie van rood en bereid vlees en CRK-ontwikkeling.

Het is duidelijk dat ondanks de vele studies die reeds uitgevoerd werden, de resultaten vaak nog onvoldoende, onduidelijk of inconsistent zijn. Verder

onderzoek naar de pathogenese en de onderliggende mechanismen die de invloed van vlees op de ontwikkeling van CRK kunnen verklaren, is vereist voor gefundeerd voedingsadvies. Desalniettemin formuleerde de Hoge Gezondheidsraad concrete adviezen over de consumptie van rood en bewerkt vlees. Er wordt aangeraden de voorkeur te geven aan de consumptie van gevogelte, eieren en vis, maar aangezien rood vlees onder andere een belangrijke eiwitbron vormt, is een gematigde consumptie van maximum 500 g vers rood vlees per week te verantwoorden. De consumptie van met rood vlees bereide charcuterie, waaronder vooral vetrijke producten, zoals paté en salami, dient men echter tot een absoluut minimum te beperken.

## REFERENTIES

- Alexander D.D., Cushing C.A., Lowe K.A., Scurman B., Roberts M.A. (2009). Meta-analysis of animal fat or animal protein intake and colorectal cancer. *The American Journal of Clinical Nutrition* 89(5), 1402-1409.
- Alexander D.D., Cushing C.A. (2010). Red meat and colorectal cancer: A critical summary of prospective epidemiologic studies. *Obesity Reviews* 12(5), 472-493
- Alexander D.D., Weed D.L., Cushing C.A., Lowe K.A. (2011). Meta-analysis of prospective studies of red meat consumption and colorectal cancer. *European Journal of Cancer Prevention* 20, 293-307.
- Anand P., Kunnumakkara A.B., Sundaram C., Harikumar K.B., Tharakan S.T., Lai O.S., Sung B., Aggarwal B.B. (2008). Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharmaceutical Research* 25, 2097-2116.
- Baghurst P.A. (2007). Colorectal cancer. *Nutrition & Dietetics* 64 (Suppl. 4), 173-180.
- Bastide N.M., Pierre F.H., Corpet D.E. (2011). Heme iron from meat and risk of colorectal cancer: a meta-analysis and a review of the mechanisms involved. *Cancer Prevention Research* 4, 177-184.
- Beresford S.A., Johnson K.C., Ritenbaugh C., Lasser N.L., Snetselaar L.G., Black H.R., Anderson G.L., Assaf A.R., Bassford T., Bowen D., Brunner R.L., Brzyski R.G., Caan B., Chlebowski R.T., Gass M., Harrigan R.C., Hays J., Heber D., Heiss G., Hendrix S.L., Howard B.V., Hsia J., Hubbell F.A., Jackson R.D., Kotchen J.M., Kuller L.H., LaCroix A.Z., Lane D.S., Langer R.D., Lewis C.E., Manson J.E., Margolis K.L., Mossavar-Rahmani Y., Ockene J.K., Parker L.M., Perri M.G., Phillips L., Prentice R.L., Robbins J., Rossouw J.E., Sarto G.E., Stefanick M.L., Van Horn L., Vitolins M.Z., Wactawski-Wende J., Wallace R.B., Whitlock E. (2006). Low-fat dietary pattern and risk of colorectal cancer: the Women's Health Initiative Randomized Controlled Dietary Modification Trial. *Journal of the American Medical Association* 295, 643-654.
- Bingham S., Riboli E. (2004). Diet and cancer - The European prospective investigation into cancer and nutrition. *Nature Reviews. Cancer* 4(3), 206-215.
- Bruce W.R. (1987). Recent hypotheses for the origin of colon cancer. *Cancer Research* 47, 4237-4242.
- Bull A.W., Soullier B.K., Wilson P.S., Tan Hayden M., Nigro N.D. (1979). Promotion of azoxymethane-induced intestinal cancer by high-fat diet in rats. *Cancer Research* 39, 4956-4959.
- Calle E.E., Kaaks R. (2004). Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nature Reviews Cancer* 4, 579-591.
- Center M.M., Jemal A., Smith R.A., Ward E. (2009). Worldwide variations in colorectal cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 59, 366-378.
- Cho E., Smith-Warner S.A. (2004). Meat and fat intake and colorectal cancer risk: a pooled analysis of 13 prospective studies. *Proceedings of the American Association for Cancer Research* 45, 113.
- Clinton S.K., Bostwick D.G., Olson L.M., Mangian H.J., Visek W.J. (1988). Effect of ammonium acetate and sodium cholate on N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine-induced colon carcinogenesis of rats. *Cancer Research* 48, 3035-3039.
- Clinton S.K., Imrey P.B., Mangian H.J., Nandkumar S., Visek W.J. (1992). The combined effects of dietary fat, protein, and energy intake on azoxymethane-induced intestinal and renal carcinogenesis. *Cancer Research* 52, 857-865.
- Corpet D.E. (2011). Red meat and colon cancer: Should we become vegetarians, or can we make meat safer? *Meat Science* 89, 310-316.
- Cross A.J., Pollock J.R., Bingham S.A. (2003). Haem, not protein or inorganic iron, is responsible for endogenous intestinal N-nitrosation arising from red meat. *Cancer Research* 63, 2358-2360.
- Cross A.J., Leitzmann M.F., Gail M.H., Hollenbeck A.R., Schatzkin A., Sinha R. (2007). A prospective study of red and processed meat intake in relation to cancer risk. *Plos Medicine* 4, 1973-1984.
- Cross A.J., Ferrucci L.M., Risc, A., Graubard B.I., Ward M.H., Park Y., Hollenbeck A.R., Schatzkin A., Sinha R. (2010). A large prospective study of meat consumption and colorectal cancer risk: An investigation of potential mechanisms underlying this association. *Cancer Research* 70(6), 2406-2414.
- Demeyer D., Honikel K., De Smet S. (2008). The World Cancer Research Fund report 2007: A challenge for the meat processing industry. *Meat Science* 80(4), 953-959.
- Duranton B., Freund J.N., Galluser M., Schleiffer R., Gossé F., Bergmann C., Hasselmann M., Raul F. (1999). Promotion of intestinal carcinogenesis by dietary methionine. *Carcinogenesis* 20, 493-497.
- Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C.D., Parkin D. (2010). Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *International Journal of Cancer* 127, 2893-2917.
- Glei M., Klenow S., Sauer J., Wegewitz U., Richter K., Pool-Zobel B.L. (2006). Hemoglobin and heme induce DNA damage in human colon tumor cells HT29 clone 19A and in primary human colonocytes. *Mutation Research* 594(1-2), 162-171.
- Hoge Gezondheidsraad (2013). Red meat, processed red meats and the prevention of colorectal cancer. *Publication of the Superior Health Council No. 8858*, p.1-98.
- Honikel K.O. (2008). The use and control of nitrate and nitrite for the processing of meat products. *Meat Science* 78, 68-76.
- Institute of Environmental Science and Research Limited. (2004). Nitrates and nitrites dietary exposure and risk assessment. In: *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective*. World Cancer Research Fund and American Institute for Can-

- cer Research (2007). Washington, DC, p.116-128.
- Jass J.R. (2002). Pathogenesis of colorectal cancer. *Surgical Clinics of North America* 82, 891-904.
- Jemal A., Bray F., Center M.M., Ferlay J., Ward E., Forman D. (2011). Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* 61, 69-90.
- Joosen A.M., Kuhnle G.G., Aspinnall S.M., Barrow T.M., Lecommandeur E., Azqueta A., Collins A.R., Bingham S.A. (2009). Effect of processed and red meat on endogenous nitrosation and DNA damage. *Carcinogenesis* 30, 1402-1407.
- K.B. van 8 juni 1983 betreffende de fabricage van en de handel in bereid vlees en vleesbereidingen. *Belgisch Staatsblad*, 20 juli 1983, p. 9530.
- Key T.J., Fraser G.E., Thorogood M., Appleby P.N., Beral V., Reeves G., Burr M.L., Chang-Claude J., Frentzel-Beyme R., Kuzma J.W., Mann J., McPherson K. (1998). Mortality in vegetarians and non-vegetarians: a collaborative analysis of 8300 deaths among 76 000 men and women in five prospective studies. *Public Health Nutrition* 1, 33-41.
- Knekt P., Jarvinen R., Dich J., Hakulinen T. (1999). Risk of colorectal and other gastro-intestinal cancers after exposure to nitrate, nitrite and N-nitroso compounds: a follow-up study. *International Journal of Cancer* 80, 852-856.
- Larsson S.C., Wolk A. (2006). Meat consumption and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of prospective studies. *International Journal of Cancer* 119, 2657-2664.
- Lee R.A., Kim H.A., Kang B.Y., Kim K.H. (2006). Hemoglobin induces colon cancer cell proliferation by release of reactive oxygen species. *World Journal of Gastroenterology* 12(35), 5644-5650.
- Linseisen J., Kesse E., Slimani N., Bueno-De-Mesquita H.B., Ocke M.C., Skeie G., Kumle M., Dorronsoro Iraeta M., Morote Gómez P., Janzon L., Stattin P., Welch A.A., Spencer E.A., Overvad K., Tjønneland A., Clavel-Chapelon F., Miller A.B., Klipstein-Grobusch K., Lagiou P., Kalapothaki V., Masala G., Giurdanella M.C., Norat T., Riboli E. (2002). Meat consumption in the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC) cohorts: results from 24-hour dietary recalls. *Public Health and Nutrition* 5, 1243-1258.
- Macfarlane G.T., Macfarlane S. (2012). Bacteria, colonic fermentation, and gastrointestinal health. *Journal of AOAC International* 95(1), 50-60.
- Marnett L.J. (2000). Oxyradicals and DNA damage. *Carcinogenesis* 21(3), 361-370.
- McAfee A.J., McSorley E.M., Cuskelly G.J., Moss B.W., Wallace J.M., Bonham M.P., Fearon A.M. (2010). Red meat consumption: An overview of the risks and benefits. *Meat Science* 84(1), 1-13.
- McIntosh G.H., Regester G.O., Leleu R.K., Royle P.J., Smithers G.W. (1995). Dairy proteins protect against dimethylhydrazine-induced intestinal cancers in rats. *Journal of Nutrition* 125, 809-816.
- Nauss K.M., Locniskar M., Newberne P.M. (1983). Effect of alternations in the quality and quantity of dietary fat on 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumorigenesis in rats. *Cancer Research* 43, 4083-4090.
- Norat T., Lukanova A., Ferrari P., Riboli E. (2002). Meat consumption and colorectal cancer risk: Dose-response meta-analysis of epidemiological studies. *International Journal of Cancer* 98(2), 241-256.
- Nutter R.L., Gridley D.S., Kettering J.D., Goude A.G., Slater J.M. (1983). BALB/c mice fed milk or beef protein: differences in response to 1,2-dimethylhydrazine carcinogenesis. *Journal of the National Cancer Institute* 71, 867-874.
- Parnaud G., Corpet D.E. (1997). Colorectal cancer: Controversial role of meat consumption. *Bulletin du Cancer* 84(9), 899-911.
- Pence B.C., Butler M.J., Dunn D.M., Miller M.F., Zhao C., Landers M. (1995). Non-promoting effects of lean beef in the rat colon carcinogenesis model. *Carcinogenesis* 16, 1157-1160.
- Pierre F., Tache S., Petit C.R., Van der Meer R., Corpet D.E. (2003). Meat and cancer: Haemoglobin and haemin in a low-calcium diet promote colorectal carcinogenesis at the aberrant crypt stage in rats. *Carcinogenesis* 24(10), 1683-1690.
- Pierre F., Tache S., Gueraud F., Rerole A.L., Jourdan M.L., Petit C. (2007). Apc mutation induces resistance of colonic cells to lipoperoxide-triggered apoptosis induced by faecal water from haem-fed rats. *Carcinogenesis* 28(2), 321-327.
- Ponz de Leon M., Percesepe A. (2000). Pathogenesis of colorectal cancer. *Digestive and Liver Disease* 32, 807-821.
- Reddy B.S., Narisawa T., Weisburger J.H. (1976). Effect of a diet with high levels of protein and fat on colon carcinogenesis in F344 rats treated with 1,2-dimethylhydrazine. *Journal of the National Cancer Institute* 57, 567-569.
- Rowland I.R., Granli T., Bøckman O.C., Key P.E., Massey R.C. (1991). Endogenous N-nitrosation in man assessed by measurement of apparent total N-nitroso compounds in faeces. *Carcinogenesis* 12, 1395-1401.
- Santarelli R. L., Pierre F., Corpet D.E. (2008). Processed meat and colorectal cancer: A review of epidemiologic and experimental evidence. *Nutrition and Cancer* 60(2), 131-144.
- Tarrant P.V. (1998). Some recent advances and future priorities in research for the meat industry. *Meat science* 49, S1-S16.
- Topping D.C., Visek W.J. (1976). Nitrogen intake and tumorigenesis in rats injected with 1,2-dimethylhydrazine. *Journal of Nutrition* 106, 1583-1590.
- Truswell A.S. (2002). Meat consumption and cancer of the large bowel. *European Journal of Clinical Nutrition* 56(Suppl. 1), S19-S24.
- Ward M.H., Cross A.J., Divan H., Kulldorff M., Nowell-Kadlubar S., Kadlubar F.F., Sinha R. (2007). Processed meat intake, CYP2A6 activity and risk of colorectal adenoma. *Carcinogenesis* 28, 1210-1216.
- World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research (1997). *Food, Nutrition and the Prevention of Cancer: a Global Perspective*. Washington, DC.
- 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, p. 1-537.
- World Health Organization. (2003). Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. Report of a joint WHO/FAO expert consultation. *WHO Technical Report Series* 919, 95-104.
- Zhao L.P., Kushi L.H., Klein R.D., Prentice R.L. (1991). Quantitative review of studies of dietary fat and rat colon carcinoma. *Nutrition and Cancer* 15, 169-177.