

암을 이기는 채식 밥상

오보영 · 노경태 · 이령아 · 김광호

이화여자대학교 의학전문대학원 외과학교실

Vegetable Diet in Cancer Prevention

Bo-Young Oh, Kyoung Tae Noh, Ryung-Ah Lee, Kwang Ho Kim

Department of Surgery, Ewha Womans University School of Medicine, Seoul, Korea

Cancer prevention by vegetable diet has received considerable attention in recent years. In the past these attributes of vegetables were based more on beliefs than on scientific evidences. But over the past few decades many studies have been performed about that. Cancer preventive components of many vegetables have been studied in experimental carcinogenesis models. These studies have reported on these components influence carcinogenesis during initiation and promotion phases of cancer development. Also, epidemiological studies and clinical trials have reported cancer preventive effects of vegetables. However, there is no comprehensive summary of cancer preventive effects with the types of vegetables. In this review, we classified the vegetables and described the mechanism of action of active components of vegetables, experimental studies, and clinical trials. Results revealed a negative correlation between consumption of vegetables and cancer risk. But we can't still conclude the effects of vegetables yet, so further studies would be necessary for final conclusion. (**Ewha Med J 2012;35(1):11-15**)

Key Words: Vegetable; Diet; Cancer prevention

서 론

암의 조기 진단과 치료 방법의 발달에도 불구하고 암의 완치율은 여전히 낮으며 그 발생은 꾸준히 증가하고 있다. 2009년 한국 중앙암등록본부의 발표에 따르면 우리나라 국민의 평균 수명인 80세 생존자를 기준으로 할 때 평생 암에 걸릴 확률은 34.0%에 달하며, 암이 한국인의 사망 원인 중 1위를 차지하고 있다. 따라서 암의 원인이 되는 유전적, 생물학적, 환경적 요인을 찾아 교정함으로써 암에 걸리지 않도록 하는 일

차 예방에 대한 중요성이 부각되고 있으며, 일차 예방의 방법으로는 금연, 식이요법, 화학적 예방(chemoprevention) 등이 있다. 암의 발생 원인이 명백히 밝혀지지 않았으나 현재까지 밝혀진 것으로는 유전적 요인, 방사능, 흡연, 음주, 식이 요인 등이 있다. 이 중 식이 요인은 암 발생 원인의 20~30% 정도를 차지한다고 하여 그 중요성에 대한 인식이 점차 높아지고 있다. 암 발생과 관련된 여러 식이 요인 중 암의 발생 위험을 낮추는 것으로 보고되는 대표적인 식이로는 채식을 들 수 있으며 이는 무작위 대조실험을 비롯한 여러 역학 연구를 통해 지난 수십 년간 여러 종양에서 그 효과가 입증되어 왔다. 이에 여러 종류의 채식 위주의 식이가 암의 발생을 억제하는 작용 기전에 대해 알아보고 이와 관련된 기존의 연구들에 대해 소개하고자 한다.

Received: August 24, 2011, Accepted: September 9, 2011

Corresponding author: Kwang Ho Kim, Department of Surgery, Ewha Womans University School of Medicine, 1071 Anyangcheon-ro, Yangcheon-gu, Seoul 158-710, Korea
Tel: 82-2-2650-5554, Fax: 82-2-2644-7984
E-mail: eastgate@ewha.ac.kr

본 론

1. 토마토

세계 10대 건강식품 중의 하나인 토마토는 그 영양적인 측면으로 인해 지중해 지역에서 오래 전부터 전통 음식의 하나로 자리잡아 왔다. 토마토에는 carotenoid, 특히 lycopene이 풍부하게 포함되어 있다[1]. Lycopene은 토마토의 붉은 색을 만드는 색소로 토마토의 항암작용과 관련하여 주된 역할을 하는 성분이다[2]. 이는 긴사슬 다가불포화 지방족화합물(long chain polyunsaturated fatty acid compounds)로 불용성의 형태를 띠고 있으며 토마토에서 서로 막에 붙어 있어 쉽게 분리되지 않는 특징을 보인다. 이러한 결합력은 토마토를 요리할 때 약해지기 때문에 날 토마토보다는 익힌 토마토를 먹을 때 더 많은 양의 lycopene을 섭취하게 된다. 또한 lycopene은 무극성 화학 구조로 인해 기름에서 더 잘 용해되는 성질을 갖고 있다. 이것이 지중해 지역의 사람들이 토마토를 올리브 오일로 요리하여 먹는 이유다. 생리적 농도에서 lycopene은 세포주기의 정지와 세포 자가사멸을 통한 암세포의 생존율을 감소시키고, cyclin을 조절하며, 세포 간의 연락체계를 증가시키는 것으로 보고되고 있다[2]. 토마토에는 lycopene 외에도 quercetin, phytoene, phytofluene, cyclolycopene, salicylates, 그리고 tomatine과 같은 다양한 생리활성 물질들이 함유되어 있으며, 이들은 lycopene과 함께 항암작용에 관여하는 것으로 알려져 있다. 토마토는 여러 암에서 항암효과를 보인다고 보고되고 있으나 그 중에서도 전립선암에서 특히 효과가 크다고 알려져 있다[1]. Shahar 등[3]의 연구에 따르면 토마토를 다량 섭취한 군이 그렇지 않은 군에 비해 전립선암의 발생이 7.4배 감소하였으며, Salem 등[4]의 연구에서도 토마토를 섭취한 군에서 전립선암의 발생이 1/3로 감소하는 효과를 보고하였다.

2. 고구마

고구마의 항암 성분 중 대표적인 것으로는 비타민A의 전구물질인 β -carotene을 들 수 있다. β -carotene은 대표적인 항산화 물질 중 하나로 발암 물질에서 발생하는 활성화 산소를 제거하는 동시에 체내의 면역 기능을 향상시킴으로써 항암 작용에 관여하게 된다. 고구마에 들어 있는 polyphenonl 또한 강력한 항산화제로 세포자멸사를 유도하고 세포주기를 정지시켜 암세포의 성장을 억제하며 암억제유전자를 활성화시키는 역할을 하게 된다[5]. 또한 고구마에 풍부하게 들어있

는 비타민C는 장의 점막을 정상적으로 유지하고 항산화 작용과 함께 면역 기능을 향상시켜 항암 작용에 관여하며, 칼슘은 대장의 지방산과 담즙산에 결합하여 대장 상피세포의 과다증식을 억제하고 대장샘세포의 분열을 억제하여 대장암의 발생을 감소시키는 것으로 보고되고 있다[6]. 특히 자색고구마에는 anthocyanin이 풍부한데 이는 항산화 효과가 매우 뛰어나고 세포주기 조절 단백질에 작용하여 여러 단계의 세포주기를 차단함으로써 암세포의 증식을 억제하고 세포자멸사를 유도한다[7].

3. 콩

콩의 항암작용과 관련된 대표적인 성분은 isoflavone과 saponin이다. Isoflavone은 17 β -estradiol과 유사한 구조를 갖고 있어 에스트로겐 수용체- α 보다 β 에 더 강한 결합력을 보인다. 대장암 환자의 대장에는 에스트로겐 수용체- β 가 정상인에 비해 낮은 수준으로 존재하는데, 에스트로겐 수용체- β 의 손실은 세포의 증식을 촉진하고 분화를 억제하며, 대장암 환자에서도 병기가 높을수록 그 수치가 낮은 것으로 알려져 있다. 이러한 사실들은 대장의 상피에서 에스트로겐 수용체- β 가 매개하는 과정이 대장암의 발생에 중요한 역할을 하는 것을 시사한다[8]. 또한 isoflavone은 산화 스트레스를 줄이고 종양형질전환의 여러 신호 전달 단계를 조절함으로써 세포의 성장과 변형을 억제하고 세포자멸사를 유도하며 혈관신생을 억제하여 암의 발생을 억제한다[8]. 과거의 여러 역학 조사에 따르면 콩 식품의 섭취와 대장암 발생 위험도 간의 상관 관계에 대해 다양한 결과들이 보고되었으나 대부분은 역의 상관관계가 있는 것으로 조사되었다. Bennink[9]의 연구에 따르면, 결장용종 또는 대장암 병력이 있는 사람에게 70 mg의 isoflavone을 함유한 대두 단백질을 1년 동안 섭취하도록 한 후 결장세포의 변화를 관찰하였더니 유사분열지수와 세포 증식률이 유의하게 감소하는 결과를 보여, 콩 단백 섭취가 대장암의 위험을 줄이는데 중요한 역할을 하고 있음을 보여 주었다.

콩의 saponin은 양친매성물질(amphiphilic compound)로 종양세포막과 상호작용을 할 수 있고 대장의 전암 병변인 이상선와의 수를 줄이고 대장암세포의 세포자멸사를 유도한다. 단백질분해효소인 matrix metalloproteinase (MMP)는 세포외기질을 분해함으로써 암세포의 침습과 전이, 혈관신생에 관여하는데, 특히 MMP-2와 MMP-9는 기저막의 구성성분을 분해하는데 중요한 역할을 한다. 콩의 saponin은 이러한 MMP-2와

MMP-9의 생성과 분비를 억제하고, MMP의 차단제인 tissue inhibitor of metalloproteinase-2 (TIMP-2)를 자극하여 암의 발생을 억제한다[10]. 또한 saponin은 prostaglandin E2 (PGE2), monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1), lipopolysaccharide (LPS) 자극 대식세포, cyclooxygenase-2 (COX-2)와 같은 염증반응 유도 매개체의 분비를 억제함으로써 항암작용에 관여하게 된다[10]. 콩에는 이 외에도 식이섬유, 칼슘, 엽산 등이 풍부한데, 이는 암유발 담즙산과 이온화된 지방산에 결합하고, 변의 부피를 증가시켜 대장내 발암물질을 희석하고, 세포내 정상 DNA 합성과 메틸화를 유지하여 암을 억제하는 것으로 알려져 있다.

4. 자색식물

가지, 자색 고구마, 블루베리, 검은 콩 등의 자색식물에는 항산화 효과가 뛰어난 flavonoid 계열의 색소인 anthocyanin이 들어 있다. 이는 항산화작용과 항염증작용을 통해 심혈관질환, 당뇨병, 관절염, 암 등의 발생 위험을 낮춘다고 보고되고 있으며, 특히 식도암, 대장암, 피부암, 폐암 등에서 그 효과가 입증되었다. Anthocyanin은 여러 기전을 통해 항암효과를 나타내게 되는데 이 중 항산화작용이 대표적이며, 이 외에도 세포주기 조절 단백질에 작용하여 여러 단계의 세포주기를 차단함으로써 암세포의 증식을 억제하고, 암세포의 세포자멸사를 유도하며, 암 조직에서 증가하는 염증단백질인 NF- κ B와 COX-2를 차단함으로써 항염증작용을 나타내기도 한다. 또한 혈관신생을 차단하고, 종양의 침습에 필수적인 세포외 기질의 분해 과정 관여하는 MMP와 urokinase plasminogen activator (u-PA)의 발현을 감소시켜 종양세포의 침습을 차단하는 작용도 하는 것으로 밝혀졌다[7]. 대장암에 대한 Kang 등[11]의 연구에 따르면 anthocyanin이 다량 함유된 타르트 체리의 추출물을 먹인 쥐에서 맹장 종양이 74%까지 감소하였고 대장암은 17%, 소장암은 30%의 감소율을 보였다. 또한 Harris 등[12]의 연구에서도 이와 비슷한 결과를 보고하였는데, 발암물질인 azoxymethane을 투여한 쥐에서 2.5%, 5%, 10%의 서로 다른 농도의 동결건조한 블랙 라즈베리를 투여하였더니 대장암이 각각 42%, 45%, 71%로 감소하여 anthocyanin 투여량이 높을수록 대장암의 발생이 큰 폭으로 감소하는 결과를 보여 주었다.

5. 양배추

양배추에 들어있는 항암성분 중 β -carotene은 대표

적인 항산화 물질로 발암 물질에서 발생하는 활성화 산소를 제거하며, 이에 더해 체내의 면역 기능을 향상시키는 작용도 함으로써 항암 작용에 관여한다[13]. 또 다른 강력한 항산화제인 polyphenol은 세포자멸사를 유도하고 세포주기를 정지시켜 암세포의 성장을 억제한다. 또한 암억제유전자를 증가시키는 기능도 하여, 여러 연구에 따르면 폴리페놀 투여 시 피부암, 폐암, 대장암, 전립선암 등의 발생이 감소하는 결과를 보였다고 하였다[14]. 양배추에 함유되어 있는 또 다른 항암물질로 glucosinolate를 들 수 있다. 이는 직접적으로 암세포를 차단하는 것은 아니며 백혈구와 cytokine을 조절하고 항암작용이 뛰어난 isothiocyanate와 indole의 활동을 촉진하여 암 예방 효과를 보이게 되는데 특히 방광암, 유방암, 간암에 효과적이다. Isothiocyanate는 여러 종류가 존재하는데 이것들은 glucosinolate와 반응하는 정도가 각기 달라 강하게 반응하는 것일수록 항암 효과가 높은 것으로 알려져 있으며 그 중 대표적인 것이 sulforaphane이다. Sulforaphane 역시 강력한 항산화 효소이며 이것의 발현으로 산화적 손상에 의한 유전자 변형을 억제할 수 있다. 또한 sulforaphane은 위암의 원인 중 하나인 H. pylori균의 활성도 억제하는 것으로 알려져 있으며 실제 동물실험에서 발암물질에 의한 위암의 생성이 억제되는 결과를 보고하였다. 이는 또한 항염증 작용도 담당하고 glutathione transferase와 quinone reductase의 활성을 강화하여 발암 물질의 성장을 억제시킨다[15].

6. 버섯

버섯은 직접적으로 암세포를 죽이기 보다는 우리 몸의 면역 체계를 강화시킴으로써 항암 효과를 나타내는 것으로 알려져 있다. 버섯의 다당류는 선천성 및 후천성 면역 반응을 강화시키고, 항산화 유지에 중요한 세포독성 대식세포, 단핵구, 백혈구, 자연살해세포, 수지상세포와 같은 여러 종류의 면역 세포를 활성화하고, interleukin (IL), interferon (IFN), colony-stimulating factor와 같은 전달자의 분비를 촉진함으로써 항암 작용에 관여하게 된다. 상황버섯은 1968년 일본 국립암연구소에서 일반적으로 사용되고 있는 약용버섯과 식용버섯 중에 항암효과가 가장 높다는 보고를 한 후에 이의 항암작용에 대한 많은 연구가 진행되었으며, 국내의 한 연구에 따르면 골전이를 동반한 간암 환자에서 상황버섯을 지속적으로 복용하였더니 암병변의 크기가 감소하였다고 보고하기도 하였다[16]. 영지버섯은 만년버섯이라고 할 만큼 그 약용 효과가 뛰

어난 것으로 알려져 있다. 진행성 말기암 환자를 대상으로 한 국내의 연구에 따르면 영지버섯의 다당류 분획인 ganopoly를 이들 환자에게 투여하였더니 IL-2와 6, IFN- γ 가 증가하고 IL-1과 tumor necrosis factor (TNF)- α 가 감소하며 자연살해세포의 활성도가 증가하는 등 환자의 면역 반응이 증가하는 결과를 보고하였다[16]. 운지버섯은 항암 성분이 처음으로 발견된 약용버섯으로 polysaccharide K (PSK)라는 다당류가 항암 작용의 주된 역할을 하고 있다. 위암, 대장암 환자 등을 대상으로 한 몇몇 연구에 따르면 치료적 절제술 후 화학요법과 PSK를 병합하여 사용하였을 경우에 화학요법 단독 사용군보다 생존율이 증가하는 결과를 보고하였다[16].

7. 마늘

20세기 중반에 Weisberger와 Pensky[17]에 의해 마늘의 항암 효과가 처음으로 보고된 이후 마늘의 항암 효과에 대한 많은 실험들이 진행되었고 이로부터 마늘이 대장암, 전립선암, 유방암, 간암, 폐암, 육종, 피부암, 식도암 등에서 암의 성장을 억제한다는 결과가 보고되었다. 마늘의 항암 작용과 관련이 있는 대표적인 성분은 알리신, ajoene, diallyl sulfide (DAS), diallyl disulfide (DADS)와 같은 유기황 화합물이다[18]. 유기황 화합물 등의 마늘 추출물을 투여한 동물 실험에서 따르면, 마늘을 섭취한 쥐에서 cytochrome P450 2B1과 같은 독성제거 효소의 농도가 유의하게 증가하였고[19], 포유류의 암조직에서는 glutathione transferase와 quinone reductase와 같은 효소의 유도를 통해 암세포의 성장이 억제되는 결과를 보였다[20]. 마늘의 항암 작용과 관련한 대표적인 기전은 DNA 손상을 억제하는 것으로, 이는 DNA를 손상시키는 자유기를 무력화하고 glutathione의 농도를 증가시키며 발암물질이 DNA에 결합하는 것을 막는 동시에 체내로 들어온 발암물질의 배출을 증가시킨다. 또한 마늘의 유기황 화합물은 세포주기 중 G2/M기를 정지시키고 발암유전자 *bcl-2*를 증가시켜 세포자멸사를 유도하며, 발암물질의 생성과 생체활성화를 억제하여 종양의 증식을 억제한다고 보고되고 있다[18].

8. 섬유질

섬유질은 과일이나 야채, 곡물 등에서 주로 발견되는 성분으로 여러 기전을 통해 대장암의 발생을 억제한다. 이는 대장내의 발암물질을 희석시키고 장통과 시간을 줄임으로써 발암물질에 노출되는 기회를 줄여

주며, 대장의 세균총을 변형시키고 장을 산성화함으로써 발암물질이 활성화되는 기전을 방해하게 된다[21]. 짧은사슬지방산은 유전자 발현을 조절하고 발암세포의 성장을 억제하는 동시에 세포자멸사를 유도하는 물질로 알려져 있는데, 섬유질은 이러한 짧은사슬 지방산이 생성되는 과정에서 기질로 작용함으로써 항암작용을 나타내게 된다[21]. 고섬유질 식이를 할 경우 대장암의 발생을 유의하게 감소시킨다는 여러 연구 결과들이 보고되고 있다. Young 등[22]에 의하면 식이성 섬유를 하루에 30 g 섭취할 경우 대장암의 발생 위험을 50%까지 낮출 수 있다고 보고하였고, Howe 등[23]의 연구에서도 고섬유질 식이 군에서 대장암의 발생이 53%로 감소하는 결과를 보고하였다. 하지만 88,757명의 여성을 대상으로 한 Fuchs 등[24]의 연구에서는 섬유질의 섭취가 대장암의 발생과 유의한 연관성을 보이지 않았으며, 중국, 일본, 미국 등에서 진행된 여러 연구에서도 섬유질과 대장암과의 연관성을 밝히지 못하였다[25-27]. 이처럼 대장암에 있어서 섬유질의 항암 효과에 대한 논란은 여전히 지속되고 있지만, 여전히 섬유질의 항암효과를 주장하는 연구들이 더 많이 보고되고 있다.

결론

채식은 인간의 여러 질환에 다양한 효과가 보고되고 있으며 특히 항암작용과 관련하여 여러 연구들이 꾸준히 진행되고 있다. 기존의 여러 역학 연구들에 따르면 채식 위주의 식습관이 암의 발생 위험을 낮춘다고 보고되고 있으나 아직까지는 이러한 효과에 대한 의견이 분분한 상태이다. 하지만 채식이 암의 발생 과정의 여러 단계에 서로 다르게 작용하여 항암작용을 나타낸다는 보고들이 우세한 실정으로 향후 채식의 항암효과와 관련된 더 많은 연구를 통해 적절한 식생활의 정립이 필요할 것으로 생각된다.

참고문헌

1. Khachik F, Carvalho L, Bernstein PS, Muir GJ, Zhao DY, Katz NB. Chemistry, distribution, and metabolism of tomato carotenoids and their impact on human health. *Exp Biol Med (Maywood)* 2002;227:845-851.
2. Sahin K, Sahin N, Kucuk O. Lycopene and chemotherapy toxicity. *Nutr Cancer* 2010;62:988-995.
3. Shahar S, Shafurah S, Hasan Shaari NS, Rajikan R, Rajab NF, Golkhalkhali B, et al. Roles of diet, lifetime

- physical activity and oxidative DNA damage in the occurrence of prostate cancer among men in Klang Valley, Malaysia. *Asian Pac J Cancer Prev* 2011;12:605-611.
4. Salem S, Salahi M, Mohseni M, Ahmadi H, Mehrsai A, Jahani Y, et al. Major dietary factors and prostate cancer risk: a prospective multicenter case-control study. *Nutr Cancer* 2011;63:21-27.
 5. Antonious GF, Dennis SO, Unrine JM, Snyder JC. Ascorbic acid, β -carotene, sugars, phenols, and heavy metals in sweet potatoes grown in soil fertilized with municipal sewage sludge. *J Environ Sci Health B* 2011; 46:112-121.
 6. Holt PR. Dairy foods and prevention of colon cancer: human studies. *J Am Coll Nutr* 1999;18(5 Suppl):379S-391S.
 7. Wang LS, Stoner GD. Anthocyanins and their role in cancer prevention. *Cancer Lett* 2008;269:281-290.
 8. MacDonald RS, Guo J, Copeland J, Browning JD, Slepser D, Rottinghaus GE, et al. Environmental influences on isoflavones and saponins in soybean and their role in colon cancer. *J Nutr* 2005;135:1239-1242.
 9. Bennink MR. Dietary soy reduces colon carcinogenesis in human and rats: soy and colon cancer. *Adv Exp Med Biol* 2001;492:11-17.
 10. Kang JH, Han IH, Sung MK, Yoo H, Kim YG, Kim JS, et al. Soybean saponin inhibits tumor cell metastasis by modulating expressions of MMP-2, MMP-9 and TIMP-2. *Cancer Lett* 2008;261:84-92.
 11. Kang SY, Seera Seeram NP, Nair MG, Bourquin LD. Tart cherry anthocyanins inhibit tumor development in Apc(Min) mice and reduce proliferation of human colon cancer cells. *Cancer Lett* 2003;194:13-19.
 12. Harris GK, Gupta A, Nines RG, Kresty LA, Habib SG, Frankel WL, et al. Effects of lyophilized black raspberries on azoxymethane-induced colon cancer and 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine levels in the Fischer 344 rat. *Nutr Cancer* 2001;40:125-133.
 13. Palozza P, Serini S, Di Nicuolo F, Calviello G. Modulation of apoptotic signaling by carotenoids in cancer cells. *Arch Biochem Biophys* 2004;430:104-109.
 14. Cartea ME, Francisco M, Soengas P, Velasco P. Phenolic compounds in Brassica vegetables. *Molecules* 2010;16: 251-280.
 15. Murillo G, Mehta RG. Cruciferous vegetables and cancer prevention. *Nutr Cancer* 2001;41:17-28.
 16. Kim JW. Complementary therapies and cancer treatment. *J Korean Med Assoc* 2008;51:427-434.
 17. Weisberger AS, Pensky J. Tumor inhibition by a sulfhydryl-blocking agent related to an active principle of garlic (*Allium sativum*). *Cancer Res* 1958;18:1301-1308.
 18. Herman-Antosiewicz A, Powolny AA, Singh SV. Molecular targets of cancer chemoprevention by garlic-derived organosulfides. *Acta Pharmacol Sin* 2007;28:1355-1364.
 19. Brady JF, Ishizaki H, Fukuto JM, Lin MC, Fadel A, Gapac JM, et al. Inhibition of cytochrome P-450 2E1 by diallyl sulfide and its metabolites. *Chem Res Toxicol* 1991;4:642-647.
 20. Sparnins VL, Barany G, Wattenberg LW. Effects of organosulfur compounds from garlic and onions on benzo[a]pyrene-induced neoplasia and glutathione S-transferase activity in the mouse. *Carcinogenesis* 1988;9:131-134.
 21. Rose DJ, DeMeo MT, Keshavarzian A, Hamaker BR. Influence of dietary fiber on inflammatory bowel disease and colon cancer: importance of fermentation pattern. *Nutr Rev* 2007;65:51-62.
 22. Young GP, Hu Y, Le Leu RK, Nyskohus L. Dietary fiber and colorectal cancer: a model for environment-gene interactions. *Mol Nutr Food Res* 2005;49:571-584.
 23. Howe GR, Benito E, Castelletto R, Cornée J, Esteve J, Gallagher RP, et al. Dietary intake of fiber and decreased risk of cancers of the colon and rectum: evidence from the combined analysis of 13 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1992;84:1887-1896.
 24. Fuchs CS, Giovannucci EL, Colditz GA, Hunter DJ, Stampfer MJ, Rosner B, et al. Dietary fiber and the risk of colorectal cancer and adenoma in women. *N Engl J Med* 1999;340:169-176.
 25. Lin J, Zhang SM, Cook NR, Rexrode KM, Liu S, Manson JE, et al. Dietary intakes of fruit, vegetables, and fiber, and risk of colorectal cancer in a prospective cohort of women (United States). *Cancer Causes Control* 2005; 16:225-233.
 26. Otani T, Iwasaki M, Ishihara J, Sasazuki S, Inoue M, Tsugane S. Dietary fiber intake and subsequent risk of colorectal cancer: the Japan Public Health Center-based prospective study. *Int J Cancer* 2006;119:1475-1480.
 27. Shin A, Li H, Shu XO, Yang G, Gao YT, Zheng W. Dietary intake of calcium, fiber and other micronutrients in relation to colorectal cancer risk: Results from the Shanghai Women's Health Study. *Int J Cancer* 2006; 119:2938-2942.