

ΑΝΩΤΑΤΟ ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ
ΚΡΗΤΗΣ, ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΗΤΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ:

**«Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ
ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ»**

ΕΙΣΗΓΗΤΡΙΑ: Dr. ΠΑΠΑΔΑΚΗ ΑΓΓΕΛΙΚΗ

ΕΠΙΜΕΛΕΙΑ: ΒΛΑΧΑΚΗ ΜΑΡΙΑ
ΠΑΠΑΔΟΠΟΥΛΟΥ ΑΓΝΗ-ΜΑΡΙΑ

TECHNOLOGICAL EDUCATIONAL INSTITUTE OF
CRETE, BRANCH OF SITIA,
DEPARTMENT OF HUMAN NUTRITION
AND DIETETICS



FINAL WORK:

**«THE ROLE OF MEDITERRANEAN DIET IN THE
PREVENTION OF BREAST CANCER»**

INTRODUCER: Dr. PAPADAKI AGELIKI

RESEARCH TEAM:

- VLAHAKI MARIA
- PAPADOPOULOU AGNI-MARIA

«Η τροφή σου είναι το γιατρικό σου και το γιατρικό σου η τροφή σου».

Ιπποκράτης

Αρχικά, θέλουμε να ευχαριστήσουμε όλες τις γυναίκες που με την εθελοντική τους προσφορά μπόρεσε να διεξαχθεί η συγκεκριμένη έρευνα. Επίσης, ευχαριστούμε θερμά τους ανθρώπους που μεσολάβησαν για την διεκπεραίωση της πτυχιακής μας εργασίας:

- Την πρόεδρο του Αντικαρκινικού Συλλόγου Λάρισας κ. Μ. Μέρμηγκα
- Τον πρόεδρο Επιστημονικού Συμβουλίου του Αντικαρκινικού-Ογκολογικού Νοσοκομείου «Ο Άγιος Σάββας» κ. Β. Μερτικόπουλο.
- Τον διευθυντή χειρουργικής μαστού κ. Ε. Παναγόπουλο , τους γιατρούς κ. Β. Ζόμπολα, κ. Γ. Μανίφικο, κ. Ι. Μισιτζής, κ. Ε. Φιλόπουλο και ιδιαίτερος την νοσηλεύτρια κ. Κ. Πετρουλάκη.

Δεν θα μπορούσαμε βεβαίως να παραλείψουμε την εισηγήτριά μας κ. Α. Παπαδάκη , η οποία μας βοήθησε τόσο με τις εκπαιδευτικές τις γνώσεις, όσο με την υπομονή και την πρόθυμη διάθεσή της.

Τέλος, τον κ. Γ. Φραγκιαδάκη που ήταν πρόθυμος και διαθέσιμος να μας κατευθύνει σε κάθε δυσκολία μας.

*Αφιερώνω αυτή την πτυχιακή εργασία στους γονείς μου Ιωάννη και Βασιλική Παπαδοπούλου,
οι οποίοι πίστεψαν και στήριξαν την προσπάθειά μου.*

A. M. Παπαδοπούλου

Αφιερώνω αυτή την πτυχιακή εργασία στην πολυαγαπημένη μου γιαγιά Ελένη.

M. Βλαχάκη

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ.....	7
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	9
ABSTRACT.....	10
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	11
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1 ^ο	13
ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ & ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	13
1.1. Χαρακτηριστικά των νεοπλασμάτων.....	13
1.2. Μηχανισμός καρκινογένεσης.....	15
1.3. Ανατομία του μαστού.....	17
1.4. Καρκίνος του μαστού και κληρονομικότητα.....	19
1.5. Επιδημιολογία του καρκίνου του μαστού.....	22
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2 ^ο	30
ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ.....	30
2.1. Καθοριστικοί παράγοντες κινδύνου.....	30
2.1.1. Γεωγραφική κατανομή.....	30
2.1.2. Οικογενής καρκίνος του μαστού.....	30
2.1.3. Υπερπλαστική νόσος του μαστού.....	30
2.1.4. Πρώιμη έναρξη εμμηνου ρύσης.....	31
2.1.5. Γέννηση του πρώτου παιδιού σε μεγάλη ηλικία.....	31
2.1.6. Καθυστερημένη εμμηνόπαυση.....	31
2.1.7. Άτεκνες γυναίκες.....	32
2.1.8. Εξωγενείς ορμόνες.....	32
2.1.9. Διαιτητικοί παράγοντες.....	32
2.2. Το ορμονικό σύστημα στη γυναίκα.....	32
2.2.1. Εμμηνόπαυση, έκκριση ορμονών και καρκίνος του μαστού.....	34
2.2.2. Θηλασμός και καρκίνος του μαστού.....	37
2.3. Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και καρκίνος του μαστού.....	38
2.3.1. Χρήση αντισυλληπτικών (COCPs) και καρκίνος του μαστού.....	40
2.4. Παχυσαρκία και καρκίνος.....	41
2.4.1. Παχυσαρκία και οικογενής καρκίνος του μαστού.....	42
2.4.2. Παχυσαρκία και μεταστατικός καρκίνος του μαστού.....	44
2.5. Φυσική δραστηριότητα και καρκίνος του μαστού.....	45
2.5.1. Βιολογικός μηχανισμός φυσικής δραστηριότητας.....	46
2.6. Κάπνισμα και καρκίνος του μαστού.....	48

ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3 ^ο	51
ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ.....	51
3.1. Μεσογειακή διατροφή.....	51
3.1.1. Ανάλυση-Παρουσίαση της Μεσογειακής διατροφής.....	52
3.2. Φρούτα-Λαχανικά και καρκίνος του μαστού.....	56
3.2.1. Φυτικές ίνες, αντιοξειδωτικά και καρκίνος του μαστού.....	59
3.3. Κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και καρκίνος του μαστού.....	63
3.4. Λίπη-Έλαια και καρκίνος του μαστού.....	66
3.4.1. Πολυακόρεστα-Μονοακόρεστα λιπαρά και καρκίνος του μαστού.....	67
3.4.2. Ελαιόλαδο ως φυσικό “anti-HER2 cocktail”.....	70
3.4.3. Γλυκά και καρκίνος του μαστού.....	72
3.4.4. Κρέας-Κορεσμένα λίπη και καρκίνος του μαστού.....	73
3.4.5. Μέθοδοι μαγειρέματος και καρκίνος του μαστού.....	75
3.5. Κατανάλωση αλκοόλ και καρκίνος του μαστού.....	77
3.5.1. Διαιτητικοί παράγοντες, αλκοόλ και καρκίνος του μαστού.....	79
3.5.2. Κατανάλωση αλκοόλ και επίπεδο ορμονών.....	80
3.5.3. Κατανάλωση κόκκινου κρασιού και καρκίνος του μαστού.....	81
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4 ^ο	85
ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ.....	85
4.1. Σκοπός της έρευνας	85
4.2. Μεθοδολογία της έρευνας.....	85
4.2.1. Δείγμα της έρευνας.....	85
4.2.2. Συλλογή δεδομένων.....	86
4.2.2.1. Ερωτηματολόγιο.....	86
4.2.3. Σχεδιασμός έρευνας.....	88
4.2.4. Ανάλυση ποσοτικών και ποιοτικών δεδομένων.....	89
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 5 ^ο	90
ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ.....	90
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 6 ^ο	99
ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	99
6.1. Περιορισμοί έρευνας.....	102
6.2. Προτάσεις για μελλοντικές εφαρμογές του ερωτηματολογίου.....	103
6.3. Προτάσεις παρέμβασης με σκοπό την αύξηση της συμμόρφωσης στη Μεσογειακή Διατροφή.....	104
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	106

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ.....	116
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 1:.....	116
Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Διαιτητικής Πρόσληψης - The Mediterranean Diet Score (Panagiotakos, D. B., et al., 2007).....	116
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 2:.....	117
Ερωτηματολόγιο Συχνότητας Διαιτητικής Πρόσληψης - The Mediterranean Diet Score (Panagiotakos, D. B., et al., 2007) (Παρούσης έρευνας).....	117
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 3:.....	118
Ατομικό Ιστορικό.....	118
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 4:.....	119
Μερίδες τροφίμων πυραμίδας των ΗΠΑ και σύγκριση αυτών με τα ισοδύναμα τροφίμων (Μανιός, 2006).....	119
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 5:.....	125
Πληροφοριακό δελτίο για μελέτη «Ο ρόλος της Μεσογειακής Διατροφής στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού».....	125
ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ 6:.....	128
Φόρμα συγκατάθεσης.....	128

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

1,25(OH)D: Βιταμίνη D₃
16HE: 16α-υδροξυοιστρονίνη
2HE: 2-υδροξυοιστρονίνη
4-dione: Δ₄-ανδροστενδιόνη
ALA: α-λινολενικό οξύ
APC: γονίδιο
BMI: Δείκτης μάζας σώματος
BRCA-1: Ογκοκατασταλτικό γονίδιο
BRCA-2 : Ογκοκατασταλτικό γονίδιο
C16:O: Παλμιτικό οξύ
CI: Διάστημα εμπιστοσύνης
CLA: Συζευγμένο λινολεϊκό οξύ
c-myc: γονίδιο
COCPs: Αντισυλληπτικά
c-ras : γονίδιο
DHA: Δοκοσανεξανεικό οξύ
DHEA: Διυδροεπιανδροστερόνη
DHEA-S: Θεϊκή Διυδροεπιανδροστερόνη
EPA: Εικοσιπενενοϊκό οξύ
ER: Οιστρογονικός υποδοχέας
FH: Οικογενές ιστορικό
FSH: Ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη
GnRH: Εκλυτική ορμόνη της γοναδοτροπίνης (γοναδοεκλυτίνη)
HCAs: Ετεροκυκλικές αμίνες
HDL: Λιποπρωτεΐνη υψηλής πυκνότητας
HER ή c-erbB2: πρωτοογκογονίδιο
HR: Ρυθμός κινδύνου-λόγος επιπτώσεων
HRT: Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης
IGFs: Παράγοντες αύξησης
IGF-I: Ινσουλινόμορφος παράγοντας αύξησης I
LDL: Λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας
LH: Ωχρινοτρόπος ορμόνη
LHRH: Εκλυτική ορμόνη της ωχρινοτρόπου
MCF-7/6: Τύπος καρκινικών κυττάρων του μαστού

MDA-MB-231: Τύπος καρκινικών κυττάρων του μαστού
mM: Millimolar (Μιλιμόλ)
MRI: Μαγνητική τομογραφία
MUFA: Μονοακόρεστα λιπαρά οξέα
n: Δείγμα
NBSS: Μαστογραφική διαλογή
NSMYase: Ένζυμο
OR: Αναλογία πιθανοτήτων
P: Στατιστική σημαντικότητα
P450(CYP19): Αρωμάτωση κυτοχρώματος P450
p53: Ογκοκατασταλτικό γονίδιο
p73: Γονίδιο
PAHs: Πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες
PR: Προγεστερονικός υποδοχέας
PUFA: Πολυακόρεστα λιπαρά οξέα
Rb: Ογκοκατασταλτικό γονίδιο
RR: Σχετικός κίνδυνος
SAM: Αδενοσυλομεθειονίνη-S
SERM: Εκλεκτικός τροποποιητής οιστρογονικών υποδοχέων
SFA: Κορεσμένα λιπαρά οξέα
SHGB: Φυλετική ορμόνη
TGF-β1: Παράγοντες ανάπτυξης
TGF-β3: Παράγοντες ανάπτυξης
WHR: Αναλογία μέσης/περιφέρειας
μM: Micromolar (Μικρομόλ)

Περίληψη

Η Μεσογειακή διατροφή σύμφωνα με διεθνείς επιστημονικές απόψεις, έχει αποδειχθεί ως η πιο υγιεινή σε σχέση με δίαιτες δυτικού τύπου. Βασικά χαρακτηριστικά της είναι η υψηλή κατανάλωση ελαιολάδου (ως κύρια πηγή λίπους) και φυτικών τροφίμων, η μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και κόκκινου κρασιού και η χαμηλή πρόσληψη του κόκκινου κρέατος και των γλυκών. Σύμφωνα με πολλές μελέτες η Μεσογειακή διατροφή μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη της νόσου του καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου και του μαστού. Σκοπός της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογηθεί ο ρόλος της Μεσογειακής διατροφής σε σχέση με το κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, σε πληθυσμό μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (50-70 ετών) στους νομούς Αττικής, Λαρίσης και Θεσσαλονίκης. Το σύνολο των 160 γυναικών (ομάδα ελέγχου, n=80 και ασθενείς, n=80) απάντησε σε ένα ατομικό ιστορικό και σε ερωτηματολόγιο συχνότητας συμμορφωμένο στη Μεσογειακή διατροφή (The Mediterranean Diet Score). Τα ερωτηματολόγια αυτά συμπληρώθηκαν υπό μορφή συνέντευξης από την ερευνητική ομάδα. Σχετικά με τους παράγοντες κινδύνου, στους οποίους περιλαμβάνονται το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό, η ηλικία της 1^{ης} γέννας >30 ετών, ο θηλασμός, η λήψη ορμονοθεραπείας και αντισυλληπτικών, η πρόωπη εμμηνарχή, η καθυστερημένη εμμηνόπαυση και η φυσική δραστηριότητα (εντός και εκτός εργασίας) δε βρέθηκε καμία διαφορά ανάμεσα στις δυο ομάδες. Οι ασθενείς παρουσίασαν αυξημένο ΔΜΣ (26.5 ± 4.9) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (24.6 ± 3.9) ($P=0.006$). Ο μέσος όρος του ολικού Μεσογειακού σκορ στις ασθενείς ήταν 20.1 ± 4.4 ενώ στην ομάδα ελέγχου ήταν 34.9 ± 6.4 ($P<0.001$). Το 1.3% των ασθενών παρουσίασε υψηλή συμμόρφωση στη Μεσογειακή διατροφή (σκορ=36-55) και η ομάδα ελέγχου το 56.3%. Αντίθετα, το 68.8% των ασθενών είχαν χαμηλή συμμόρφωση (σκορ=0-20) ενώ η ομάδα ελέγχου το 0.0% ($P<0.001$). Συμπερασματικά, η υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής ίσως συμβάλλει στην πρόληψη του μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού.

Abstract

According to international scientific opinions, the Mediterranean diet has been suggested to be healthier compared to western type diets. The Mediterranean diet is characterised by a high consumption of olive oil (as the main source of fat) and plant foods, medium consumption of dairy products and red wine and low consumption of red meat and sweets. According to many studies, the Mediterranean diet can contribute in the prevention of many types of cancer, including breast cancer. The aim of this study was to evaluate the role of the Mediterranean diet in relation to the risk of breast cancer incidence, among a population of postmenopausal women (50-70 years) in the area of Attiki, Larisa and Thessaloniki. One hundred and sixty women (80 cases and 80 controls) completed a personal history that included a food frequency questionnaire (The Mediterranean Diet Score). These questionnaires were filled by the research team after a short interview with every patient. No difference between the two groups was observed in the risk factors examined (smoking, family history, first birth age >30 years old, breastfeeding, hormone replacement therapy and contraceptive pill (COCP) intake, early menarche, late menopause and physical activity –work-related and leisure). Cases had a higher BMI compared to the control group (26.5 vs. 24.6, $P=0.006$) and a lower average Mediterranean Diet Score (20.1 vs. 34.9, $P<0.001$). In addition, a significantly lower proportion of cases had a high compliance to the Mediterranean diet (score=36-55) (1.3 vs. 56.3%). In contrast, 68% of patients and none of the controls had low compliance (score=0-20) ($P<0.001$). In conclusion, adoption of the Mediterranean diet may contribute to the prevention of postmenopausal breast cancer.

Εισαγωγή

Η Μεσογειακή διατροφή αντικατοπτρίζει τις τυπικές διατροφικές συνήθειες των κατοίκων της περιοχής της λεκάνης της Μεσογείου. Η ελληνική εκδοχή της Μεσογειακής διατροφής χαρακτηρίζεται από προϊόντα που παράγονται στην Ελλάδα και διαμόρφωσαν τις διατροφικές συνήθειες των Ελλήνων από την αρχαιότητα μέχρι σήμερα. Τα τελευταία πενήντα χρόνια έχει εμφανιστεί στο παγκόσμιο προσκήνιο μια ομόφωνη διεθνής επιστημονική άποψη ότι η παραδοσιακή διατροφή των χωρών της Μεσογείου είναι πιο υγιεινή συγκριτικά με δίαιτες δυτικού τύπου. (Garcia-Closas et al., 2005; Matalas, 2006) Η Μεσογειακή διατροφή είναι πλούσια σε φρούτα και λαχανικά και περιλαμβάνει ζυμαρικά, ψωμί, όσπρια, δημητριακά, ρύζι, πατάτες, πουλερικά, ψάρια, αποβουτυρωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα, ξηρούς καρπούς, εποχιακά τρόφιμα και ελάχιστο κόκκινο κρέας. Επιπλέον, χαρακτηρίζεται από την πρόσληψη δύο συστατικών: το ελαιόλαδο, που είναι η κύρια πηγή λίπους, και το κρασί. Η ημερήσια πρόσληψη γαλακτοκομικών γίνεται κυρίως με τη μορφή τυριού ή γιαουρτιού και το πιο συνηθισμένο επιδόρπιο είναι τα φρούτα εποχής. Τα γλυκά καταναλώνονται λίγες φορές την εβδομάδα, ενώ πολλές φορές τη θέση της ζάχαρης παίρνει το μέλι. (Tur et al., 2004; Garcia-Closas et al., 2005) Το κόκκινο κρέας και τα προϊόντα κρέατος καταναλώνονται λίγες φορές το μήνα και σε μικρές ποσότητες, σε αντίθεση με το κοτόπουλο και το ψάρι που καταναλώνονται κάθε εβδομάδα. Τέλος, πολύ συχνή είναι και η κατανάλωση κρασιού (ένα ή δύο ποτήρια κρασί κάθε ημέρα). (Matalas, 2006)

Ο καρκίνος του μαστού είναι μία νόσος, στην οποία καρκινικά (κακοήθη) κύτταρα εντοπίζονται στους ιστούς του μαστού. Συνήθως οφείλεται σε κληρονομικά αίτια (περίπου 5 - 10% του συνόλου των περιστατικών). Μία γυναίκα στις οχτώ μπορεί να αναπτύξει καρκίνο του μαστού σε κάποια φάση της ζωής της. Η American Cancer Society αναφέρει ότι στις ΗΠΑ, ο καρκίνος του μαστού αποτελεί περίπου το 29% όλων των καρκίνων στις γυναίκες. (Jemal et al., 2002; Greenlee et al., 2001)

Όλες οι γυναίκες μπορεί να νοσήσουν από καρκίνο του μαστού, όμως μεγαλύτερο κίνδυνο νόσησης έχουν αυτές με οικογενειακό ιστορικό, εκείνες με ατομικό ιστορικό, πρώιμη εμμηναρχή, όψιμη εμμηνόπαυση, ή πρώτη κύηση σε ηλικία μεγαλύτερη των 30 ετών. Ο κίνδυνος να προσβληθεί μία γυναίκα από αυτή τη νόσο αυξάνεται όσο αυξάνει η ηλικία. (Kelsey & Bernstein, 1996; Hinkula et al., 2001; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1997) Άλλοι πιθανοί παράγοντες κινδύνου είναι η μακρόχρονη θεραπεία με οιστρογόνα, η διατροφή με

πολλά λιπαρά και η κατάχρηση αλκοόλ, αν και η σχέση τους με την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού παραμένει ακόμα αβέβαιη. (World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research, 1997; Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 2002) Παρόλο που η πρόωρη διάγνωση έχει σαν αποτέλεσμα υψηλά ποσοστά ίασης, ο καρκίνος του μαστού παραμένει η βασική αιτία θανάτου από καρκίνο στις ενήλικες γυναίκες κάτω των 54 ετών και η δεύτερη πιο συχνή αιτία για τις γυναίκες άνω των 54 ετών. Η νόσος αυτή προσβάλλει και τους άνδρες, αλλά σε ποσοστό μικρότερο από 1% επί του συνόλου όλων των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού. (Greenlee et al., 2001)

Η παραδοσιακή Μεσογειακή διατροφή φαίνεται ότι μειώνει σημαντικά την ενδογενή παραγωγή οιστρογόνων, λόγω της μείωσης των μεταβολιτών τους. Χρειάζεται όμως περαιτέρω διερεύνηση έτσι ώστε να προσδιοριστούν εκείνα τα θρεπτικά συστατικά που μειώνουν αποτελεσματικά τα επίπεδα οιστρογόνων και, ως εκ τούτου, παρέχουν μια βάση για να αναπτυχθούν τα κατάλληλα διαιτητικά προληπτικά μέτρα για τον καρκίνο του μαστού. (Carruba et al., 2006) Γενικά, η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών έχει συνδεθεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του μαστού. Ιδιαίτερα θετικές επιδράσεις φαίνεται να έχουν τα λαχανικά (πράσινα φυλλώδη, τα κίτρινα και πορτοκαλί). (Malin et al., 2003) Η υψηλή κατανάλωση μονοακόρεστων και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, που κυριαρχούν στη Μεσογειακή διατροφή, φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο. Έτσι, το ελαιόλαδο, που είναι η κύρια μορφή λίπους, περιέχει μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και αντιοξειδωτικές ουσίες οι οποίες καθυστερούν την υπεροξειδωση των λιπιδίων. Αντίθετα, μειωμένη είναι η κατανάλωση κορεσμένου λίπους, η οποία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού. (Simonsen et al., 1998; Martin-Moreno et al., 1994)

1^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ:

ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ & ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

1.1. Χαρακτηριστικά των νεοπλασμάτων

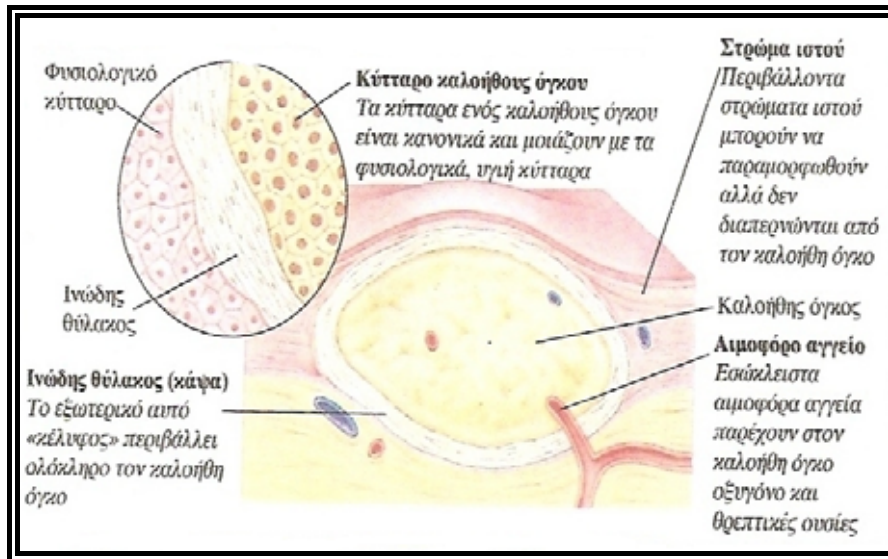
Ο καρκίνος είναι μια ομάδα ασθενειών που χαρακτηρίζονται από ανεξέλεγκτη ανάπτυξη και διάδοση ανώμαλων κυττάρων, η οποία όταν δεν ελέγχεται μπορεί να οδηγήσει στο θάνατο. Αν και υπάρχουν πολλά είδη καρκίνου, όλα αρχίζουν όταν η ανάπτυξη των ανώμαλων κυττάρων βρίσκεται εκτός ελέγχου. Κατά τη διάρκεια των πρώτων ετών της ζωής του ανθρώπου, τα φυσιολογικά κύτταρα διαιρούνται γρηγορότερα έως ότου αυτός ενηλικιωθεί. Μετά την ενηλικίωση, τα κύτταρα διαιρούνται μόνο για να αντικαταστήσουν τα καταπονημένα ή νεκρά κύτταρα και για να επουλώσουν τους τραυματισμούς. Αντίθετα, τα κύτταρα του καρκίνου συνεχίζουν να αναπτύσσονται και να διαιρούνται, παράγοντας νέα ανώμαλα κύτταρα. (American Cancer Society, 2007)

Τα καρκινικά κύτταρα αναπτύσσονται λόγω της μετάλλαξης που υφίσταται το DNA, το οποίο βρίσκεται σε κάθε κύτταρο και κατευθύνει όλες του τις δραστηριότητες. Τις περισσότερες φορές, όταν το DNA υφίσταται κάποια μετάλλαξη, το σώμα είναι σε θέση να την αντιμετωπίσει. Δε συμβαίνει το ίδιο όμως με τα καρκινικά κύτταρα. Η μετάλλαξη αυτή του DNA μπορεί να οφείλεται κυρίως στην έκθεση του οργανισμού σε κάποιο περιβαλλοντικό παράγοντα, όπως για παράδειγμα το κάπνισμα ή η ακτινοβολία. Ο κάθε τύπος καρκίνου συμπεριφέρεται πολύ διαφορετικά, γι' αυτό και θεωρείται απαραίτητη η ιστολογική ταξινόμησή τους. (American Cancer Society, 2007)

Κατά την αρχική μελέτη των όγκων, η κλινική παρατήρηση ανέδειξε δυο κύρια «πρότυπα» νεοπλασματικής ανάπτυξης:

- ✓ Όταν τα όρια του όγκου είναι ασαφή και τα νεοπλασματικά κύτταρα διηθούν τους γύρω ιστούς καταστρέφοντάς τους, το νεόπλασμα ονομάζεται **κακοήθες**. (Σχήμα 2).
- ✓ Όταν τα όρια του όγκου είναι σαφώς περιγεγραμμένα και ο όγκος αναπτύσσεται τοπικά, το νεόπλασμα ονομάζεται **καλοήθες** (Σχήμα 1).

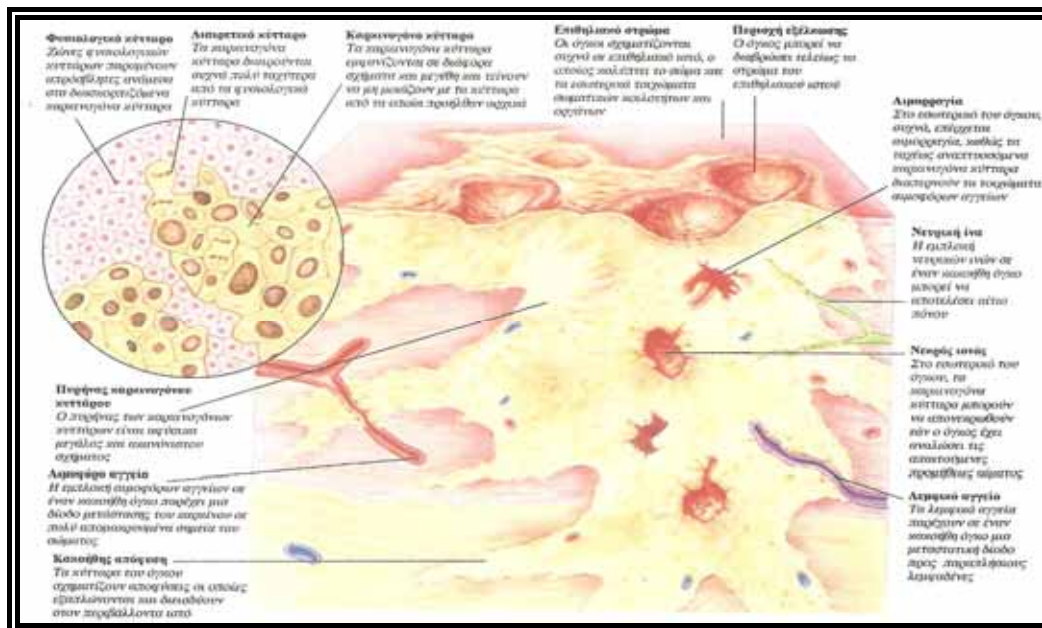
Σχήμα 1. Καλοήθειες (μη καρκινώδεις) όγκοι



Πηγή: Goldmann et al., 2000

Οι καλοήθειες όγκοι έχουν γενικά καλή πρόγνωση και σπάνια οδηγούν στο θάνατο. Σε αντίθεση, οι κακοήθειες όγκοι αποτελούν συνήθη αιτία θανάτου. Υπάρχουν διάφοροι καλοήθειες όγκοι του μαστού που μπορεί να οφείλονται σε υπερπλαστικές νόσους και αυτοί είναι τα αμαρτώματα, τα αδενώματα, τα πορικά θηλώματα, και οι φυλλοειδείς όγκοι. (Stevens & Lowe, 1998)

Σχήμα 2. Κακοήθειες όγκοι



Πηγή: Goldmann et al., 2000

Οι κακοήθεις όγκοι του γυναικείου μαστού είναι εξαιρετικά συνήθεις, καλύπτοντας το 26% του συνόλου των καρκίνων στις γυναίκες. Το καρκίνωμα του μαστού μπορεί να εμφανιστεί σε κάθε ηλικία εκτός της παιδικής, παρουσιάζοντας χαμηλή συχνότητα στις πρώτες τρεις δεκαετίες. (American Cancer Society, 2007) Το 80% των καρκινωμάτων του μαστού είναι διηθητικά από τους γαλακτοφόρους πόρους και το υπόλοιπο 20% αφορά μεγάλη ποικιλία άλλων καρκινωμάτων. Ειδικότερα, στους 100 καρκίνους του μαστού θα συναντήσουμε την παρακάτω συχνότητα σχετικά με τον ιστολογικό τύπο (Πίνακας 1).

Πίνακας 1. Συχνότητα ιστολογικών τύπων καρκίνου του μαστού

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΩΝ ΤΥΠΩΝ %	
Διηθητικά καρκινώματα των γαλακτοφόρων οδών	52%
Διηθητικά καρκινώματα των γαλακτοφόρων οδών συνδυασμένα με άλλα καρκινώματα	29%
Λοβιακά καρκινώματα	5%
Μυελοειδή καρκινώματα	6%
Βλενώδη καρκινώματα	2,5%
Νόσος Paget	2%
Άλλοι τύποι καρκινωμάτων	3,5%

Πηγή: Stevens & Lowe, 1998

1.2. Μηχανισμός καρκινογένεσης

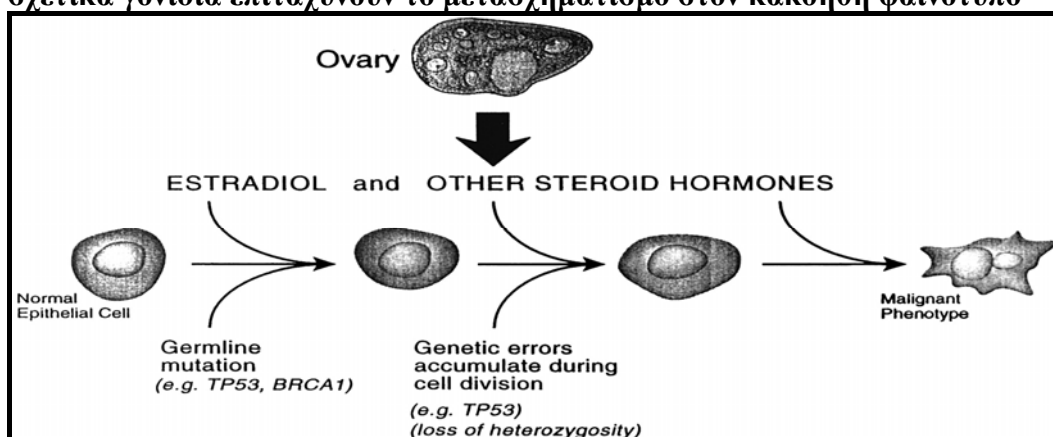
Η διεργασία για τη μετατροπή του φυσιολογικού κυττάρου σε κακοήθες καλείται καρκινογένεση και οι ουσίες ή παράγοντες που την προκαλούν καρκινογόνα. Η καρκινογένεση είναι σύνθετη, πολυπαραγοντική και πολυσταδιακή διεργασία. Η πορεία της καρκινογένεσης έχει μεγάλη λανθάνουσα περίοδο μέχρι την εμφάνιση των κακοηθών όγκων, ενώ υπάρχουν πολλοί διαφορετικοί τύποι καρκίνων, ανάλογα με την αιτιολογία πρόκλησης, τα στάδια εξέλιξης, την ενεργοποίηση συγκεκριμένων ογκογονιδίων και το είδος των κακοηθών όγκων στα διάφορα όργανα. Οι κακοήθεις νεοπλασίες θεωρούνται ασθένειες φθοράς και εμφανίζονται σε μεγαλύτερη συχνότητα σε άτομα άνω των 60 ετών, ενώ στις νεότερες ηλικίες οι καρκίνοι είναι σπάνιοι και αρκετοί μπορούν να θεραπευτούν. (Βαλαβανίδης, 2003)

Τρεις κύριοι γενετικοί μηχανισμοί πιστεύεται ότι παίζουν ρόλο στην ανάπτυξη των περισσότερων νεοπλασμάτων του ανθρώπου:

- ✓ Η έκφραση γονιδίων που προκαλούν ακατάλληλη δραστηριότητα παραγόντων, οι οποίοι υπό φυσιολογικές συνθήκες ελέγχουν την κυτταρική ανάπτυξη. Τα γονίδια αυτά καλούνται **ογκογονίδια**.
- ✓ Η ελάττωση της δραστηριότητας γονιδιακών προϊόντων που, κάτω από φυσιολογικές συνθήκες, θα αναστείλουν την ανάπτυξη. Τέτοια γονίδια καλούνται **ογκοκατασταλτικά** ή **αντιογκογονίδια**.
- ✓ Η έκφραση γονιδίων που συνεπάγονται υπερέκφραση ουσιών, τα οποία αποτρέπουν το φυσιολογικό κυτταρικό θάνατο και οδηγούν σε συνεχή αύξηση των όγκων. (Stevens & Lowe, 1998)

Οι ορμονοεξαρτώμενοι καρκίνοι εμφανίζουν έναν αρκετά διαφορετικό μηχανισμό καρκινογένεσης: οι ενδογενείς και εξωγενείς ορμόνες, σε συνδυασμό με τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, προκαλούν αύξηση του αριθμού των κυτταροδιαίρεσεων και τη δημιουργία γενετικών λαθών (Σχήμα 3). Τα γενετικά λάθη που συμβαίνουν κατά τη διάρκεια της κυτταροδιαίρεσης δημιουργούν μεταλλάξεις του DNA, και αυτές οι μεταλλάξεις προκαλούν έναν κακοήθη φαινότυπο. Είναι πολύ σημαντικό να αναφερθεί ότι το ορμονικό ερέθισμα επιδρά στα κύτταρα, αυξάνοντας τη διαίρεσή τους και κατά συνέπεια την αύξηση του όγκου. (Henderson & Feigelson, 2000)

Σχήμα 3. Η οιστραδιόλη και σε (έναν) μικρότερο βαθμό, άλλες στεροειδείς ορμόνες, συμβάλλουν στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων με αποτέλεσμα να διευκολύνουν τη σταθεροποίηση των γενετικών λαθών. Οι μεταλλάξεις στα σχετικά γονίδια επιταχύνουν το μετασχηματισμό στον κακοήθη φαινότυπο



Πηγή: Henderson & Feigelson, 2000

Η καρκινογένεση είναι κλιμακωτή (multistep) διεργασία, τόσο σε φαινοτυπικό όσο και σε γονιδιακό επίπεδο. Οι δυο βασικές αρχές που τη διέπουν είναι:

1. Κανένα ογκογονίδιο από μόνο του δεν μπορεί να εξαλλάξει πλήρως ένα κύτταρο. Χρειάζεται **συνεργασία ογκογονιδίων**, γιατί κάθε ογκογονίδιο είναι εξειδικευμένο να οδηγεί μέρος μόνο του αναγκαίου για πλήρη εξαλλαγή φαινοτύπου.
2. Κάθε ανθρώπινος καρκίνος που έχει αναλυθεί αποκαλύπτει **πολλαπλές γονιδιακές αλλοιώσεις** που αφορούν **ενεργοποίηση** αρκετών ογκογονιδίων και **απώλεια** δύο ή περισσότερων ογκοκατασταλτικών γονιδίων. Κάθε μια από αυτές τις αλλοιώσεις συνιστά ένα κρίσιμης σημασίας **βήμα** στην **πορεία** από το φυσιολογικό κύτταρο στον κακοήθη όγκο. (Kumar et al., 1997)

Γονίδια όπως το APC φαίνεται να ρυθμίζουν την **είσοδο** του κυττάρου στην κλιμακωτή διεργασία της καρκινογένεσης και αποκαλούνται γονίδια «**πορτιέρηδες**». Τα γονίδια αυτά ρυθμίζουν **απευθείας** την ανάπτυξη των όγκων και για κάθε τύπο καρκίνου υπάρχει μόνο ένας (ή μερικοί) «πορτιέρης» για το εναρκτήριο αυτό γεγονός. (Kumar et al., 1997)

Σε αντίθεση με τα γονίδια «πορτιέρηδες», αυτά τα οποία επηρεάζουν τη σταθερότητα του γονιδιώματος αποκαλούνται «**γονίδια επιστάτες**», όπως για παράδειγμα γονίδια που ενέχονται στην αποκατάσταση της βλάβης του DNA και άλλα υποτιθέμενα αποκαταστατικά γονίδια, όπως τα BRCA-1 και BRCA-2. Αδρανοποίηση αυτών των γονιδίων δεν προάγει ευθέως το εναρκτήριο γεγονός. Απώλεια των γονιδίων «**επιστατών**» έχει σαν αποτέλεσμα αύξηση του αριθμού των μεταλλάξεων σε όλα τα γονίδια, συμπεριλαμβανομένων και των «πορτιέρηδων». Συμπερασματικά, αν και άτομα με μεταλλάξεις στη βλαστική σειρά των «πορτιέρηδων» και «επιστατών» διατρέχουν κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο μεγαλύτερο του φυσιολογικού, ο σχετικός κίνδυνος είναι πολύ μεγαλύτερος στα άτομα που γεννιούνται με το ελαττωματικό αντίγραφο του «πορτιέρη». (Kumar et al., 1997)

1.3. Ανατομία του μαστού

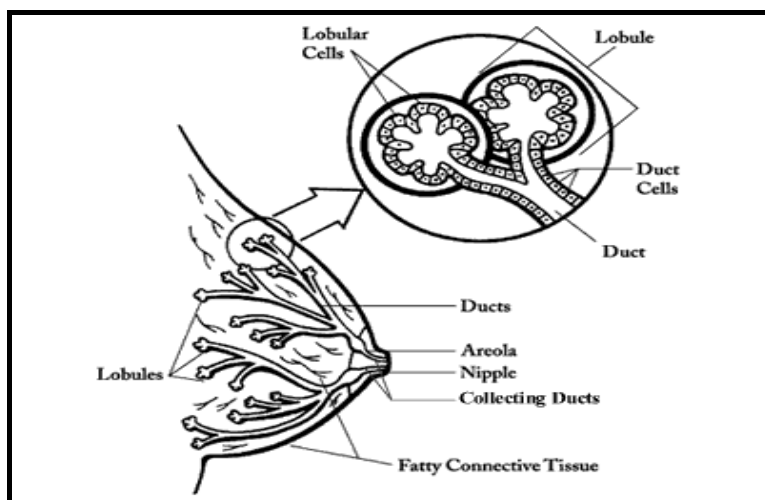
Ο μαστός είναι ένας εξειδικευμένος αδένας, που αναπτύσσεται στις γυναίκες μετά την ήβη από τους βασικούς γαλακτικούς πόρους που εκβάλλουν στις θηλές. Αποτελείται από τους λοβούς (lobules), τους αγωγούς (ducts), και το στρώμα (λιπώδης και συνδετικός ιστός που περιβάλλει τους αγωγούς, τους λοβούς, τα αιματικά και τα λεμφικά κύτταρα). Ο τελικός πόρος και τα λοβιδιακά κύτταρα που τον περιβάλλουν, αποτελούν τη λοβιώδη μονάδα, από την οποία προέρχονται οι περισσότεροι όγκοι του

μαστού (Σχήμα 4). (McPhee, 2000) Ο μαζικός αδένας αποτελείται από 15-20 λοβούς. Ο κάθε λοβός έχει ένα γαλακτοφόρο πόρο, στον οποίο εκβάλλουν άλλοι, δευτερογενείς πόροι, βρίσκεται μέσα στο μαζικό αδένα σε ακτινωτή διάταξη και συγκλίνει προς τη θηλή. Στη θηλή υπάρχουν οι εκφορητικοί πόροι, που καταλήγουν στο γαλακτοφόρο κόλπο και αυτός στους γαλακτοφόρους πόρους και στις αδenoκυψέλες. Οι λοβοί περιβάλλονται από λιπώδη ιστό και χωρίζονται μεταξύ τους με ινώδη διαφράγματα. Τα διαφράγματα αυτά εισχωρούν μέσα στους λοβούς και χωρίζουν αυτούς σε λοβία. Τα λοβία αποτελούνται από μικρό αριθμό αδenoκυψελών, που εκβάλλουν σε κοινό πόρο. (Παπανικολάου & Παπανικολάου, 1994)

Κάθε λοβός αποτελείται:

1. Από ένα γαλακτοφόρο πόρο, που εκβάλλει με δικό του τρήμα στη θηλή.
2. Από διάφορο αριθμό λοβίων, που εκβάλλουν στο δικό τους γαλακτοφόρο πόρο.
3. Από αδenoκυψέλες. (Παπανικολάου & Παπανικολάου, 1994)

Σχήμα 4. Ανατομία του μαστού



Πηγή: *American Cancer Society, 2008*

Τα παραπάνω στοιχεία περιβάλλονται από συνδετικό ιστό. Οι εκφορητικοί πόροι που διευλάνουν τη θηλή και φέρουν το έκκριμα του μαστού από τους γαλακτοφόρους πόρους προς τα έξω, ανέρχονται σε 15-20. Οι γαλακτοφόροι κόλποι είναι περίπου 20, αποτελούν ανευρύσματα που βρίσκονται στη βάση της θηλής και σχηματίζονται από την αναστόμωση των γαλακτοφόρων πόρων, που εκβάλλουν σ' αυτούς. Οι γαλακτοφόροι κόλποι είναι περισσότερο αναπτυγμένοι στο μαστό που θηλάζει και φέρουν το έκκριμα τους στη θηλή με τους εκφορητικούς πόρους. Οι γαλακτοφόροι

πόροι είναι τόσοι, όσος και ο αριθμός των λοβών του μαστού και, ανάλογα με τον εντοπισμό τους, οι μικρότεροι από αυτούς χαρακτηρίζονται ως ενδολόβιοι ή μεσολόβιοι. Μικρότερες διακλαδώσεις των πόρων αποτελούν τα γαλακτοφόρα τριχοειδή. Από την τελική μοίρα των γαλακτοφόρων πόρων διαπλάθονται οι αδενοκυψέλες, που παριστάνουν άθροισμα πολλών αβαθών εκκολπώσεων. Η σε βάθος ανάπτυξη των γαλακτοφόρων πόρων εξαρτάται από την παρουσία του λιπώδη ιστού. Στον ώριμο μαστό, οι γαλακτοφόροι πόροι αποτελούνται, εσωτερικά από μονόστιβο κυλινδρικό επιθήλιο, που οι πυρήνες του κατανέμονται σε διάφορα επίπεδα έτσι ώστε να δίνουν την εντύπωση πολύστιβου κυλινδρικού επιθηλίου. Έξω από το επιθήλιο υπάρχουν τα μυοεπιθηλιακά κύτταρα, που στηρίζονται πάνω στη βασική μεμβράνη, τα οποία περικλείονται από υποεπιθηλιακό ιστό, που είναι πλούσιος σε κολλαγόνα ινίδια και λεμφαγγεία. Οι αδενοκυψέλες αποτελούν την εκκριτική μοίρα του μαστικού αδένα και περιβάλλονται από εξειδικευμένο συνδετικό ιστό. Στην εσωτερική τους επιφάνεια καλύπτονται από μονόστιβο κυβικό επιθήλιο, που στηρίζεται πάνω στο δίκτυο των μυοεπιθηλιακών κυττάρων. Πολλές αδενοκυψέλες, μαζί με τον ενδιάμεσο συνδετικό ιστό, αποτελούν τα αδενικά λοβία και πολλά λοβία μαζί το λοβό του αδένα. (Παπανικολάου & Παπανικολάου, 1994)

1.4. Καρκίνος του μαστού και κληρονομικότητα

Περίπου 5-10% των περιπτώσεων καρκινώματος του μαστού συσχετίζεται με κυρίαρχη διεισδυτική γενετική προδιάθεση. Οι μεταλλάξεις που εμφανίζονται στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 ευθύνονται για το σύνδρομο Li-Fraumeni, το οποίο σχετίζεται με το ιστορικό εμφάνισης διάφορων ειδών καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του μαστού. Σε αυτό το σύνδρομο, οι καρκίνοι του μαστού εμφανίζονται στις γυναίκες κάτω από 40 ετών και είναι συχνότερα αμφοτερόπλευροι απ' ό,τι στον υπόλοιπο πληθυσμό. Συνολικά, αυτή η ιδιαίτερη μετάλλαξη αποτελεί λιγότερο από 1% όλων των καρκίνων του μαστού. (Kumar et al., 1997; Stevens & Lowe, 1998)

Η κλινική υποψία όσον αφορά στη γενετική προδιάθεση στηρίζεται στην παρουσία αρκετών προσβεβλημένων μελών μέσα στην ίδια οικογένεια, σε ασθενείς με πρόωμη έναρξη της νόσου, σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρο καρκίνωμα του μαστού, σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών, σε οικογένειες στις οποίες υπάρχουν καρκινώματα μαστού, ωοθηκών, ενδομητρίου και εντέρου ή σαρκώματα σε άνδρες και γυναίκες. Η διαπίστωση αυτή στηρίχθηκε στον εντοπισμό κάποιων γονιδίων

που θεωρήθηκαν υπεύθυνα για την προδιάθεση σε καρκίνο του μαστού. (McPhee, 2000; Stevens & Lowe, 1998)

Οι κληρονομούμενες μεταλλάξεις των γονιδίων **BRCA-1** και **BRCA-2** φαίνεται ότι σχετίζονται με την έως και 80% μεγαλύτερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά τη διάρκεια της ζωής μιας γυναίκας. Σε αυτή την περίπτωση, ο έλεγχος γονιδίων μπορεί να διαχωρίσει τους φορείς από τους μη φορείς, να καθορίσει ποιοι είναι αρνητικοί και ποιοι είναι θετικοί, ώστε να γίνει η κατάλληλη προληπτική παρέμβαση. Η δοκιμή αυτή μπορεί επίσης να είναι χρήσιμη σε ορισμένους πληθυσμούς όπως οι Εβραίοι Ashkenazi, όπου η συχνότητα των γονιδίων υπερβαίνει το 2%, με αποτέλεσμα ο κίνδυνος να είναι υψηλός. Εντούτοις, το μεγαλύτερο μέρος της κληρονομικής προδιάθεσης για καρκίνο του μαστού συνδέεται με ένα μεγάλο αριθμό άγνωστων γονιδίων με χαμηλή διεισδυτικότητα. Αυτό καθιστά το γενετικό έλεγχο αδύνατο, και ο κίνδυνος πρέπει να αξιολογηθεί σύμφωνα με τους φαινοτυπικούς δείκτες των καρκίνων που εμφανίζονται μέσα στην οικογένεια. Οι σημαντικότεροι από αυτούς είναι:

- I. Ο αριθμός των συγγενών που έχουν προσβληθεί
- II. Αμφοτερόπλευρο καρκίνωμα του μαστού
- III. Ο βαθμός συγγένειας
- IV. Η ηλικία πρώτης διάγνωσης (Cuzick, 2003)

Πίνακας 2. Κληρονομικός καρκίνος του μαστού

Παρουσιάζεται σε νεαρή ηλικία πολύ συχνά με αμφοτερόπλευρη εντόπιση και απαραίτητα σε δύο ή περισσότερα άτομα πρώτου βαθμού συγγένειας

- ➔ Μικρό μέρος της οικογενούς εμφάνισης καρκίνου του μαστού (5-7%)
- ➔ Το 80% των φορέων νοσούν σε ηλικία μικρότερη των 60 ετών
- ➔ Αμφοτερόπλευρος (10% στην 7ετία, 37% στην 20ετία, 85% έως την ηλικία των 70 ετών)
- ➔ Γονίδια BRCA-1 (καρκίνος μαστού-ωοθηκών)
- ➔ Γονίδια BRCA-2 (καρκίνος μαστού γυναικών - αντρών)

Πηγή: Μαρκόπουλος, 2007

Ο κίνδυνος σχεδόν διπλασιάζεται εάν ο συγγενής πρώτου βαθμού (μητέρα, αδελφή, κόρη) είχε καρκίνο του μαστού και σχεδόν τριπλασιάζεται για δύο τέτοιους συγγενείς. Το αμφοτερόπλευρο καρκίνωμα του μαστού μπορεί να αντιμετωπιστεί αποτελεσματικά ως δύο ανεξάρτητες περιπτώσεις καρκίνου, έτσι ώστε ο κίνδυνος να είναι κατά προσέγγιση παρόμοιος για έναν συγγενή με διμερή καρκίνο ή για να

διαχωρίσει τους συγγενείς με μονομερή καρκίνο του μαστού. Οι δεύτερου βαθμού συγγενείς εξ' αίματος παρέχουν περίπου το μισό κίνδυνο σε σχέση με τους συγγενείς πρώτου βαθμού. Επιπλέον, ο σχετικός κίνδυνος είναι υψηλότερος όταν ο καρκίνος του μαστού εμφανίζεται σε συγγενή νεαρής ηλικίας και όταν η γυναίκα βρίσκεται σε νεαρή ηλικία. Αυτό είναι ένας ιδιαίτερα χρήσιμος δείκτης, όταν στο οικογενειακό ιστορικό δεν υπάρχουν περιστατικά με μεγάλη συχνότητα, αλλά χρειάζεται τροποποίηση σε οικογένειες στις οποίες η νόσος παρουσιάζεται με μεγαλύτερη συχνότητα. Σε αυτήν την περίπτωση, ο κίνδυνος που σχετίζεται με τη μετάλλαξη του γονιδίου BRCA1 ή BRCA2 παραμένει υψηλός και σε μεγαλύτερες ηλικίες. (Cuzick, 2003)

Οι μεταλλάξεις στο BRCA-2 ενοχοποιούνται επίσης για τον καρκίνο του μαστού και στους άνδρες φορείς. Αυτά τα δυο γονίδια πιθανότατα αποτελούν ογκοκατασταλτικά γονίδια, ώστε τα κύτταρα των όγκων του μαστού να περιλαμβάνουν τόσο την κληρονομούμενη διαταραχή στο ένα αλληλίο, όσο και αυτοσωματική απώλεια του εναπομείναντος αλληλίου. Ενώ οι σποραδικές (μη οικογενείς) περιπτώσεις καρκίνου του μαστού σπάνια παρουσιάζουν μεταλλάξεις του BRCA-1, υπάρχουν προκαταρκτικά στοιχεία που δείχνουν ότι στις περιπτώσεις αυτές η πρωτεΐνη BRCA-1 δε λειτουργεί φυσιολογικά, πιθανόν λόγω διαταραχών στις πρωτεΐνες που αλληλεπιδρούν ή βοηθούν στην ωρίμανση του BRCA-1. (McPhee, 2000)

Πιο συγκεκριμένα, η γενετική έχει αποκαλύψει υποκείμενες γενετικές ανωμαλίες σχετικές με τον καρκίνο του μαστού, οι οποίες είναι:

- ✓ Απ' όλες τις οικογένειες με ισχυρό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, περίπου 50% έχουν μια ανωμαλία στο γονίδιο BRCA-1 του χρωμοσώματος 17. Αυτό επίσης συσχετίζεται με ανάπτυξη καρκινώματος της ωοθήκης και του προστάτου.
- ✓ Περίπου 5% των οικογενειών με καρκίνωμα του μαστού έχουν μια μετάλλαξη στο ογκοκατασταλτικό γονίδιο p53 του χρωμοσώματος 17. Τα μέλη μιας οικογένειας αναπτύσσουν ευρύ φάσμα όγκων, πέραν του καρκινώματος του μαστού.
- ✓ Διάφορα άλλα σύνδρομα συσχετίζονται με την ανάπτυξη καρκινώματος του μαστού, αλλά τα υπεύθυνα γονίδια δεν έχουν ακόμη χαρακτηριστεί. (McPhee, 2000)

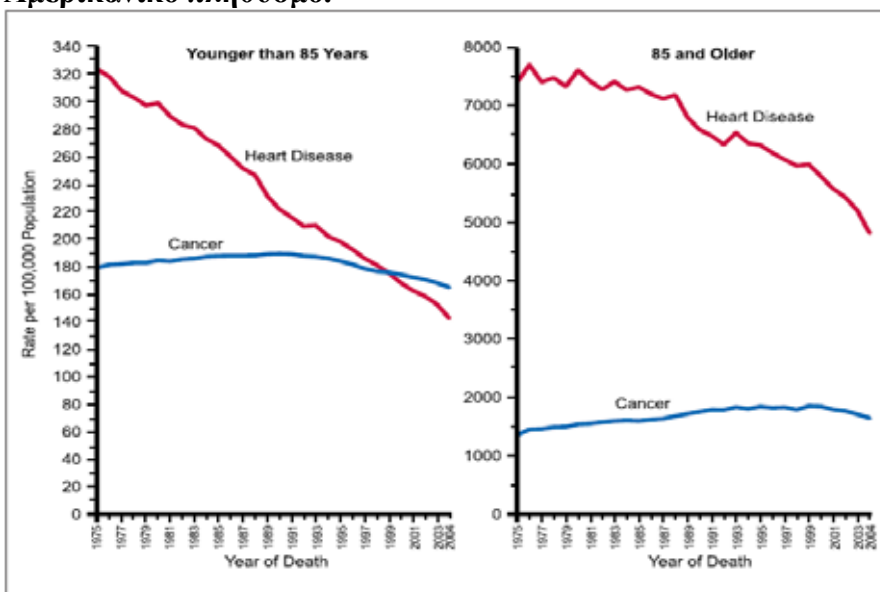
Μέσω της ανίχνευσης αυτών των μη φυσιολογικών γονιδίων, είναι σήμερα δυνατόν να χρησιμοποιηθούν μοριακές γενετικές τεχνικές για να καθορισθούν τα άτομα εκείνα που διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος μαστού, αν και ο καλύτερος τρόπος για να χειριστεί κανείς τέτοιους ασθενείς κλινικά είναι ακόμα αβέβαιος. (Stevens & Lowe, 1998)

Εκτός από τα οικογενή σύνδρομα, τα οποία προαναφέρθηκαν, υπάρχουν και άλλες μορφές μετάλλαξης που ευθύνονται για τη νεοπλασία του μαστού. Όπως με τους περισσότερους καρκίνους, οι μεταλλάξεις που έχουν επιπτώσεις στα πρωτοογκογονίδια και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια στο επιθήλιο του μαστού συμβάλλουν στη ογκογεννητική διαδικασία. Μεταξύ αυτών είναι η υπερέκφραση του πρωτοογκογονιδίου c-erbB2 ή HER, το οποίο έχει βρεθεί ότι ενισχύει μέχρι 30% τον καρκίνο του μαστού. Η υπερέκφραση αυτού του γονιδίου συνδέεται με μια ανεπαρκή πρόγνωση στους ασθενείς με θετικό καρκίνο του μαστού. Επίσης, σε μερικούς καρκίνους του μαστού έχουν αναφερθεί και τα γονίδια c-ras και c-myc, καθώς και μεταλλάξεις στα ογκοκατασταλτικά γονίδια Rb και p53. Οι πλέον πιθανές, πολλαπλάσιες επίκτητες μεταλλάξεις περιλαμβάνονται στο διαδοχικό μετασχηματισμό ενός φυσιολογικού επιθηλιακού κυττάρου σε ένα καρκινικό κύτταρο. (Kumar et al, 1997)

1.5. Επιδημιολογία του καρκίνου του μαστού

Ο καρκίνος είναι η κύρια αιτία του θανάτου μεταξύ των γυναικών ηλικίας 40 έως 79 ετών και μεταξύ των ανδρών ηλικίας 60 έως 79 ετών, ενώ υπερβαίνει σε συχνότητα τους θανάτους από καρδιαγγειακά σε ηλικίες μικρότερες των 85 ετών. (Jemal et al., 2007)

Σχήμα 5. Ποσοστά θνησιμότητας για τον καρκίνο και τα καρδιαγγειακά νοσήματα που αφορούν ηλικίες μεγαλύτερες και μικρότερες των 85 ετών (1975-2004) σε Αμερικανικό πληθυσμό.



Πηγή: US Mortality Data, 1960 to 2004, National Center for Health Statistics, Centers for Disease Control and Prevention, 2006.

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO), κάθε χρόνο 11 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις με καρκίνο μπορούν να διαγνωστούν και υπολογίζεται ότι αυτός ο αριθμός θα αυξηθεί στα 16 εκατομμύρια ως το 2020. Ακόμα, στο σύνολο των 58 εκατομμυρίων θανάτων το 2005, τα 7,6 (ή 13%) αφορούσαν στον καρκίνο ενώ το 2020 αναμένεται να ξεπεράσουν ως και τα 10 εκατομμύρια. (Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής αλληλεγγύης, 2008)

Πίνακας 3. Αριθμός θανάτων από καρκίνο παγκοσμίως το χρόνο

➤καρκίνος πνεύμονα	➤1,3 εκατομμύρια
➤καρκίνος στομάχου	➤σχεδόν 1 εκατομμύριο
➤καρκίνος ήπατος	➤662.000
➤καρκίνος παχέως εντέρου	➤665.000
➤καρκίνος μαστού	➤502.000

Πηγή: WHO, 2006

Στην Ευρώπη, συγκριτικά, το 2006 διαγνώστηκαν 3,2 εκατομμύρια νέα περιστατικά καρκίνου, δηλαδή 300.000 περισσότερα από το έτος του 2004. Από αυτά, το 53% αφορούσαν άνδρες και το 47% γυναίκες. Επίσης, ο αριθμός των θανάτων ανήρθε στα 1,7 εκατομμύρια (56% άνδρες και 44% γυναίκες) το 2006. (Ferlay et al., 2007)

Πίνακας 4. Οι πιο συχνές μορφές καρκίνου στην Ευρώπη

↘ καρκίνος πνεύμονα	↘ 386.300 περιπτώσεις (12,1%)
↘ καρκίνος παχέως εντέρου	↘ 412.900 περιπτώσεις (12,9%)
↘ καρκίνος μαστού	↘ 429.900 περιπτώσεις (13,5%)

Πηγή: Ferlay et al., 2007

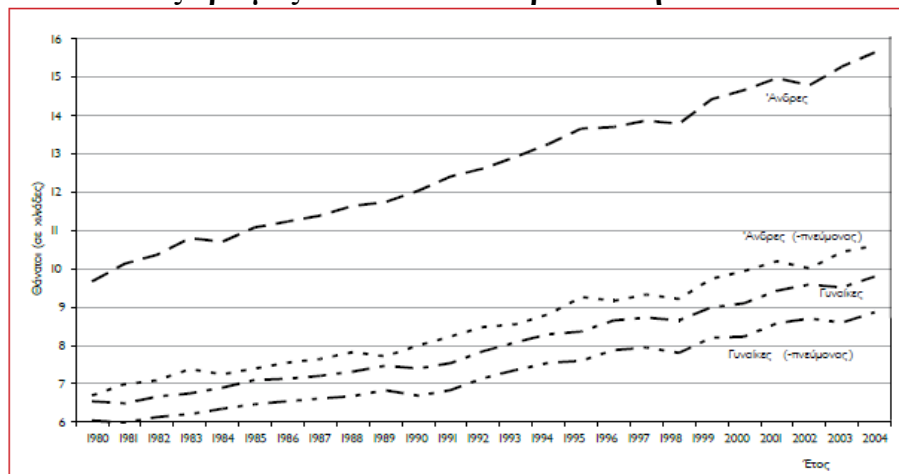
Πίνακας 5. Θνησιμότητα καρκίνου στην Ευρώπη το 2006

↘ καρκίνος πνεύμονα	↘ 334,800
↘ καρκίνος παχέως εντέρου	↘ 207.400
↘ καρκίνος μαστού	↘ 131.900
↘ Καρκίνος στομάχου	↘ 118.200

Πηγή: Ferlay et al., 2007

Μεταξύ 27 χωρών, η Ελλάδα το 2004 κατατασσόταν στην 19η θέση όσον αφορά στη θνησιμότητα από καρκίνο στους άνδρες με προτυποποιημένο για την ηλικία δείκτη θνησιμότητας (209/100.000) και στην 23η θέση στη θνησιμότητα των γυναικών με (108/100.000). (Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής αλληλεγγύης, 2008)

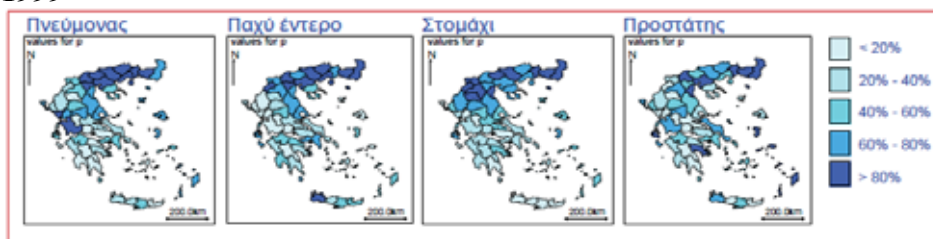
Σχήμα 6. Συνολικός αριθμός θανάτων από καρκίνο στην Ελλάδα. 1980-2004



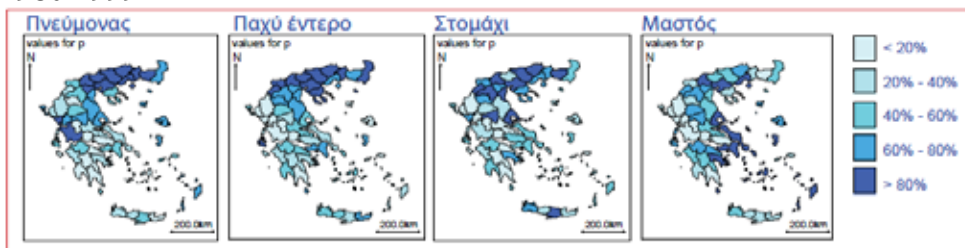
Πηγή: Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής αλληλεγγύης, 2008

Στα παρακάτω σχήματα (7 και 8) παρουσιάζεται το προτυπωμένο ηλικιακό θνησιμότητα ανά νομό της Ελλάδας για την 20ετία μεταξύ του 1980 έως 1999. Όπως παρατηρείται, η θνησιμότητα του καρκίνου διαφοροποιείται ανά περιοχή, με υψηλότερη συχνότητα στο Βορρά σε σχέση με το Νότο, εύρημα το οποίο έχει επιβεβαιωθεί από αρκετές μελέτες (Τούντας, 2001; Tzala, 2004; Tzala & Best, 2008; Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής αλληλεγγύης, 2008)

Σχήμα 7. Πηλίκο θνησιμότητας ανά νομό στην Ελλάδα, άνδρες 15-85 ετών, 1980-1999



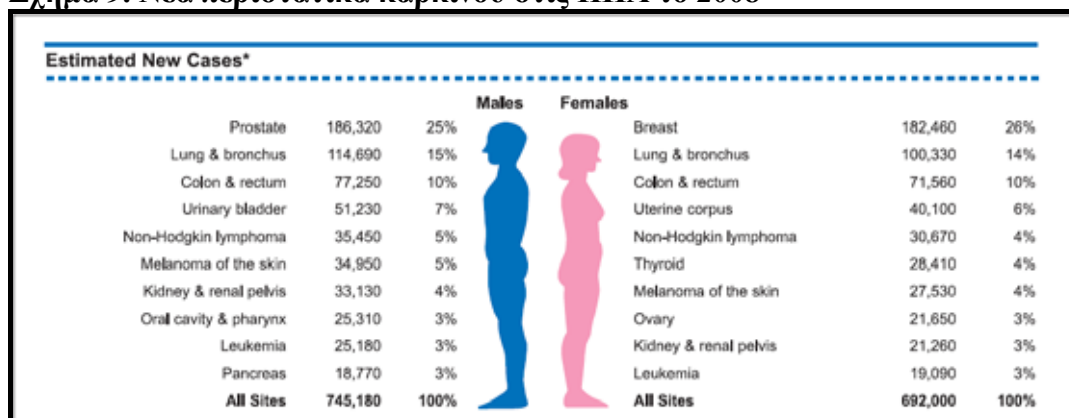
Σχήμα 8. Πηλίκο θνησιμότητας ανά νομό στην Ελλάδα, γυναίκες 15-85 ετών, 1980-1999



Πηγή: Ε.Σ.Υ.Ε., 2006

Όσον αφορά στον καρκίνο του μαστού, εμφανίζεται σε μεγάλη συχνότητα στις γυναίκες, αντίθετα στους άνδρες ανέρχεται σε ποσοστό μόλις 1%. Έτσι, η πιθανότητα να προσβληθεί μια γυναίκα από καρκίνο του μαστού κάποια στιγμή της ζωής της είναι περίπου 1 στις 8 (13% των γυναικών), ενώ το υψηλότερο ποσοστό παγκοσμίως εμφανίζεται στις γυναίκες που κατοικούν στη Βόρεια Αμερική. (American Cancer Society, 2008)

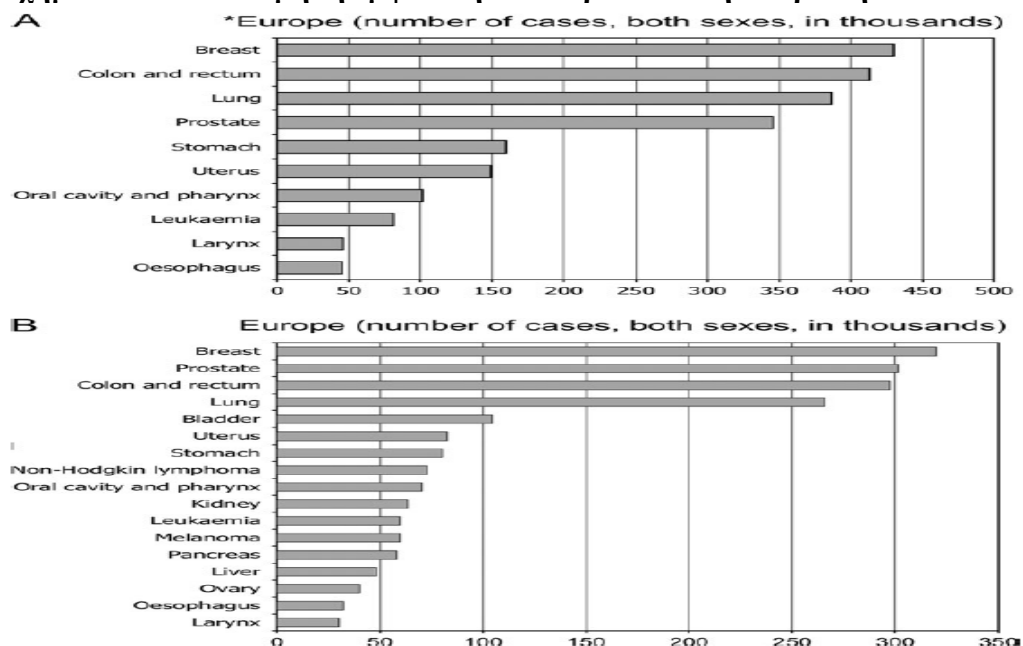
Σχήμα 9. Νέα περιστατικά καρκίνου στις ΗΠΑ το 2008



Πηγή: American Cancer Society, 2008

Στην Ευρώπη, ο πιο συχνά εμφανιζόμενος είναι ο καρκίνος του μαστού, ενώ τα νέα περιστατικά συνεχίζουν να αυξάνονται και στα δυο φύλα (Σχήμα 10). (Ferlay et al., 2007)

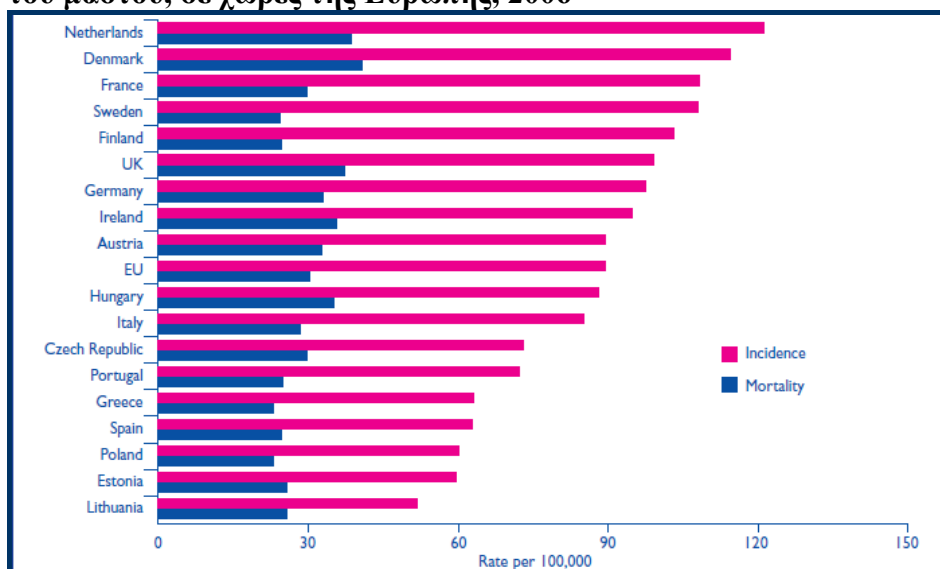
Σχήμα 10. Κατ' εκτίμηση εμφάνιση του καρκίνου στην Ευρώπη το 2006



Πηγή: Ferlay et al., 2007

Τα χαμηλότερα ποσοστά εμφανίζονται στην Ανατολική και Νότια ενώ τα υψηλότερα στη Βόρεια και Δυτική Ευρώπη και πιθανόν αυτή η συχνότητα να οφείλεται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες ή στον τρόπο ζωής. (Cancer Research UK, 2009)

Σχήμα 11. Ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας στην Ευρώπη για τον καρκίνο του μαστού, σε χώρες της Ευρώπης, 2006

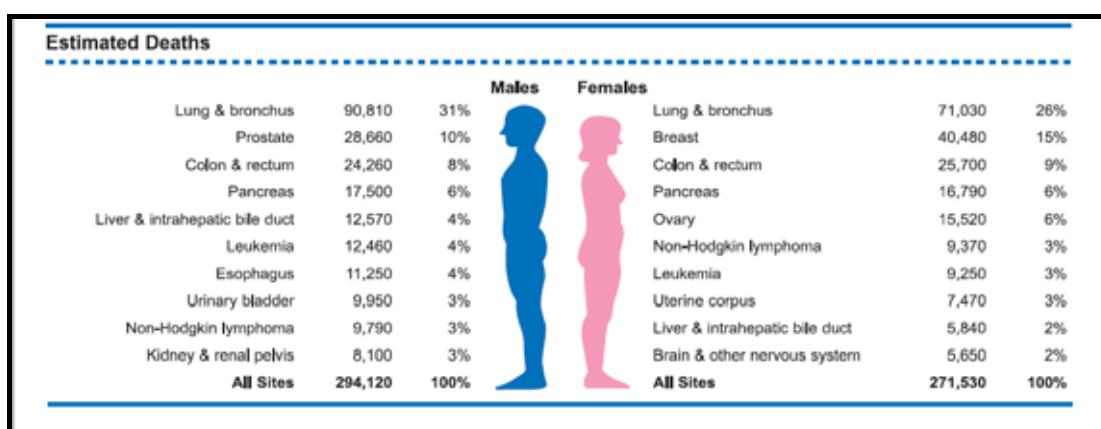


Πηγή: Cancer Research UK, 2009

Πρέπει να επισημάνουμε ότι τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του μαστού παρουσίασαν γρήγορη αύξηση στη δεκαετία του '80, η οποία όμως επιβραδύνθηκε στη

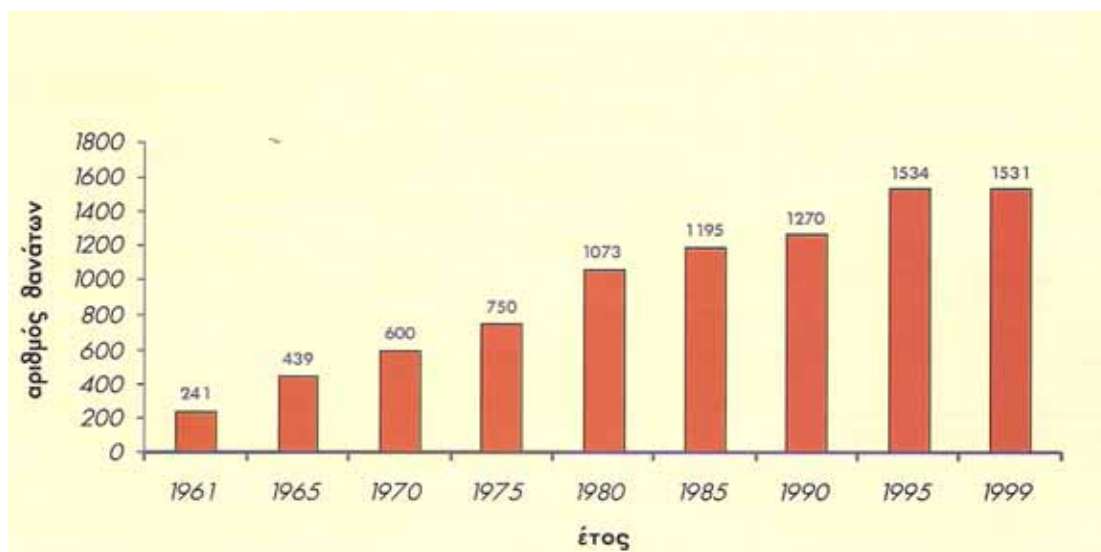
δεκαετία του '90 και κατά τα έτη 2001 ως 2003 τα ποσοστά επίπτωσης μειώθηκαν σημαντικά. Ο καρκίνος του μαστού είναι η δεύτερη κύρια αιτία του θανάτου από καρκίνο στις γυναίκες, η οποία ξεπερνιέται μόνο από τον καρκίνο πνευμόνων. Η πιθανότητα για το θάνατο μιας γυναίκας είναι περίπου 1 στις 33 (3%), ενώ για τους άνδρες φτάνει το 0.22%. Τα ποσοστά θανάτου συνεχίζουν να μειώνονται, κυρίως σε γυναίκες νεότερες των 50 ετών. Αυτές οι μειώσεις θεωρούνται αποτέλεσμα της έγκαιρης διάγνωσης με τη χρήση της μαστογραφίας και της βελτιωμένης θεραπευτικής αντιμετώπισης. (American Cancer Society, 2008; Ferlay et al., 2007; Jemal, et al., 2007)

Σχήμα 12. Θάνατοι από καρκίνο στις ΗΠΑ το 2008



Πηγή: American Cancer Society, 2008

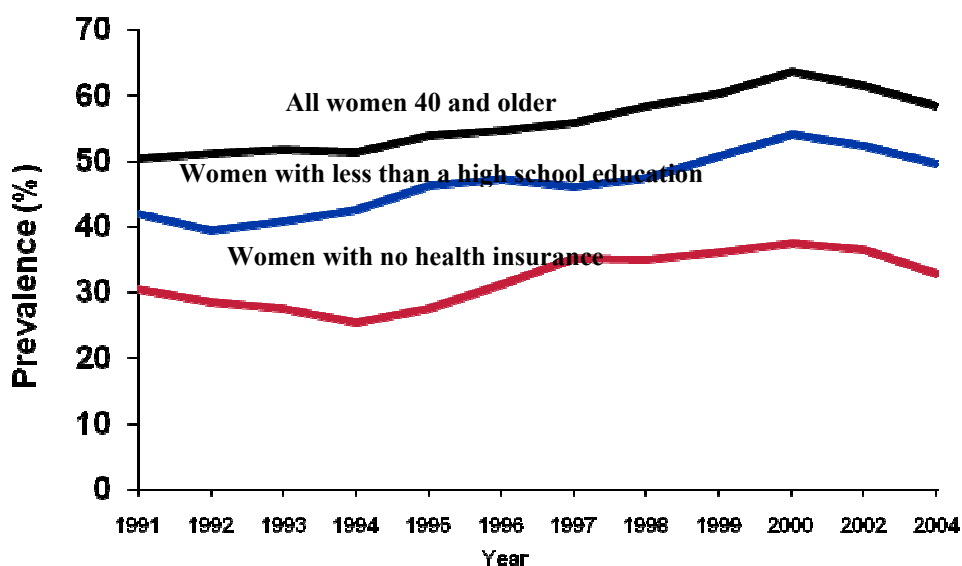
Σχήμα 13. Αριθμός Θανάτων από Καρκίνο του Μαστού στην Ελλάδα (1960-2000)



Πηγή: WHO – IARC, 2005

Η μείωση των ποσοστών εμφάνισης του καρκίνου του μαστού στις γυναίκες από το 2001 ως το 2003, μετά την αύξηση τους το 1980, οφείλεται κατά κύριο λόγο στην εκτεταμένη χρήση της μαστογραφίας. Στο παρακάτω σχήμα είναι εμφανές ότι στις αρχές της δεκαετίας του 1990 η χρήση της μαστογραφίας στις ΗΠΑ ήταν περιορισμένη. Φαίνεται ότι η επικράτηση της μαστογραφικής εξέτασης σχετίζεται με το επίπεδο εκπαίδευσης και την ηλικία, καθώς ήταν αυξημένη στις γυναίκες με υψηλότερη μόρφωση όπως και σε αυτές που είχαν ηλικία άνω των 40 ετών. Επιπλέον, στο τέλος της δεκαετίας του 1990, παρουσιάστηκε μια αύξηση των ποσοστών μαστογραφικής εξέτασης σε όλες τις κατηγορίες, ενώ παρατηρήθηκε σημαντική πτώση μετά το 2000. (American Cancer Society, 2007)

Σχήμα 14. Επικράτηση μαστογραφικής εξέτασης (%) γυναικών 40 ετών και άνω, με βάση το επίπεδο εκπαίδευσης και ασφάλειας υγείας (Η.Π.Α. 1991-2004)



Πηγή: Behavior Risk Factor Surveillance System CD-ROM (1984-1995, 1996-1997, 1998, 1999) and Public Use Data Tape (2000, 2002, 2004), National Centers for Chronic Disease Prevention and Health Promotion, Centers for Disease Control and Prevention, 1997, 1999, 2000, 2000, 2001, 2003, 2005

Πρέπει να αναφερθεί ότι η πρόληψη όσον αφορά στον καρκίνο του μαστού είναι ιδιαίτερος σημαντική αφού συμβάλλει στην **έγκαιρη διάγνωση** του και κατά συνέπεια στην **έγκαιρη αντιμετώπισή** του. Έτσι, την τελευταία δεκαετία, λόγω της έγκαιρης διάγνωσης, οι θάνατοι έχουν μειωθεί κατά 30% με 40%. (American Cancer Society, 2007) Πιο συγκεκριμένα, για την πρόληψη της νόσου συστήνεται κάθε γυναίκα που βρίσκεται σε ηλικία 40 ετών να υποβάλλεται σε μαστογραφία κάθε χρόνο. Η κλινική εξέταση του μαστού πρέπει να είναι μέρος μιας περιοδικής εξέτασης υγείας, κάθε τρία

έτη για τις γυναίκες που διανύουν τη δεκαετία των 20 και των 30 ετών, και κάθε έτος για τις γυναίκες ηλικίας 40 ετών και άνω. Οι γυναίκες πρέπει να εκπαιδευτούν έτσι ώστε να αναγνωρίζουν οποιαδήποτε αλλαγή συμβαίνει στο μαστό τους, την οποία και θα αναφέρουν στο προσωπικό υγειονομικής τους περίθαλψης. Αυτές που βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο πρέπει να συμβουλευτούν το γιατρό τους νωρίτερα, για τα οφέλη και τους περιορισμούς της αρχικής μαστογραφίας, της χρήσης πρόσθετων δοκιμών (π.χ. υπέρηχος μαστών και MRI), ή της χρήσης συχνότερων εξετάσεων. (American Cancer Society, 2008; Ferlay et al., 2007; Jemal et al., 2007)

2° ΚΕΦΑΛΑΙΟ:

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ

2.1. Καθοριστικοί παράγοντες κινδύνου

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι ο καρκίνος του μαστού συσχετίζεται με διάφορους παράγοντες κινδύνου, αν και η ακριβής αιτία είναι άγνωστη.

2.1.1 Γεωγραφική κατανομή

Υπάρχουν διαφορές μεταξύ των χωρών στα ποσοστά επίπτωσης και θνησιμότητας του καρκίνου του μαστού. Ο κίνδυνος για αυτήν τη μορφή νεοπλασίας είναι σημαντικά υψηλότερος στη Βόρεια Αμερική και τη Βόρεια Ευρώπη απ' ό,τι στην Ασία και την Αφρική. Έτσι, η συχνότητα και τα ποσοστά θνησιμότητας είναι πέντε φορές υψηλότερα στις Ηνωμένες Πολιτείες απ' ό,τι στην Ιαπωνία. Αυτές οι διαφορές μπορεί να είναι κατά κύριο λόγο περιβαλλοντικής, παρά γενετικής αιτιολογίας. (Kumar et al., 1997)

2.1.2. Οικογενής καρκίνος του μαστού

Υπάρχει αυξημένος γενετικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκινώματος μαστού στο 5% περίπου όλων των περιπτώσεων. Εάν μια συγγενής πρώτου βαθμού πέρασε καρκίνο του μαστού μετεμμηνοπαυσιακά, οι πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου σε σχέση με τον υπόλοιπο πληθυσμό είναι μιάμιση φορά περισσότερες. Επίσης, αν ο καρκίνος εμφανίστηκε μετεμμηνοπαυσιακά και στους δυο μαστούς σε συγγενή πρώτου βαθμού, τότε οι πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου τετραπλασιάζονται. Αν ο καρκίνος εμφανίζεται προεμμηνοπαυσιακά και στους δυο μαστούς οι πιθανότητες αυξάνουν κατά οκτώ φορές. (Stevens & Lowe, 1998; Παπανικολάου & Παπανικόλαου, 1994)

2.1.3. Υπερπλαστική νόσος του μαστού

Η επιθηλιακή υπερπλασία σχετίζεται με περίπου διπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος. Η άτυπη υπερπλασία σχετίζεται με πενταπλάσιο κίνδυνο σε γυναίκες με ιστορικό καρκινώματος του μαστού. (Stevens & Lowe, 1998) Πιο συγκεκριμένα, η ινοκυστική μαστοπάθεια, σε μερικούς τουλάχιστον ιστολογικούς τύπους, μπορεί να θεωρηθεί δυνητικά προκαρκινική κατάσταση. Επιδημιολογικά δεδομένα συμφωνούν με την άποψη πως υπάρχει κάποια σχέση ανάμεσα στις δυο παθήσεις, και πως η πιθανότητα να αναπτυχθεί καρκίνος σε κυστική μαστοπάθεια φτάνει στο τετραπλάσιο από ό,τι στο φυσιολογικό μαστό. Επίσης, συνδέεται με τον καρκίνο γιατί όσες γυναίκες

πάσχουν από αυτήν και από καρκίνο του μαστού, εμφανίζουν ελαττωμένη την έκκριση της οιστριόλης, που όχι μόνο δε θεωρείται καρκινογόνος, όπως η οιστρόνη, αλλά και την ανταγωνίζεται. Ορισμένες ιστολογικές αλλοιώσεις της ινοκυστικής μαστοπάθειας, που εμφανίζουν υπερπλαστική αλλοίωση του επιθηλίου των κύστεων, μπορούμε να τις θεωρήσουμε υπεύθυνες για τη βαθμιαία εξέλιξή τους σε καρκίνο. (Παπανικολάου & Παπανικόλαου, 1994)

2.1.4. Πρώιμη έναρξη εμμήνου ρύσης

Συνδυάζεται με τριπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (σε ηλικία 10 παρά 15 ετών). (Stevens & Lowe, 1998) Στην πρώιμη εμμηναρχή υπάρχουν περισσότεροι ανωθυλακιορρηκτικοί κύκλοι και επομένως χαμηλότερη έκκριση προγεστερόνης, που προστατεύει το μαστό. Το ίδιο ισχύει και για τις γυναίκες που πάσχουν από στέρωση λόγω πολυκυστικών ωοθηκών. (Παπανικολάου & Παπανικόλαου, 1994)

2.1.5. Γέννηση του πρώτου παιδιού σε μεγάλη ηλικία

Συνδέεται με τριπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης καρκινώματος του μαστού. (Stevens & Lowe, 1998) Αν η γυναίκα γεννήσει το πρώτο της παιδί πριν τα 20 χρόνια της ηλικίας της, τότε ο μαστός της προστατεύεται σχεδόν διπλάσια από τον καρκίνο σε σύγκριση με αυτή, που θα γεννήσει το πρώτο της παιδί μετά τα 30 χρόνια. Η προστατευτική από τον καρκίνο επίδραση της πρώτης τελειόμηνης εγκυμοσύνης έχει σχέση με τον καρκίνο που εμφανίζεται μετά την ηλικία των 40 ετών, γιατί η προστασία κρατάει για 15 περίπου χρόνια. Οι επόμενες, μετά την πρώτη, εγκυμοσύνες της γυναίκας που γέννησε πριν τα 30 χρόνια, ή οι αμβλώσεις του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, δεν επηρεάζουν τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού. (Παπανικολάου & Παπανικόλαου, 1994; Μαρκόπουλος, 2007)

2.1.6. Καθυστερημένη εμμηνόπαυση

Συνδέεται με τριπλάσιο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού (σε ηλικία 55 παρά 45 ετών). (Stevens & Lowe, 1998) Οι γυναίκες που είχαν εμμηνορρυσία παραπάνω από 40 χρόνια έχουν διπλάσιες πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου του μαστού, από αυτές που την είχαν 30 ή λιγότερα χρόνια. Η ωοθηκεκτομή κοντά στην εμμηνόπαυση, και μάλιστα στις γυναίκες που δεν απέκτησαν παιδιά, και σε αυτές που έπασχαν από πολυκυστικές ωοθήκες, κρίθηκε δικαιολογημένη για την προστασία της γυναίκας από τον καρκίνο του μαστού. Η ωοθηκεκτομία (εγχειρητικός ευνουχισμός)

πριν από τα 40 χρόνια της γυναίκας ελαττώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά 70-75% για τα πρώτα δέκα χρόνια. Μετά τη δεκαετία, η συχνότητα αυξάνει. (Παπανικολάου & Παπανικολάου, 1994)

2.1.7. Άτεκνες γυναίκες

Αναπτύσσουν συχνότερα καρκινώματα του μαστού. (Stevens & Lowe, 1998) Οι γυναίκες, που δεν γέννησαν εμφανίζουν αυξημένη τη συχνότητα καρκίνου του μαστού, αλλά μικρότερη από αυτές που γέννησαν το πρώτο τους παιδί μετά τα 35 χρόνια. (Παπανικολάου & Παπανικολάου, 1994)

2.1.8. Εξωγενείς ορμόνες

Ο κίνδυνος αυξάνει σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης μετά την εμμηνόπαυση. Ενοχοποιείται χωρίς βεβαιότητα η χρήση αντισυλληπτικών. (Stevens & Lowe, 1998) Οι πιθανότητες ανάπτυξης καρκίνου του μαστού σε γυναίκες που τους χορηγήθηκαν οιστρογόνες ορμόνες διπλασιάζονται. Το αντίθετο συμβαίνει αν τους χορηγήθηκε προγεστερόνη. Σημασία, φαίνεται, πως έχει η σχέση οιστριόλης προς την οιστρόνη και την οιστραδιόλη. Αύξηση της σχέσης σημαίνει ελαττωμένες πιθανότητες εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ενώ ελάττωσή της οδηγεί σε αυξημένες πιθανότητες. (Παπανικολάου & Παπανικολάου, 1994)

2.1.9. Διαιτητικοί παράγοντες

Οι διαιτητικοί παράγοντες υπεισέρχονται στη σύνθεση και στο μεταβολισμό των οιστρογόνων ορμονών. Αυτό σημαίνει ότι το λίπος, και μάλιστα το ζωικό, οδηγεί σε αυξημένη μετατροπή της ανδροστενδιόνης σε οιστρόνη και αυξάνει την απελευθέρωση προλακτίνης από την υπόφυση και την παραγωγή χολικών αλάτων, που μεταβάλλουν την εντερική χλωρίδα, έτσι ώστε να παράγονται καρκινογόνες ουσίες. (Παπανικολάου & Παπανικολάου, 1994) Αυξημένος κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του μαστού έχει συνδεθεί με παχυσαρκία στην προεμμηνοπαυσιακή περίοδο και με αυξημένη πρόσληψη οινόπνευματος. (Stevens & Lowe, 1998)

2.2. Το ορμονικό σύστημα στη γυναίκα

Το ορμονικό σύστημα στη γυναίκα αποτελείται από τρεις ιεραρχίες διαφορετικών ορμονών, όπως περιγράφεται παρακάτω:

1. Μια υποθαλαμική εκλυτική ορμόνη, η εκκριτική ορμόνη της γοναδοτροπίνης (GnRH), η οποία ονομάζεται και εκκριτική ορμόνη για την ωχρινοτρόπο ορμόνη (LHRH).
2. Δύο ορμόνες του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης, η ωοθυλακιοτρόπος ορμόνη (FSH) και η ωχρινοτρόπος ορμόνη (LH), που εκκρίνονται, και οι δύο, σε απάντηση προς την εκκριτική ορμόνη του υποθαλάμου.
3. Οι ορμόνες της ωοθήκης, δηλαδή τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη, οι οποίες εκκρίνονται από τις ωοθήκες σε απάντηση προς τις δύο ορμόνες του πρόσθιου λοβού της υπόφυσης. (Guyton & Hall, 1998)

Οι διάφορες αυτές ορμόνες δεν εκκρίνονται σε σταθερά ποσά κατά το μηνιαίο γεννητικό κύκλο της γυναίκας, αλλά με δραστικά διαφορετικό ρυθμό κατά τα διάφορα τμήματα του μηνιαίου κύκλου. Οι μεταβολές που προκαλούνται στις ωοθήκες κατά τη διάρκεια του γεννητικού κύκλου εξαρτώνται αποκλειστικά από τις γοναδοτροπίνες, δηλαδή την FSH και την LH, που εκκρίνονται από τον πρόσθιο λοβό της υπόφυσης. Κατά τη διάρκεια έκαστου μηνιαίου γεννητικού κύκλου στη γυναίκα, παρατηρείται κυκλική αύξηση και ελάττωση αυτών των ορμονών. (Guyton & Hall, 1998)

Από τις ωοθήκες εκκρίνονται δυο είδη γεννητικών ορμονών, τα οιστρογόνα και οι προγεστίνες. Το σημαντικότερο οιστρογόνο είναι η **οιστραδιόλη**, και η σημαντικότερη προγεστίνη είναι η **προγεστερόνη**. Τα οιστρογόνα κυρίως προάγουν τον πολλαπλασιασμό και την αύξηση ειδικών κυττάρων του σώματος και είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη των περισσότερων από τα δευτερεύοντα χαρακτηριστικά του φύλου στη γυναίκα. Εξάλλου, οι προγεστίνες αφορούν σχεδόν αποκλειστικά την τελική προετοιμασία της μήτρας για την κύηση και των μαστών για τη γαλουχία. Τρία είναι μόνο τα οιστρογόνα που βρίσκονται σε σημαντική ποσότητα στο πλάσμα του αίματος στη γυναίκα: η β-οιστραδιόλη, η οιστρόνη και η οιστριόλη. Το κυριότερο οιστρογόνο που εκκρίνεται από τις ωοθήκες είναι η β-οιστραδιόλη. Επίσης εκκρίνονται μικρά ποσά οιστρόνης, το μεγαλύτερο όμως μέρος αυτής της ορμόνης σχηματίζεται σε περιφερικούς ιστούς από ανδρογόνα που εκκρίνονται από το φλοιό των επινεφριδίων, καθώς και από τα κύτταρα των ωοθηκών. Η οιστριόλη είναι ένα πολύ ασθενές προϊόν οξείδωσης οιστρογόνου, που προέρχεται τόσο από την οιστραδιόλη όσο και από την οιστρόνη, η δε σχετική μετατροπή επιτελείται κυρίως στο ήπαρ. Η ολική οιστρογονική επίδραση της β-οιστραδιόλης είναι συνήθως πολλαπλάσια εκείνης των άλλων δυο

οιστρογόνων μαζί. Για αυτόν το λόγο, η β-οιστραδιόλη θεωρείται ότι αποτελεί το μείζον οιστρογόνο. (Guyton & Hall, 1998)

Η σημαντικότερη από τις προγεστίνες είναι η προγεστερόνη. Εντούτοις, μικρά ποσά από μια άλλη προγεστίνη, την 17-α-υδροξυπρογεστερόνη, εκκρίνονται παράλληλα με την προγεστερόνη και έχει ουσιαστικά την ίδια επίδραση. Όμως, για πρακτικούς σκοπούς, συνηθίζεται να θεωρείται η προγεστερόνη ως η μοναδική σημαντική προγεστίνη. Στη μη έγκυο γυναίκα, η προγεστερόνη εκκρίνεται σε σημαντικά ποσά μόνο κατά τη διάρκεια του δεύτερου μισού του ωοθηκικού κύκλου, όταν αυτή εκκρίνεται από το ωχρό σωματίο. Ελάχιστα μόνο ποσά προγεστερόνης βρίσκονται στο πλάσμα κατά το πρώτο μισό του ωοθηκικού κύκλου, που εκκρίνονται κατά ίσα περίπου ποσά από τις ωοθήκες και το φλοιό των επινεφριδίων. Παρ' όλα αυτά, μεγάλα ποσά προγεστερόνης εκκρίνονται και από τον πλακούντα κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, και ιδιαίτερα μετά τον τέταρτο μήνα της κύησης. (Guyton & Hall, 1998)

2.2.1. Εμμηνόπαυση, έκκριση ορμονών και καρκίνος του μαστού

Η διάρκεια της λειτουργίας των ωοθηκών ανέρχεται σε 30-37 έτη, μετά την πάροδο των οποίων η λειτουργική δραστηριότητα καταπαύει και οι ωοθήκες ατροφούν. Η αιτία της κατάπαυσης είναι ωοθηκική και όχι υποθαλαμοϋποφυσιακή. Οφείλεται στην εξάντληση αποθέματος των ωοθυλακίων, που αποτελούν τις λειτουργικές μονάδες των ωοθηκών. Η GnRH και οι γοναδοτροπίνες εξακολουθούν να εκκρίνονται μέχρι θανάτου στη γυναίκα, σε μεγαλύτερα μάλιστα ποσά, γιατί λείπει η ανασταλτική δράση των ωοθηκικών ορμονών. Η στάθμη στο αίμα της FSH αυξάνει περισσότερο (10-14 φορές) από την LH (3,5 φορές), γιατί η FSH αναστέλλεται ισχυρότερα από την οιστραδιόλη και γιατί η ορμόνη αυτή αναστέλλεται και από την ανασταλτίνη. Η περίοδος της ζωής της γυναίκας μετά την πλήρη και οριστική κατάπαυση της έμμηνου ρύσεως και της λειτουργίας των ωοθηκών από ωοθηκικά αίτια, καλείται **εμμηνόπαυση**. Τα γεγονότα που χαρακτηρίζουν την εμμηνόπαυση είναι:

1. Η έλλειψη ωρίμανσης ωοθυλακίων, η μη παραγωγή των οιστρογόνων και της προγεστερόνης και η τελική εξαφάνιση των ωοθυλακίων.
2. Η υπερέκκριση των υποφυσιακών γοναδοτροπινών.
3. Οι συνέπειες της έλλειψης των ωοθηκικών ορμονών. (Μπατρίνος, 1999)

Η έλλειψη ωρίμανσης ωοθυλακίων, που προηγείται της εξαφάνισής τους, περνάει στην αρχή από μια φάση μικρής ή μεγάλης διάρκειας, κατά την οποία η εξέλιξη του ωοθυλακίου δεν είναι κανονική. Η πιο συχνή ανωμαλία είναι η **έλλειψη** ή η **ατελής ωχρινική φάση** της εξέλιξης του ωοθυλακίου. Κατά τη διάρκεια της φάσης αυτής, που μπορεί να είναι πολύ βραχεία, αλλά και να διαρκέσει έτη, παρατηρείται ανωμαλία στην ορμονική έκκριση, που διαπιστώνεται από τη χαμηλή προγεστερόνη στη δεύτερη φάση του κύκλου, την αυξημένη FSH και την εξαφάνιση της κυκλικής έκκρισης των οιστρογόνων. Όταν σταματήσει οριστικά η λειτουργία των ωοθυλακίων παρατηρούνται οι μόνιμες μεταβολές της ορμονικής έκκρισης των ωοθηκών, που διατηρούνται πλέον όλα τα επόμενα έτη. (Μπατρίνος, 1999)

Η έκκριση της οιστραδιόλης από την ωοθήκη σχεδόν καταπαύει και η στάθμη της ορμόνης στο αίμα μειώνεται στο $\frac{1}{4}$ σε σχέση με τη συγκέντρωσή της την πρώτη εβδομάδα του κύκλου, γιατί οι ωοθήκες αποτελούν την κυριότερη πηγή παραγωγής της. Αυτή η χαμηλή στάθμη παραμένει σταθερή και δεν εμφανίζει κυκλικές μεταβολές, ενώ αντίθετα, η οιστρόνη στο αίμα μειώνεται κατά 5% μόνο. (Μπατρίνος, 1999)

Η έκκριση των γοναδοτροπινών μετά την εμμηνόπαυση εμφανίζει **σημαντική αύξηση**, που αντικατοπτρίζεται στη συγκέντρωσή τους στο αίμα. Η αύξηση της έκκρισης της FSH, όπως διαπιστώνεται από τη μέτρησή της στο αίμα, αρχίζει **πριν την εμμηνόπαυση** και οφείλεται κυρίως σε ελάττωση της παραγωγής της **ανασταλτίνης**. Τα ανατομικά σημεία που παρουσιάζουν υποστροφικές μεταβολές μετά την εμμηνόπαυση, λόγω της έλλειψης των οιστρογόνων, είναι τα ίδια που κατά την ήβη εμφάνισαν τη μεγαλύτερη ανταπόκριση στην οιστρογονική δράση. Μεταβολές από αυτές τις αλλαγές παρουσιάζονται σε αρκετά όργανα της γυναίκας, συμπεριλαμβανομένων και των μαστών. (Μπατρίνος, 1999)

Όσον αφορά στους μαστούς, επέρχεται προοδευτική βράχυνση των γαλακτοφόρων πόρων από την περιφέρειά τους προς τη θηλή, ατροφία των αδενοκυψελών και πάχυνση του συνδετικού ιστού, που βρίσκεται γύρω από τους πόρους. Έτσι, με την πάροδο της ηλικίας, η κίτρινη χροιά του μαστού εξαφανίζεται, για να γίνει λευκή. Στο τελευταίο στάδιο της υποστροφής των μαστών, δηλαδή μετά από το 50^ο έτος, το στρώμα τους γίνεται πυκνό και σκληρό και οι γαλακτοφόροι πόροι και τα αγγεία ατροφούν. (Παπανικολάου & Παπανικολάου, 1994)

Συμπεράσματα 29 επιδημιολογικών μελετών σχετικά με την παραγωγή των ενδογενών ορμονών και του μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού έχουν συνοψιστεί πρόσφατα σε μια μεταναλυτική αναθεώρηση. (Thomas et al., 1997) Ποέκυψαν λοιπόν, έξι νέες μελέτες που δημοσιεύτηκαν μέχρι σήμερα και δείχνουν ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που αναπτύσσουν στη συνέχεια καρκίνο του μαστού έχουν υψηλότερη μέση συγκέντρωση οιστραδιόλης στον ορό, κατά 15% σε σχέση με τις γυναίκες που δεν έχουν προσβληθεί από τη νόσο ($P=0.0003$). Όσον αφορά στα ανυψωμένα επίπεδα προγεστερόνης, σύμφωνα με πρόσφατα πειραματικά στοιχεία, φαίνεται ότι έχουν μιτογόνο δράση στο μαστό και, υπό αυτήν την προϋπόθεση, είναι πιθανό να αυξήσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. (Henderson & Feigelson, 2000)

Έχει αναφερθεί ότι όσο βαρύτερη είναι μια γυναίκα κατά την μετεμμηνοπαυσιακή περίοδο, τόσο υψηλότερα είναι τα επίπεδα οιστρογόνων του ορού και τόσο μεγαλύτερος είναι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ενώ αντίθετα, στην προεμμηνοπαυσιακή περίοδο τα οιστρογόνα από το λιπώδη ιστό έχουν ελάχιστη συμβολή στη συνολική παραγωγή. Όσον αφορά στην επίδραση της εγκυμοσύνης στον καρκίνο του μαστού, υπάρχει μια παροδική αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισής του στα πρώτα 3 ή 4 χρόνια μετά από έναν τοκετό, αλλά κατόπιν ο κίνδυνος αυτός είναι σημαντικά χαμηλότερος από αυτόν των άτεκνων γυναικών. Ο πρόωρος αυξανόμενος κίνδυνος οφείλεται πιθανώς στα υψηλά επίπεδα γενετικών στεροειδών του ορού, ενώ στη μακροπρόθεσμη προστατευτική επίδραση μεσολαβούν εν μέρει η τελική διαφοροποίηση του επιθηλίου του μαστού με την επακόλουθη μείωση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων. Η πρώτη εγκυμοσύνη σε νεαρή ηλικία, η οποία όμως διακόπτεται με άμβλωση, δεν προσφέρει προστασία κατά του καρκίνου του μαστού, ενώ σε ηλικία μεγαλύτερη των 30 ετών αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. (De Waard & Thijssen, 2005; Gadducci et al., 2005)

Πρέπει να επισημάνουμε ότι η πρώτη εγκυμοσύνη προκαλεί αμετάκλητες αλλαγές, οι οποίες μειώνουν την ευαισθησία του μαστού στον καρκίνο και τα καρκινογόνα ερεθίσματα. (De Waard & Thijssen, 2005) Η προστατευτική επίδραση της πρώτης εγκυμοσύνης σε νεαρή ηλικία είναι σύνθετη. Κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης, τα επίπεδα ελεύθερης οιστραδιόλης αυξάνονται γρήγορα. Εντούτοις, καθώς η εγκυμοσύνη συνεχίζεται, η προλακτίνη και τα επίπεδα ελεύθερης οιστραδιόλης μειώνονται, σε αντίθεση με τα επίπεδα της SHBG (Sex Hormone Binding Globulin), τα οποία αυξάνονται. Αυτή η διαδικασία παρέχει ένα γενικό όφελος όσον

αφορά στα ενδογενή επίπεδα οιστρογόνων. Ίσως το πιο σημαντικό είναι ότι η επίδραση της πρώτης εγκυμοσύνης μπορεί να αναγκάσει μερικά προ-κακοήθη κύτταρα να διαφοροποιηθούν, χάνοντας με αυτόν τον τρόπο την κακοήθη δυνατότητά τους. (Henderson & Feigelson, 2000)

2.2.2. Θηλασμός και καρκίνος του μαστού

Με την επίδραση των ορμονών των ωοθηκών, της προλακτίνης και στο τέλος της εγκυμοσύνης, της πλακουντιακής γαλακτογόνου ορμόνης, επέρχονται μεγάλες μεταβολές στο μαστό της εγκύου. Οι αδενοκυψέλες υπερπλάσσονται σε τέτοιο βαθμό, ώστε ολόκληρος ο μαστός ν' αποτελείται από αδενικό ιστό. Τα κορτικοειδή και οι ορμόνες του θυρεοειδούς αδένα συμβάλουν στην ανάπτυξη των λοβιδίων του μαστού. Η ινσουλίνη προκαλεί τη διαφοροποίηση των κυττάρων και συντηρεί αυτά, ώστε να εκκρίνουν γάλα. Η δράση της ινσουλίνης αυξάνει περισσότερο τις αδενοκυψέλες, διεγείρει τα εκκριτικά κύτταρα και αλλάζει την αγγείωση και την ποσότητα του λιπώδους ιστού του μαστού. Εκτός από την αύξηση των οιστρογονικών ορμονών, της προγεστερόνης και την επίδραση της ινσουλίνης στο μαστό της εγκύου, αυξάνεται και η ελεύθερη κορτιζόλη και η προλακτίνη. Στο τέλος της εγκυμοσύνης, τα επιφανειακά επιθηλιακά κύτταρα γίνονται πύαρ και μετά τον τοκετό και την έξοδο του πλακούντα τα βασικά κύτταρα εκκρίνουν γάλα. Αμέσως μετά την έξοδο του πλακούντα, τα βασικά κύτταρα των αδενοκυψελών αρχίζουν την έκκριση γάλακτος κάτω από την επίδραση της προλακτίνης. Στη γαλουχία, η ανάπτυξη των μαστών φτάνει στο μέγιστό της και η λειτουργική τους δραστηριότητα αποκορυφώνεται με τη συνδυασμένη δράση των οιστρογονικών ορμονών, της προγεστερόνης, της ινσουλίνης και της κορτιζόλης, ιδιαίτερα όμως της προλακτίνης. (Παπανικολάου & Παπανικολάου, 1994)

Φαίνεται ότι η προλακτίνη, η οποία συμμετέχει σημαντικά στη γαλακτοπαραγωγή, συνδέεται με έναν αυξανόμενο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού στις προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, πιθανόν μέσω μιας αύξησης στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και την παρεμπόδιση της απόπτωσης τους. Επίσης, έχει βρεθεί ότι τα υψηλά επίπεδα ορμονών και ιδιαίτερα της προλακτίνης, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο μέσω γενετικών μεταλλαγών, ενώ αντίθετα τα χαμηλά επίπεδα προλακτίνης μετά τον τοκετό μπορεί να συμβάλλουν στη μακροπρόθεσμη μείωση του κινδύνου. Επίσης, είναι γνωστό ότι η προλακτίνη είναι η πιο σημαντική ορμόνη για τη γαλακτοπαραγωγή, έτσι είναι εύλογο ότι ο θηλασμός μπορεί να αλλάξει τα επίπεδα της προλακτίνης, πέραν από την

επίδραση της εγκυμοσύνης. Εντούτοις, έχει παρατηρηθεί ότι γυναίκες που δε θήλασαν ποτέ είχαν παρόμοια επίπεδα προλακτίνης με τις γυναίκες που θήλασαν για διαφορετικά χρονικά διαστήματα. (Eliassen et al., 2007)

Σε δυο μελέτες που εξέτασαν τη σχέση μεταξύ του θηλασμού και του κινδύνου για καρκίνο του μαστού, τα αποτελέσματα διέφεραν. Στη μια μελέτη (Cullinane et al., 2005), βρέθηκε ότι ο θηλασμός σχετίζεται με ένα μειωμένο κίνδυνο μεταξύ των γονιδίων BRCA2, ενώ η άλλη μελέτη (Narod et al., 1995) διαπίστωσε ότι ο θηλασμός σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού μεταξύ των γονιδίων BRCA1, αλλά όχι μεταξύ των γονιδίων BRCA2 (Andrieu et al., 2006).

Στη μελέτη Nurses' Health Study (NHS), στην οποία συμμετείχαν 1.089 προεμμηνόπαυσιες και 1.311 μετεμμηνόπαυσιες γυναίκες, εξετάστηκε η σχέση των αναπαραγωγικών παραγόντων, των καλοηθών όγκων του μαστού και το οικογενές ιστορικό με τα επίπεδα προλακτίνης του πλάσματος. Βρέθηκε ότι τα επίπεδα προλακτίνης δεν διέφεραν σημαντικά σε σχέση με την εμφάνιση της έμμηνης ρύσης μεταξύ των προεμμηνόπαυσιακών και των μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών ($P=0.46$, $P=0.15$, αντίστοιχα). (Eliassen et al., 2007)

Η διάρκεια της γαλακτοπαραγωγής ήταν συνδεδεμένη με τα επίπεδα προλακτίνης μεταξύ προεμμηνόπαυσιακών ($P=0.95$) και μετεμμηνόπαυσιακών ($P=0.31$) γυναικών. Παρατηρήθηκε ότι τα επίπεδα προλακτίνης ήταν χαμηλότερα στις προεμμηνόπαυσιες και μετεμμηνόπαυσιες γυναίκες που είχαν τεκνοποιήσει και ότι ένας αυξανόμενος αριθμός εγκυμοσυνών δε μείωσε περαιτέρω τα επίπεδα προλακτίνης. Τα συμπεράσματα αυτής της μελέτης προτείνουν ότι η προλακτίνη μπορεί να είναι μια από τις ορμόνες που συμμετέχει στο μηχανισμό, μέσω του οποίου μειώνεται ο κίνδυνος εμφάνισης για καρκίνο του μαστού και αιτιολογεί τις θετικές επιδράσεις του θηλασμού στη συγκεκριμένη νόσο. (Eliassen et al., 2007)

2.3. Θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης και καρκίνος του μαστού

Πολλά συμπτώματα της εμμηνόπαυσης εξαφανίζονται με τη χορήγηση οιστρογόνων. Στις μέρες μας, έπειτα από αναρίθμητες μελέτες και έρευνες, η ορμονική θεραπεία υποκατάστασης (HRT: Hormone Replacement Therapy) καθορίζεται από αυστηρώς επιστημονικά κριτήρια. Η ορθή θεραπευτική αντιμετώπιση της εμμηνόπαυσης στηρίζεται σε τρία στοιχεία:

1. Στη γνώση του θεραπευτικού αποτελέσματος των οιστρογόνων.
2. Στην εξακρίβωση των κινδύνων της οιστρογονοθεραπείας.
3. Στον καθορισμό των ενδείξεων, των κανόνων και της διάρκειας της θεραπείας.

Οι κίνδυνοι της οιστρογονοθεραπείας αποτέλεσαν αντικείμενο εντατικών ερευνών την τελευταία εικοσαετία. Η εξακρίβωση του πραγματικού κινδύνου των οιστρογόνων είναι δύσκολη, γιατί συνυπάρχουν πάντοτε και άλλοι παράγοντες που πρέπει να ληφθούν υπόψη. Παρά τις δυσκολίες, έγιναν διαπιστώσεις που επιτρέπουν τη διατύπωση ορισμένων παρατηρήσεων. Σ' αυτό συνέβαλαν και οι παράλληλες μελέτες που έγιναν στα εκατομμύρια των νέων γυναικών που παίρνουν για πολλά χρόνια οιστρογόνα, με τη μορφή αντισυλληπτικών. Όπως και στην περίπτωση των αντισυλληπτικών, οι κίνδυνοι μακροχρόνιας οιστρογονοθεραπείας στις εμμηνόπαυσιακές γυναίκες αφορούν στην εμφάνιση υπέρτασης, στα θρομβοεμβολικά επεισόδια, στην επίδραση στην ηπατική λειτουργία και κυρίως στο ενδεχόμενο μιας δράσης στον καρκίνο του ενδομητρίου και του μαστού. (Μπατρίνος, 1999)

Ο ρόλος των οιστρογόνων στην ανάπτυξη του **καρκίνου του μαστού** θεωρείται ένα από τα σοβαρότερα προβλήματα της θεραπείας υποκατάστασης μετά την εμμηνόπαυση για δυο λόγους. Πρώτον, γιατί ο καρκίνος του μαστού παρουσιάζει αυξημένη συχνότητα και θνησιμότητα. Δεύτερον, γιατί οι επιδημιολογικές έρευνες δεν έχουν καταλήξει σε σαφή συμπεράσματα, δεδομένου ότι πολλές από μελέτες δε δείχνουν αυξημένο κίνδυνο από τη θεραπεία, ενώ άλλες εμφανίζουν μικρή αύξηση κινδύνου, ιδίως όταν η θεραπεία παραταθεί πέραν της 10ετίας. Μεγάλη ελπίδα στη σχέση οιστρογόνων με τον καρκίνο του μαστού αποτελεί η σύνθεση νέων ουσιών, με εκλεκτική ανταγωνιστική ή αγωνιστική δράση στους υποδοχείς των οιστρογόνων, των SERM (Εκλεκτικός Τροποποιητής Οιστρογονικών Υποδοχέων), οι οποίες δε θα έχουν δράση στο μαστό. (Μπατρίνος, 1999)

Τα φαρμακολογικά αποτελέσματα των οιστρογόνων μπορούν να ενισχύσουν την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού υποκινώντας το ποσοστό πολλαπλασιασμού των κυττάρων και με αυτόν τον τρόπο να αυξήσουν τον αριθμό των λαθών κατά τη διάρκεια της αντιγραφής του DNA, καθώς επίσης και με την πρόκληση βλάβης του DNA μέσω των γενετοξικών μεταβολιτών του που παράγονται κατά τη διάρκεια των αντιδράσεων οξειδωσης. Η πιο συνήθης υπόθεση υποστηρίζει ότι τα οιστρογόνα δεσμεύονται στο ER (οιστρογονικό υποδοχέα) και υποκινούν τη μεταγραφή των

γονιδίων που περιλαμβάνονται στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Τα λάθη κατά τη διάρκεια της αντιγραφής του DNA μπορούν να εμφανιστούν σε κάθε κύκλο κυττάρων. Όταν αυτές οι μεταλλάξεις περιλαμβάνουν τις κρίσιμες περιοχές που αφορούν στον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, την απόπτωσή τους και τη διόρθωση του DNA, μπορεί να εμφανιστεί ένας νεοπλασματικός μετασχηματισμός. Επιπλέον, τα οιστρογόνα μπορούν να παρακινήσουν τους παράγοντες αύξησης και να αλληλεπιδράσουν κατά τρόπο σύνθετο. Η αντίδραση μεταξύ οιστρογόνων και παραγόντων αύξησης έχει ανιχνευθεί στα καρκινικά κύτταρα του μαστού. (Gadducci et al., 2005)

Μια πρόσφατη μετανάλυση που περιελάμβανε πάνω από 160.000 γυναίκες έδειξε ότι η πρόσφατη θεραπεία ορμονικής υποκατάστασης (HRT) αυξάνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού ανάλογα με τη διάρκεια χρήσης. Για τις γυναίκες των οποίων η τελευταία χρήση HRT ήταν < 5 έτη πριν από τη διάγνωση, ο κίνδυνος αυξήθηκε κατά 2,3% (P=0.0002) για κάθε έτος χρήσης. Εντούτοις, οι γυναίκες που σταμάτησαν τη χρήση HRT για 5 έτη πριν από τη διάγνωση δεν είχαν κανέναν αυξανόμενο κίνδυνο, ανεξάρτητα από τη διάρκεια της χρήσης. (Henderson & Feigelson, 2000)

Πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι η εξωγενής χορήγηση οιστρογόνων αυξάνει σε μικρότερο βαθμό τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού σε σχέση με τη συνδυασμένη χορήγηση οιστρογόνου/ προγεστερόνης. Σε μια αναδρομική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Καλιφόρνια βρέθηκε ότι οι ασθενείς που δε χρησιμοποίησαν ποτέ HRT και αυτοί που χρησιμοποίησαν στο παρελθόν οποιασδήποτε μορφής HRT δεν εμφάνισαν καμία σχέση με τη θέση όγκου ER ή PR, όταν δε λήφθηκε υπόψη η διάρκεια χρήσης τους. Όσον αφορά στο δείγμα χρησιμοποιήθηκαν στοιχεία από το Kaiser Permanente Northern California Cancer Registry κατά το έτος 2003 (n = 2126), τα οποία αφορούσαν στον τύπο και τη διάρκεια χρήσης ορμονών, πριν οι γυναίκες αυτές νοσήσουν από καρκίνο του μαστού, καθώς και το χρόνο διάγνωσης. Σε συνολικό δείγμα 1701 γυναικών ηλικίας ≥ 50 , μόνο 38 γυναίκες είχαν εκτεθεί στην προγεστερόνη. Εντούτοις, παρουσίασαν μειωμένο κίνδυνο για PR -θετικό όγκο. (Kumar et al., 2007)

2.3.1. Χρήση αντισυλληπτικών (COCPs) και καρκίνος του μαστού

Τα COCPs, εκτός από την αντισυλληπτική δράση τους, προσφέρουν εμφανή και διαφορετικά πλεονεκτήματα όσον αφορά στη δυσμηνόρροια, την ενδομητρίωση και τις εμμηνορροϊκές δυσλειτουργίες. Η ασφάλεια της αντισυλληπτικής θεραπείας έχει ερευνηθεί λεπτομερώς και ο αντίκτυπός της στην καρκινογένεση είναι μια πτυχή

μέγιστου ενδιαφέροντος στην κλινική έρευνα, καθώς και στην κλινική πράξη. Ο υποτιθέμενος συσχετισμός μεταξύ της χρήσης αντισυλληπτικών σκευασμάτων και του καρκίνου του μαστού είναι ένα από τα θέματα που συζητείται ιδιαίτερα, έτσι ώστε να αξιολογηθεί η σχέση οφελών- κινδύνου της ορμονικής αντισύλληψης. (Gadducci et al., 2005)

Ο κίνδυνος από τη χρήση των COCPs φαίνεται ότι κυριαρχεί όσον αφορά στον καρκίνο του μαστού. Μια μετανάλυση 54 μελετών που περιέλαβαν περισσότερες από 53.000 γυναίκες με καρκίνο του μαστού και 100.000 υγιείς γυναίκες κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η χρήση των COCPs σχετίζεται με ένα μικρό αυξανόμενο κίνδυνο καρκίνου του μαστού που διήρκεσε για 10 έτη μετά τη διακοπή της χρήσης τους. Ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,24 στους τρέχοντες χρήστες, ενώ μετά τη διακοπή της χρήσης του COCP για 1-4 έτη ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1,16 και για 5-9 έτη 1,07. (Glasier, 2006)

Τα αποτελέσματα της μελέτης Women's Contraceptive and Reproductive Experience για 4575 γυναίκες οι οποίες νοσούσαν από καρκίνο του μαστού και 4682 οι οποίες ήταν υγιείς ηλικίας 35-64 ετών έδειξαν ότι η χρήση αντισυλληπτικών συνδέεται με αυξανόμενο κίνδυνο λοβιακού καρκινώματος (RR 2.6; 95% CI 1.0-7.1), ενώ η χρήση τους δε σχετίστηκε με σωληνώδη καρκίνωμα (RR 1.2; 95% CI 0.8-1.9). (Newcomer et al., 2003) Επίσης, η μελέτη της Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer διαπίστωσε ότι οι καρκίνοι του μαστού που εντοπίστηκαν στις γυναίκες που είχαν πάρει προηγουμένως αντισυλληπτικά ήταν λιγότερο αναπτυγμένοι κλινικά από εκείνους που ανιχνεύθηκαν στους μη χρήστες. (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, 1996) Ακόμα συζητείται εάν αυτό εξαρτάται από μια άμεση επιρροή των οιστρογόνων/ προγεστερονών στην αύξηση και τη μετάσταση των όγκων, ή απλά από μια πιο έγκαιρη διάγνωση. (Gadducci et al., 2005)

2.4. Παχυσαρκία και καρκίνος

Στις ΗΠΑ έχει υπολογιστεί ότι το 14% των ανδρών και 20% των γυναικών που πεθαίνουν από καρκίνο είναι υπέρβαροι ή παχύσαρκοι. (Heber et al., 2006) Ένας αριθμός μελετών έχει δείξει θετική συσχέτιση μεταξύ παχυσαρκίας και ανάπτυξης καρκίνου, ιδιαίτερα των ορμονοεξαρτώμενων καρκίνων. Μεγαλύτερος κίνδυνος για την ανάπτυξη καρκίνου στο ενδομήτριο, στις ωοθήκες, στον τράχηλο και στο μαστό μετεμμηνοπαυσιακά, έχει τεκμηριωθεί στις παχύσαρκες γυναίκες. Η αυξημένη συχνότητα των προαναφερόμενων τύπων καρκίνου στους παχύσαρκους ασθενείς,

οφείλεται κυρίως στην περίσσεια λίπους της κοιλιακής χώρας και πιστεύεται ότι αποτελεί άμεση συνέπεια των ορμονικών αλλαγών που σχετίζονται με την παχυσαρκία. (Schapira et al., 1994)

Η ενδοκοιλιακή κατανομή του λίπους και η αύξηση του βάρους κατά την ενήλικη ζωή έχουν συσχετιστεί, ανεξάρτητα, με αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου στο μαστό. Έχει αναφερθεί ότι η αύξηση της ενδοκοιλιακής συσσώρευσης λίπους αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης μετεμμηνοπαυσιακά, ανεξάρτητα από το σχετικό βάρος σώματος και ιδιαίτερα όταν υπάρχει ιστορικό της νόσου στην οικογένεια. (Swanson et al., 1996; Wing et al., 1991) Επίσης, η παχυσαρκία σχετίζεται με τα επίπεδα στεροειδών ορμονών, συμπεριλαμβανομένων των υψηλών συγκεντρώσεων γυναικείων ορμονών στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με ER+ υποδοχείς και συμβάλλουν στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού σε γυναίκες μεγαλύτερες των 50 ετών. (Heber et al., 2006)

Ένας δείκτης αξιολόγησης της παχυσαρκίας είναι ο Δείκτης Μάζας Σώματος (BMI). Έχει πραγματοποιηθεί ένας μεγάλος αριθμός από μελέτες (Hunter & Willett, 1993) οι οποίες έχουν συσχετίσει το συγκεκριμένο δείκτη με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Σε 13 έρευνες ασθενών-μαρτύρων που έχουν διεξαχθεί, οι 11 έδειξαν μια μεγάλη συσχέτιση του BMI σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. (Pence & Dunne, 1998)

Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι η παχυσαρκία έχει συσχετισθεί με τον κίνδυνο εμφάνισης μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού, ιδιαίτερα σε γυναίκες οι οποίες δεν έχουν κάνει ορμονική θεραπεία υποκατάστασης. Μια έρευνα (Huang et al., 1997) στην Αμερική σε δείγμα 95.256 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών με $BMI > 31 \text{ kg/m}^2$, οι οποίες δεν είχαν ακολουθήσει ορμονική θεραπεία, έδειξε σχετικό κίνδυνο $RR=1.59$ συγκριτικά με αυτές που είχαν $BMI=20 \text{ kg/m}^2$. Σε μια παρόμοια έρευνα (Huang et al., 1999), στην οποία όμως συγκρίθηκε η αύξηση βάρους μετά την ηλικία των 18, ο RR ήταν 1.99 για τις γυναίκες που το βάρος τους είχε αυξηθεί πάνω από 20 κιλά, σε σχέση με εκείνες που το βάρος τους είχε παραμείνει σταθερό.

2.4.1. Παχυσαρκία και οικογενής καρκίνος του μαστού

Πολλά επιδημιολογικά στοιχεία αναφέρουν ότι το υπερβολικό βάρος και η κοιλιακή παχυσαρκία αυξάνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες με θετικό οικογενές ιστορικό (FH). Πιο συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι ο

κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού μεταξύ των γυναικών αυτών, διαφοροποιείται ανάλογα με τις μεταβολές ή μη του βάρους τους:

1. Με αύξηση βάρους κατά 17- 29%, ο κίνδυνος μπορεί να φτάσει στο 1.86 (95% CI 1.16–2.97),
2. Με φυσιολογικά επίπεδα βάρους, ο κίνδυνος εμφάνισης μπορεί να φτάσει στο 1,05 (95% CI 0.81–1.36).

Παρομοίως, μεταξύ των γυναικών με θετικό FH, η αναλογία μέσης/ ισχίου (WHR) $>$ 0.90 έχει συνδεθεί με αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού κατά 1.55, σε σχέση με την αναλογία WHR $<$ 0.76. Αυτές οι παρατηρήσεις αφορούν στην εμφάνιση του μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού και προτάσσουν στις γυναίκες αυτές να μειώσουν τον κίνδυνο με τον περιορισμό της αύξησης βάρους και της κοιλιακής παχυσαρκίας προεμμηνοπαυσιακά. (Harvie et al., 2007)

Μια πρόσφατη ανάλυση της *Minnesota Breast Cancer Family Study* (n = 3,024) ανέφερε ότι το 42% της μεταβολής της αναλογίας WHR σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με θετικό FH, αποδόθηκε σε ένα υποθετικό σημαντικό γονίδιο. Τα στοιχεία για μια γενετική προδιάθεση όσον αφορά στην κοιλιακή παχυσαρκία των γυναικών με θετικό FH δεν είναι εξ' ολοκλήρου επαρκή. Πιθανολογείται ότι τα γονίδια που μπορεί να σχετίζονται με την αναλογία WHR είναι η αρωματάση του κυτοχρώματος P450 (CYP19), ο γλυκοκορτικοειδής υποδοχέας που βρίσκεται στο σπλαγχνικό λίπος και το άλφα γονίδιο των υποδοχέων οιστρογόνου, το οποίο επηρεάζει την ισορροπία των οιστρογόνων, των ανδρογόνων και την απάντηση του λιπώδους ιστού σε αυτές τις ορμόνες. Έχει βρεθεί ότι ένα ποσοστό του καρκίνου του μαστού κληρονομικής αιτιολογίας μπορεί να οφείλεται στη κληρονομούμενη ταξινόμηση του σωματικού λίπους και των συνεπειών που μπορεί να προκαλέσει. (Harvie et al., 2007)

Σε μία επιδημιολογική μελέτη που διενεργήθηκε το 1999 και συμμετείχαν 4.368 γυναίκες με θετικό FH, παρατηρήθηκε τριπλάσιος σχετικός κίνδυνος για καρκίνο του μαστού RR=3.2 (95% CI 2.11-4.99) στις γυναίκες με WHR $>$ 0.91, σε σχέση με αυτές που είχαν WHR $<$ 0.76. (Huang et al., 1999) Μια άλλη μελέτη που ξεκίνησε το 2004 σε 1.165 γυναίκες ηλικίας 20–60 ετών, έδειξε ότι γυναίκες με θετικό FH και αναλογία WHR $>$ 0.9 διατρέχουν κίνδυνο ανάπτυξης PR-αρνητικών όγκων κατά 2.2 φορές περισσότερο (95% CI, 0.9-5.8). Σε αυτήν τη μελέτη, οι γυναίκες με ή χωρίς θετικό FH και αναλογία WHR $>$ 0.85 είχαν αυξημένο κίνδυνο μετεμμηνοπαυσιακού (κατά 22%)

και προεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού (κατά 43%) σε σχέση με τις γυναίκες που είχαν αναλογία $WHR \leq 0.79$. (Harvie et al., 2007)

2.4.2. Παχυσαρκία και μεταστατικός καρκίνος του μαστού

Γενικά έχει αποδειχθεί ότι υπάρχει μια σχέση μεταξύ υπέρβαρων γυναικών και μετάστασης του καρκίνου του μαστού στους λεμφαδένες. Διάφοροι υποθετικοί μηχανισμοί θα μπορούσαν να εξηγήσουν τη σχέση της παχυσαρκίας και τα παθολογικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα του καρκίνου του μαστού κατά τη διάγνωση. Υπάρχει πιθανότητα οι παχύσαρκες ασθενείς να έχουν καθυστερημένη διάγνωση λόγω της δυσκολίας του προσδιορισμού του όγκου στους μαστούς, με αποτέλεσμα την εξάπλωση της ασθένειας. Σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 519 ασθενείς, οι οποίες κατά μέσο όρο ήταν ηλικίας 60 ετών, συσχετίστηκε το σωματικό τους βάρος με τη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Από τις 519 γυναίκες, 166 (32%) ήταν κανονικές ή ελιποβαρείς, 177 (34%) ήταν υπέρβαρες και 176 (34%) ήταν παχύσαρκες ή νοσηρά παχύσαρκες. Συνολικά, 144 (28%) ασθενείς είχαν λοβιακό καρκίνωμα. (Porter et al., 2006)

Οι παχύσαρκες ασθενείς είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες για καρκίνο του μαστού, ο οποίος μπορούσε να διαγνωσθεί με μαστογραφία. Επίσης, βρέθηκε ότι είχαν μεγαλύτερους όγκους με αυξημένη ινοπλαστική αντίδραση και ήταν πιθανότερο να έχουν άλλα δυσμενή παθολογικά χαρακτηριστικά γνωρίσματα. Συγκεκριμένα, παρουσιάστηκε υψηλότερη συχνότητα λεμφικών μεταστάσεων, αυξημένο μεταστατικό στάδιο, και μικρή αναλογία υψηλά διαφοροποιημένων όγκων μεταξύ των υπέρβαρων, παχύσαρκων ή νοσηρά παχύσαρκων ασθενών. Επίσης, βρέθηκε μια ισχυρή σχέση μεταξύ της αύξησης του BMI και των λεμφικών μεταστάσεων. (Porter et al., 2006)

Πρέπει να σημειωθεί ότι, λόγω του αυξημένου βάρους, μπορούν να παρουσιαστούν διαφορές στο ορμονικό περιβάλλον, οι οποίες οδηγούν στην πρόοδο των όγκων. Είναι γνωστό ότι στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες η μεγαλύτερη παραγωγή οιστρογόνου διενεργείται στο λιπώδη ιστό μέσω της ανδροστενεδιονικής αρωματάσης, η οποία μετατρέπει την οιστρόνη σε οιστραδιόλη, διαδικασία η οποία αυξάνεται σε παχύσαρκες και υπέρβαρες ασθενείς. Επίσης, τα χαμηλά επίπεδα των γενετικών ορμονών όπως οι δεσμευτικές σφαιρίνες, συνδέονται με την παχυσαρκία και αυξάνουν σε απεριόριστο βαθμό τη βιοδιαθεσιμότητα της οιστραδιόλης, γεγονός το οποίο ευνοεί την εξέλιξη του καρκίνου του μαστού. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί, οι

οποίοι συνδέονται με την αύξηση του βάρους και μπορούν να έχουν επιπτώσεις στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων του μαστού, είναι τα αυξημένα επίπεδα ινσουλίνης, κορτιζόλης, λεπτίνης, παραγόντων αύξησης (IGFs) και οι σχετικοί παράγοντες θρεπτικής και ενεργειακής ισορροπίας. Τέλος, η αύξηση της συνθάσης των λιπαρών οξέων, που βρίσκεται σε παχύσαρκα άτομα, έχει συνδεθεί με την υπερέκφραση του ογκογονιδίου HER-2. (Porter et al., 2006; Heber et al., 2006)

2.5. Φυσική δραστηριότητα και καρκίνος του μαστού

Η σωματική δραστηριότητα είναι ένας από τους λίγους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού. Έχει βρεθεί ότι η αύξηση της σωματικής άσκησης μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες που έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ της φυσικής δραστηριότητας και του καρκίνου του μαστού έχουν δείξει μείωση του κινδύνου μεταξύ των γυναικών που είναι περισσότερο δραστήριες σε όλη τη διάρκεια ζωής τους (μέση μείωση του κινδύνου 30-40%). (Kruk, 2007)

Οι Malin et al. (2005) πραγματοποίησαν μια έρευνα ασθενών-μαρτύρων στη Σαγκάη, σε πληθυσμό 1459 ασθενών και 1556 μαρτύρων, η οποία έδειξε ότι η έλλειψη άσκησης, αθλητικής δραστηριότητας, χαμηλής περιστασιακής δραστηριότητας και το υψηλό BMI συσχετίστηκαν ξεχωριστά με την αύξηση εμφάνισης καρκίνου του μαστού (OR=1.49-1.86). Γενικά, γυναίκες με χαμηλότερα επίπεδα άσκησης, φυσικής δραστηριότητας και υψηλότερο BMI ή αυτές με υψηλότερη ενεργειακή πρόσληψη, ήταν σε αυξημένο κίνδυνο σε σχέση με τις γυναίκες που ανέφεραν αυξημένη φυσική δραστηριότητα και είχαν χαμηλότερο BMI ή ανέφεραν λιγότερη ενεργειακή πρόσληψη. (Heber et al., 2006)

Επιπρόσθετα, ελάχιστες μελέτες έχουν εξετάσει τη συσχέτιση μεταξύ καρκίνου του μαστού και εμμηνοπαυσιακής κατάστασης. Στη μελέτη Woman's Health (Lee et al., 2001) αξιολογήθηκε η φυσική δραστηριότητα 39.322 γυναικών ηλικίας 45 χρονών και άνω. Υψηλότερα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας βρέθηκε ότι μειώνουν τον κίνδυνο καρκίνου μαστού μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ακόμα, σε μία Ιαπωνική έρευνα (Hirose et al., 2003), παρατηρήθηκε ο ισχυρός προστατευτικός ρόλος της φυσικής δραστηριότητας σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με BMI=25. Η μείωση κινδύνου παρατηρήθηκε επίσης σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με BMI=22-25. (Heber et al., 2006)

Σε έρευνα ασθενών-μαρτύρων που διεξάχθηκε στην Πολωνία μεταξύ του 1999-2003 εξετάστηκαν όλοι οι τύποι φυσικής δραστηριότητας σε σχέση με την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού σε 250 γυναίκες, καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Ισχυρές μειώσεις κινδύνου βρέθηκαν για τη συνολική φυσική δραστηριότητα όλων των τύπων (OR=0.28, 95% CI: 0.16–0.50, OR=0.43, 95% CI: 0.25–0.75) που αφορούσαν στο υψηλό έναντι του χαμηλότερου επίπεδου δραστηριότητας. Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι η αύξηση των επιπέδων της φυσικής δραστηριότητας μείωσε τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού (P=0.0001 και P=0.004, αντίστοιχα), ενώ για τις παρατηρηθείσες μειώσεις του κινδύνου σημαντικό ρόλο έπαιξε κυρίως το κάπνισμα και ο BMI. (Kruk, 2007)

Στη συγκεκριμένη μελέτη, ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού που συνδέεται με τη φυσική δραστηριότητα όλων των τύπων κατά τη διάρκεια της ζωής, βρέθηκε ότι είχε σχέση με την εμμηνόπαυσιακή θέση, η οποία ασκεί σημαντική επιρροή στη νόσο. Έτσι, ο μέσος όρος ηλικίας στην οποία διαγνώσθηκε ο καρκίνος του μαστού ήταν τα 53,6 έτη, ο οποίος ήταν υψηλότερος από τη μέση ηλικία της εμμηνόπαυσης (49,81 ± 4,96 έτη). Στις μετεμμηνόπαυσιακές γυναίκες παρατηρήθηκε μια σημαντική μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού, η οποία ήταν 58%. Ο κίνδυνος ήταν περαιτέρω μειωμένος σε 69% μετά από τη ρύθμιση των υπόλοιπων μεταβλητών, κυρίως του BMI και του καπνίσματος. (Kruk, 2007)

2.5.1. Βιολογικός μηχανισμός φυσικής δραστηριότητας

Ο βιολογικός μηχανισμός της φυσικής δραστηριότητας παρέχει μια προστατευτική επίδραση στην ενδογενή παραγωγή στεροειδών γεννητικών ορμονών, στην αποθήκευση του λιπώδους ιστού, στα επίπεδα πεπτιδικών ορμονών, των παραγόντων αύξησης, στα ανοσοποιητικά και αντιοξειδωτικά συστήματα. Η πιο αξιόπιστη εξήγηση σχετικά με το μηχανισμό που σχετίζεται με τη φυσική δραστηριότητα και το καρκίνο του μαστού είναι ότι η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας προκαλεί μείωση στα επίπεδα των οιστρογόνων, λόγω της μείωσης του σωματικού λίπους. Σε πρόσφατη μελέτη, ο McTiernan και η ομάδα του παρατήρησαν μια σημαντική μείωση στα οιστρογόνα του ορού των μετεμμηνόπαυσιακών γυναικών, οι οποίες για 12 μήνες ακολούθησαν μια μέτριας έντασης άσκηση. Η συγκεκριμένη μελέτη δίνει επαρκή στοιχεία τα οποία αποδεικνύουν την αντίστροφη σχέση μεταξύ της

σωματικής δραστηριότητας και του κινδύνου για καρκίνο του μαστού. (Kruk, 2007; McTiernan et al., 2004)

Δύο από τα αρχικά προϊόντα του μεταβολισμού των οιστρογόνων είναι η 16α-υδροξυοιστρόνη (16HE) και η 2-υδροξυοιστρόνη (2HE). Ο μεταβολίτης της 16HE διατηρεί σχετικά ένα υψηλό επίπεδο οιστρογονικής δραστηριότητας και είναι γενοτοξικός. Αντίθετα, ο μεταβολίτης της 2HE έχει σχετικά χαμηλότερη συγγένεια με τους υποδοχείς οιστρογόνων, και το 2-μεθόξυ-οιστρογόνο έχει αντιαγγειογενή αποτελέσματα. Έρευνες έχουν δείξει ότι η υψηλότερη αναλογία 2HE/16HE συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η αύξηση της φυσικής δραστηριότητας φαίνεται ότι τροποποιεί το μεταβολισμό των οιστρογόνων, έτσι κατά τη διάρκεια έντονης άσκησης αυξάνεται ο σχηματισμός 2HE. (Matthews et al., 2004)

Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι τα υψηλά επίπεδα λίπους στο σώμα συνδέονται με ένα μεταβολικό σχεδιάγραμμα το οποίο μπορεί να οδηγήσει σε χαμηλές αναλογίες 2HE/16HE και κατά συνέπεια να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Οι σχέσεις μεταξύ του μεγέθους σώματος, της σωματικής δραστηριότητας, της εμμηνοπαυσιακής θέσης και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι σύνθετος. Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με υψηλά επίπεδα BMI παρουσιάζουν μειωμένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, αφού διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι τα υψηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας μείωσαν τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, ακόμη και σε υπέρβαρες μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. (Matthews et al., 2004)

Η σχέση της φυσικής δραστηριότητας με το μεταβολισμό των οιστρογόνων εξετάστηκε σε αντιπροσωπευτικό δείγμα 157 ατόμων, που αφορούσαν Βορειοαμερικάνες και Κινέζες γυναίκες. Βρέθηκε ότι σε όλες τις μη δραστήριες γυναίκες οι οποίες είχαν υψηλές τιμές BMI, οι τιμές 2HE/16HE που παρουσίασαν ήταν 1,74 ή και λιγότερο, ενώ μόνο δύο στις εννέα δραστήριες γυναίκες με το ανώτερο BMI είχαν τιμές κάτω από αυτό το επίπεδο. Επίσης, παρατηρήθηκε μια σημαντική αλληλεπίδραση ($P=0,04$) μεταξύ της άσκησης, του BMI και των επιπέδων 2HE/16HE, και αυτή η αλληλεπίδραση παρέμεινε με την αύξηση της ηλικίας και της εμμηνοπαυσιακής θέσης. Πρέπει να επισημάνουμε ότι οι γυναίκες που ακολούθησαν μια τακτική άσκηση και είχαν τιμές BMI πάνω από τη διάμεσο ($\geq 22.5 \text{ kg/m}^2$) παρουσίασαν υψηλότερες αναλογίες 2HE/16HE από τις πιο αδύνατες και λιγότερο δραστήριες. Οι γυναίκες που δεν ακολουθούσαν κανενός είδους άσκηση παρουσίασαν

χαμηλότερες αναλογίες 2HE/16HE από τις δραστήριες και αυξημένου βάρους. (Matthews et al., 2004)

Τα συμπεράσματα αυτά βοηθούν στην καλύτερη κατανόηση της σχέσης μεταξύ της σωματικής δραστηριότητας, του μεγέθους σώματος και του μεταβολισμού των οιστρογόνων. Τελικά, φαίνεται ότι τα μέτρια επίπεδα φυσικής δραστηριότητας, όπως για παράδειγμα 15–30 λεπτά περπάτημα την ημέρα, ενισχύουν το μεταβολισμό των οιστρογόνων, ιδιαίτερα μεταξύ των γυναικών με υψηλότερα επίπεδα BMI, παρέχοντας μια ενδεχόμενη προστατευτική επίδραση όσον αφορά στον καρκίνο του μαστού. (Matthews et al., 2004)

2.6. Κάπνισμα και καρκίνος του μαστού

Πολλές μελέτες αναφέρουν ότι το κάπνισμα έχει καρκινογόνα αποτελέσματα στο μαζικό ιστό. Οι καρκινογόνες ουσίες που βρίσκονται στον καπνό του τσιγάρου μπορεί να περάσουν δια μέσω της φατνιακής μεμβράνης και να μεταφερθούν στο μαζικό ιστό με τις λιποπρωτεΐνες του πλάσματος. Λόγω της συγγένειάς τους με τα λιπίδια, οι καρκινογόνες ουσίες μπορούν να αποθηκευτούν στο λιπώδη ιστό των μαστών και έπειτα να ενεργοποιηθούν από τα επιθηλιακά κύτταρα του μαζικού αδένα. Τα συμπλέγματα DNA-καπνού τσιγάρων εμφανίζονται συνήθως στο μαζικό ιστό γυναικών που καπνίζουν, σε σχέση με αυτές που δεν καπνίζουν. Επιπλέον, το κάπνισμα εμφανίζεται να αυξάνει τη μετάλλαξη του γονιδίου p53 στους όγκους του μαστού. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι έχει αντιοιστρογονικά αποτελέσματα, με αποτέλεσμα την πρόωρη εμφάνιση της εμμηνόπαυσης και μείωση των επιπέδων των οιστρογόνων στα ούρα. Αρκετές μελέτες έχουν προτείνει έναν αυξανόμενο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού μεταξύ των γυναικών που κάπνιζαν για μια μακρά χρονική περίοδο ή είχαν αρχίσει πριν από την πρώτη εγκυμοσύνη τους. (Terry et al., 2006)

Μια μελέτη μαστογραφικής διαλογής (NBSS) για τον καρκίνο του μαστού, που διενεργήθηκε μεταξύ του 1980-1985 σε 89.835 Καναδές γυναίκες ηλικίας 40-59 ετών, έδειξε ότι η συχνότητα του καπνίσματος, η διάρκεια του καπνίσματος και ο αριθμός τσιγάρων συνδέθηκαν θετικά με το κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Πιο συγκεκριμένα, στη μελέτη αυτή βρέθηκε ότι:

1. Οι ενεργές καπνίστριες είχαν μια αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού κατά 18% (HR = 1.18, 95% CI = 1.09, 1.27)

2. Οι γυναίκες που κάπνιζαν για 40 έτη ή περισσότερο παρουσίασαν τον υψηλότερο κίνδυνο (HR = 1.50, 95% CI = 1.19, 1.89).

Επίσης, δε βρέθηκε καμία σαφής σχέση μεταξύ των ετών διακοπής του καπνίσματος και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού (P=0.43), αν και γυναίκες που είχαν σταματήσει το κάπνισμα πρόσφατα (μέσα σε 9 έτη) παρουσίασαν μια μείωση του κινδύνου εμφάνισης σε σύγκριση με τις ενεργές καπνίστριες. Βρέθηκε επίσης ότι η έντονη σωματική δραστηριότητα αντιδρά στα δυσμενή αποτελέσματα του καπνίσματος. (Cui et al., 2006)

Σε μια άλλη μελέτη (Ha et al., 2007) εξετάστηκε η επίδραση του καπνίσματος όσον αφορά στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά τη διάρκεια διαφορετικών περιόδων της αναπαραγωγικής ζωής. Πιο συγκεκριμένα, αξιολογήθηκαν 906 περιπτώσεις καρκίνου του μαστού σε μια ομάδα 56.042 Αμερικανών γυναικών κατά το διάστημα 1983-1998. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού ήταν:

1. Στις προηγούμενες και στις ενεργές καπνίστριες 1.17 (CI 95 %: 0.99-1.38)
2. Στις γυναίκες που δεν κάπνισαν ποτέ 1.13 (CI 95%: 0.96-1.32)

Οι γυναίκες που είχαν τεκνοποιήσει παρουσίασαν:

3. Αυξανόμενο κίνδυνο σε σχέση με τα έτη καπνίσματος πριν από τον πρώτο τοκετό (P-trend< 0.0001).
4. Μειωμένο κίνδυνο σε σχέση με τα έτη καπνίσματος μετά από τον πρώτο τοκετό (P-trend=0.14). (Ha et al., 2007)

Η μελέτη αυτή έδειξε ότι οι κίνδυνοι από το κάπνισμα κατά τη διάρκεια διαφορετικών περιόδων της αναπαραγωγικής ζωής ποικίλει σημαντικά, με τον υψηλότερο κίνδυνο να παρουσιάζεται στις γυναίκες που είχαν καπνίσει πριν το πρώτο τοκετό. Επίσης, εξήχθη το συμπέρασμα ότι η επίδραση του καπνίσματος σε νεαρή ηλικία σχετίζεται με το μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού, ίσως απεικονίζοντας μια αντιστρογονική επίδραση του καπνίσματος. Επομένως, είναι φανερό ότι κατά τη διάρκεια της εφηβείας, ο γυναικείος μαστός υποβάλλεται σε ταχύ κυτταρικό πολλαπλασιασμό, οι λοβοί όμως διαφοροποιούνται κατά τη διάρκεια της πρώτης εγκυμοσύνης με αποτέλεσμα να καθίστανται ανθεκτικοί στο νεοπλασματικό μετασχηματισμό. Αυτά τα συμπεράσματα επιβεβαιώνουν, τη σημασία πρόληψης όσον

αφορά στο κάπνισμα των νέων γυναικών, ιδιαίτερα κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας και της εφηβείας. (Ha et al., 2007)

3^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ:

ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗ ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ

3.1. Μεσογειακή Διατροφή

Αναφέροντας τον όρο «Μεσογειακή διατροφή», είναι εύκολο να αντιληφθούμε ότι πρόκειται για έναν όρο γεωγραφικό, ο οποίος στηρίζει το διατροφικό πρότυπο που συναντάμε στις ελαιοπαραγωγικές χώρες της Μεσογείου. Όλες οι συνήθειες γύρω από τη διατροφή διαμορφώθηκαν κυρίως βάση του ήπιου και γενναιόδωρου κλίματος της περιοχής, αλλά και από το γεγονός ότι η λεκάνη της μεσογείου ήταν για αιώνες ένα σταυροδρόμι πολιτισμού και ανθρώπων, με αφορμή παράγοντες που συντέλεσαν στο τελικό μεσογειακό πρότυπο διατροφής όπως η κουλτούρα, η οικονομία, η θρησκεία και φυσικά άλλοι ψυχοκοινωνικοί παράγοντες. (Trichopoulou & Lagiou, 1997; Ψαρουδάκη, 2007)

Η μεσογειακή διατροφή περιγράφηκε και έγινε γνωστή για πρώτη φορά το 1960 στη μελέτη των επτά χωρών. Σε αυτήν τη μελέτη εξετάστηκαν οι διατροφικές συνήθειες και τι επίδραση είχαν αυτές σε πιθανά καρδιαγγειακά επεισόδια ανδρών ηλικίας 40-59 ετών. Το δείγμα προήλθε από επτά χώρες (Φιλανδία, ΗΠΑ, Ολλανδία, Ιταλία, Ιαπωνία, Γιουγκοσλαβία και Ελλάδα). Συνοψίζοντας, από την πρώτη κιόλας δεκαπενταετία της έρευνας φάνηκε με διαφορά ότι η Κρήτη είχε τα χαμηλότερα ποσοστά θνησιμότητας τόσο στη στεφανιαία νόσο όσο και στον καρκίνο. (Keys et al., 1986)

Το «μυστικό» αυτό της μακροζωίας των μεσογειακών λαών ήταν η απλή και λιτή διατροφή τους, η οποία βασιζόταν σε φυτικά τρόφιμα, φρούτα, λαχανικά, μη επεξεργασμένα δημητριακά και όσπρια, ελαιόλαδο και κόκκινο κρασί. Ένας επιπλέον παράγοντας που συνέβαλε σημαντικά στην καλή υγεία αυτών των πληθυσμών ήταν και ο τρόπος ζωής τους (εργασία στην ύπαιθρο), που είχε ως αποτέλεσμα να εμφανίζουν μεγαλύτερα ποσοστά καθημερινής σωματικής δραστηριότητας από τους υπόλοιπους πληθυσμούς. (Willett et al., 1995; Nestlé, 1995)

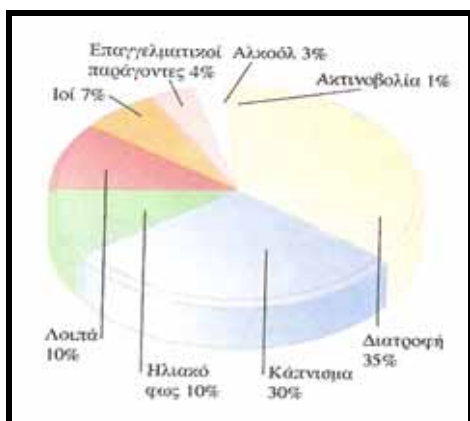
Ως επακόλουθο αυτών των συμπερασμάτων, έγινε προσπάθεια από μία ομάδα στο πανεπιστήμιο του HARVARD, με τη συμβολή πολλών ελλήνων επιστημόνων, να διαμορφωθούν διατροφικές οδηγίες σε επίπεδο τροφίμων, με βάση τις αρχές της παραδοσιακής Μεσογειακής διατροφής. Οι διατροφικές αυτές οδηγίες διαμορφώθηκαν με τη μορφή μιας πυραμίδας. Πρόκειται για την πυραμίδα της Μεσογειακής διατροφής

και σύμφωνα και με πολλές άλλες επιστημονικές μελέτες, έχει δείξει τα πλεονεκτήματά της έναντι άλλων προτύπων διατροφής. (Willett et al., 1995; Nestlé, 1995)

Ένα πρόσφατο σχετικά, παράδειγμα, αφορά τη μελέτη της κυρίας Τριχοπούλου και των συνεργατών της, που έδειξε ότι η κατανάλωση μιας διατροφής που στηρίζεται σε ολικής αλέσεως δημητριακά, όσπρια, ξηρούς καρπούς, λαχανικά, φρούτα, γαλακτοκομικά προϊόντα, τη χρήση του ελαιολάδου όπως και τη μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, όπως η Μεσογειακή διατροφή, συνδέεται με τη μακροζωία και τους μειωμένους αριθμούς θανάτων από την ασθένεια των καρδιοαγγειακών και του καρκίνου. (Trichoroulou et al, 2003)

Έχει προταθεί ότι το 35% των θανάτων από καρκίνο μπορεί να έχει άμεση σχέση με τη διατροφή, γεγονός το οποίο έχουν αναφέρει πολλές μελέτες. Για παράδειγμα, το 1977, οι Wynder & Gori, δημοσίευσαν μια μελέτη στην οποία συμπέραναν ότι το 60% των καρκίνων στις γυναίκες και το 40% στους άντρες είχε σχέση με τη διατροφή. Έχει υποστηριχτεί ότι διατροφή πλούσια σε φρούτα, λαχανικά και προϊόντα ολικής αλέσεως μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων μορφών καρκίνου. (Matalas et al., 2001)

Σχήμα 15. Αίτια Καρκίνου

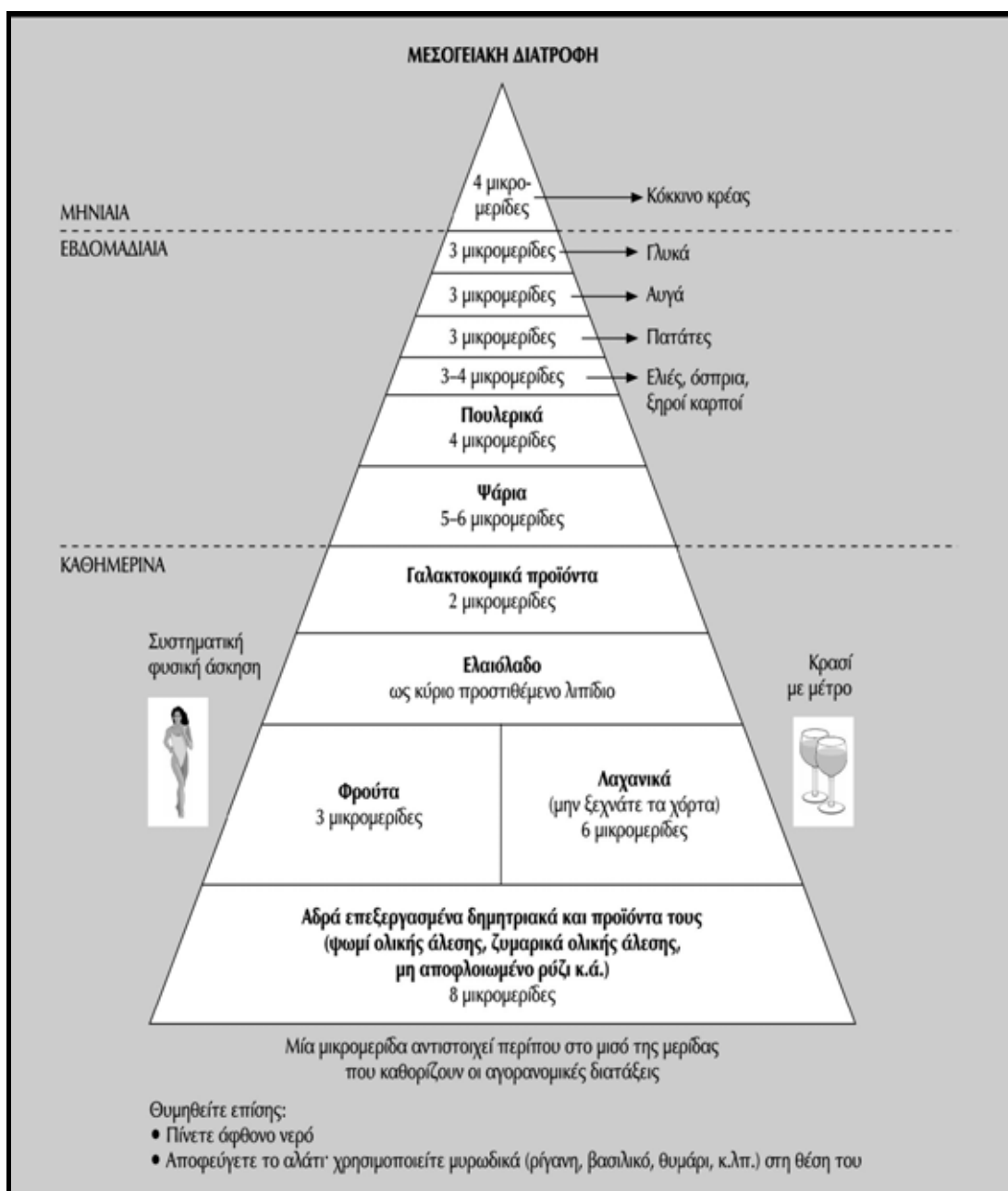


Πηγή: Goldmann et al., 2000

3.1.1. Ανάλυση-Παρουσίαση της Μεσογειακής διατροφής

Η πυραμίδα της Μεσογειακής διατροφής χωρίζεται σε τρία επίπεδα, βασισμένη στη συχνότητα κατανάλωσης των τροφίμων που απεικονίζει (σε μηνιαία, εβδομαδιαία και καθημερινή βάση) (Σχήμα 16).

Σχήμα 16. Πυραμίδα Μεσογειακής Διατροφής



Πηγή: Υπουργείο Υγείας & Πρόνοιας, 1999

Στη βάση της πυραμίδας εμφανίζονται τα τρόφιμα που πρέπει να καταναλώνονται καθημερινά και σε σημαντικές ποσότητες, ενώ αντίθετα στην κορυφή της βρίσκονται τρόφιμα που πρέπει καταναλώνονται πιο σπάνια και σε μικρότερες ποσότητες. Η βάση της πυραμίδας λοιπόν, αποτελείται από τροφές όπως είναι τα δημητριακά και τα προϊόντα τους (ολικής αλέσεως ψωμί, ζυμαρικά, ρύζι, κ.α.), τα οποία πρέπει να καταναλώνονται καθημερινά. Συνοπτικά, μας παρέχουν ενέργεια μέσω των υδατανθράκων, είναι από τη φύση τους χαμηλά σε λίπος και τέλος περιέχουν αρκετές φυτικές ίνες. (Willett et al., 1995; Nestlé, 1995)

Η ομάδα των φρούτων και των λαχανικών αποτελεί καλή πηγή αντιοξειδωτικών και άλλων βιταμινών (βιταμίνες A, C, βιταμίνες συμπλέγματος B κλπ.), ανόργανων στοιχείων και φυτικών ινών. Η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών δρα προστατευτικά όσον αφορά στον κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακών νοσημάτων και διαφόρων μορφών καρκίνου. Βασικό συστατικό της Μεσογειακής διατροφής είναι το ελαιόλαδο. Πλήθος ερευνών έχουν δείξει ότι το ελαιόλαδο, που είναι πλούσιο σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και σε αντιοξειδωτικές ουσίες, παρέχει προστασία κατά της στεφανιαίας νόσου και μειώνει τα επίπεδα της «κακής» χοληστερόλης (LDL), ενώ παράλληλα αυξάνει τα επίπεδα της «καλής» χοληστερόλης (HDL). Οι επιστημονικές όμως ενδείξεις για τα οφέλη του ελαιολάδου δεν περιορίζονται μόνο στα ανωτέρω, αρκετοί ερευνητές υποστηρίζουν ότι προστατεύει και από κάποιες μορφές καρκίνου. Το ελαιόλαδο, όπως και όλα τα λίπη, μπορεί να οδηγήσουν ευκολότερα, σε σχέση με άλλα τρόφιμα, σε θετικό ισοζύγιο ενέργειας και επομένως να διευκολύνουν την αύξηση του σωματικού βάρους. Σημασία όμως κι εδώ έχει το ισοζύγιο ενέργειας και η αντίστοιχη σωματική δραστηριότητα. (Willett et al., 1995; Nestlé, 1995; Υπουργείο Υγείας & Πρόνοιας, 1999)

Τα γαλακτοκομικά προϊόντα αποτελούν πηγή τόσο ανόργανων στοιχείων και βιταμινών, με πιο γνωστό το ασβέστιο, όσο και πρωτεϊνών υψηλής βιολογικής αξίας. Το ασβέστιο είναι απαραίτητο όχι μόνο για το κτίσιμο γερών οστών κατά τη διάρκεια της ανάπτυξης του σώματος, αλλά και για τη διατήρηση της οστικής μάζας κατά τη διάρκεια της ενήλικης ζωής. Επίσης, μία διατροφή πλούσια σε ασβέστιο μειώνει τον κίνδυνο φθοράς των οστών στις μεγαλύτερες ηλικίες και κυρίως στις γυναίκες κατά τη διάρκεια της εμμηνόπαυσης και μετά από αυτή. Η κατανάλωση χαμηλών σε λιπαρά γαλακτοκομικών προϊόντων μπορεί να έχει πλεονεκτήματα για την υγεία, αφού τα τρόφιμα αυτά περιέχουν μεν τα ευεργετικά συστατικά των γαλακτοκομικών, αλλά παράλληλα έχουν χαμηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λιπαρά. (Willett et al., 1995; Nestlé, 1995; Υπουργείο Υγείας & Πρόνοιας, 1999)

Τα ψάρια, και κυρίως τα λιπαρά, περιέχουν μεγάλες ποσότητες ω_3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, τα οποία θεωρείται ότι μειώνουν σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης στεφανιαίας νόσου. Επιπλέον, περιέχουν πρωτεΐνες υψηλής βιολογικής αξίας και διάφορα ανόργανα στοιχεία. Τα πουλερικά παρέχουν στον οργανισμό πρωτεΐνες υψηλής διατροφικής αξίας και σίδηρο, εύκολα αφομοιώσιμο από τον οργανισμό. Τα αυγά είναι τροφή πλούσια σε πρωτεΐνες υψηλής βιολογικής αξίας,

βιταμίνες και ανόργανα στοιχεία. (Willett et al., 1995; Nestlé, 1995; Υπουργείο Υγείας & Πρόνοιας, 1999)

Τα όσπρια, οι ξηροί καρποί και οι ελιές αποτελούν μαζί μια ομάδα τροφίμων. Τα όσπρια δίνουν ενέργεια, έχουν χαμηλά λιπαρά, πολλές φυτικές ίνες, και είναι πολύ πλούσια σε πρωτεΐνες (χαμηλότερης όμως βιολογικής αξίας από αυτές του κρέατος και των γαλακτοκομικών) και σε σίδηρο (όχι όμως τόσο απορροφήσιμης μορφής όσο του κρέατος). Οι ξηροί καρποί έχουν κατά κανόνα υψηλή περιεκτικότητα σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως και το ελαιόλαδο, και πολλές μελέτες έχουν δείξει ότι μειώνουν τα επίπεδα της χοληστερόλης. Είναι πλούσιοι σε φυτικές ίνες και βιταμίνες (π.χ. E), αλλά πρέπει να αποφεύγεται η κατανάλωσή τους σε μεγάλες ποσότητες, γιατί περιέχουν πολλές θερμίδες. (Willett et al., 1995; Nestlé, 1995; Υπουργείο Υγείας & Πρόνοιας, 1999)

Οι πατάτες παρέχουν ενέργεια και αποτελούν σχετικά καλή πηγή βιταμίνης C. Έχουν όμως υψηλό γλυκαιμικό δείκτη, αφού μετατρέπονται γρήγορα σε γλυκόζη, όπως και το λευκό ψωμί ή τα περισσότερα γλυκά, και έτσι η μεγάλη κατανάλωσή τους έχει συσχετιστεί θετικά με κίνδυνο ανάπτυξης σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2. (Willett et al., 1995; Nestlé, 1995)

Το κόκκινο κρέας περιέχει πρωτεΐνες υψηλής διατροφικής αξίας, σίδηρο, ψευδάργυρο και βιταμίνες. Περιέχει, όμως και κορεσμένα λιπαρά οξέα, τα οποία έχουν δυσμενείς επιδράσεις στην υγεία. Συνεπώς, η συχνότητα κατανάλωσής κρέατος πρέπει να είναι περιορισμένη και συγκεκριμένη, σύμφωνα πάντα με την πυραμίδα της Μεσογειακής διατροφής. (Willett et al., 1995; Nestlé, 1995; Υπουργείο Υγείας & Πρόνοιας, 1999)

Τέλος, η πυραμίδα της Μεσογειακής διατροφής συμπληρώνεται και από δύο μη διαιτητικούς παράγοντες. Η καθημερινή κατανάλωση μικρής ποσότητας κρασιού μαζί με τα γεύματα, έχει βρεθεί ότι επιδρά ευεργετικά στην υγεία. Συγκεκριμένα, η αναλογία που δίνεται είναι 1,5 ποτήρι την ημέρα για τις γυναίκες και 3 ποτήρια για τους άνδρες. Επίσης, η καθημερινή σωματική άσκηση είναι αυτή που συμπληρώνει και τελειοποιεί την πυραμίδα. Τουλάχιστον τριάντα λεπτά την ημέρα ήπιας σωματικής δραστηριότητας, όπως το περπάτημα, ακόμα και ανά διάστημα δέκα λεπτών,

θεωρούνται αναγκαία για τη διατήρηση καλής ευεξίας και πάνω από όλα υγείας. (Willett et al., 1995; Nestlé, 1995; Υπουργείο Υγείας & Πρόνοιας, 1999)

3.2. Φρούτα-λαχανικά και καρκίνος του μαστού

Σύμφωνα με την πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής, η κατανάλωση φρούτων πρέπει να ανέρχεται στις 3 μικρομερίδες ημερησίως, ενώ για τα λαχανικά φτάνει τις 6 μικρομερίδες. (Υπουργείο Υγείας & Πρόνοιας, 1999) Περίπου το 90% από 65 μελέτες που διεξαχθήκαν σε μεσογειακούς πληθυσμούς, έχουν συμπεράνει ότι η κατανάλωση ενός ή περισσότερων φρούτων και λαχανικών παρέχει μια προστατευτική δράση στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν διαπιστώσει τις προστατευτικές ιδιότητες των φρέσκων φρούτων και λαχανικών έναντι διαφόρων τύπων καρκίνου, όπως του ενδομητρίου, του παγκρέατος, του λάρυγγος, του θυρεοειδούς, των ωοθηκών, της ουροδόχου κύστεως και τέλος του καρκίνου του μαστού. (Βαλαβανίδης, 2003; Matalas et al, 2001) Τα τελευταία χρόνια ερευνήθηκαν εκτεταμένα οι παράγοντες που συμβάλλουν στην αντικαρκινική δράση αυτών των τροφίμων. Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα των πειραμάτων έδειξαν ότι τα φρούτα και τα λαχανικά περιέχουν πολυάριθμες μη θρεπτικές ενώσεις οι οποίες προκαλούν διακοπή του κυτταρικού κύκλου, έχουν αντιοξειδωτική δράση, αντιοιστρογονικά αποτελέσματα, επάγουν τη μεταβολική αποτοξίνωση και αυξάνουν την άνοση λειτουργία. Επίσης, δόθηκε ιδιαίτερη έμφαση στην περιεκτικότητά τους σε καρροτεινοειδή, φλαβονοειδή, πολυφαινόλες, φυλλικό οξύ, λυκοπένιο, φυτο-οιστρογόνα, βιταμίνες (ασκορβικό, βιταμίνη E, κλπ.) και ιχνοστοιχεία. (Βαλαβανίδης, 2003; Gaudet et al., 2004)

Σε μελέτες *in vitro* και *in vivo* βρέθηκε ότι οι αντιοξειδωτικές ουσίες των φρούτων και των λαχανικών μείωσαν ή ανέστειλαν την πορεία της καρκινογένεσης. Συγκεκριμένα, οι μηχανισμοί δράσης των αντιοξειδωτικών περιλαμβάνουν τη μείωση των ελευθέρων ριζών, οι οποίες μπορούν να προκαλέσουν βλάβες σε βιομόρια, τη βελτίωση της λειτουργίας αντιοξειδωτικών ενζύμων και τη μείωση του ρυθμού πολλαπλασιασμού κυττάρων που προωθούν την καρκινογένεση. (Βαλαβανίδης, 2003)

Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι υψηλές προσλήψεις από φρούτα και λαχανικά μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. (Heber et al., 2006; Pence & Dunne, 1998) Μια μετανάλυση 15 μελετών ασθενών-μαρτύρων και 10 προοπτικών μελετών (Riboli & Norat, 2003) έδειξε μια σημαντική προστατευτική

δράση των λαχανικών αλλά όχι των φρούτων. (Heber et al, 2006) Επίσης, ένας μεγάλος αριθμός ερευνών σε Μεσογειακές χώρες υποστηρίζουν ότι η πρόσληψη λαχανικών μειώνει τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Δυο μελέτες ασθενών-μαρτύρων (Trichopoulou et al., 1995; Katsouyanni et al., 1986) που έχουν γίνει στην Ελλάδα έδειξαν μια στατιστικά σημαντική μείωση του κινδύνου λόγω συχνής κατανάλωσης λαχανικών. Επιπλέον, βρέθηκε ότι τα ωμά λαχανικά, τα πράσινα λαχανικά, το αγγούρι, το μαρούλι, τα καρότα, οι πατάτες, το σκόρδο και το κρεμμύδι μείωσαν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Όσον αφορά στα φρούτα, πολλές μελέτες έχουν δείξει μια μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού, αλλά αυτό δεν ισχύει σε όλες. (Matalas et al., 2001)

Μια πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων που πραγματοποιήθηκε στη Σαγκάη σε γυναίκες 25-64 ετών εξέτασε τις διατροφικές συνήθειες της τελευταίας πενταετίας και τη σχέση τους με την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού. Η μέση κατανάλωση λαχανικών ανερχόταν στα 235 γρ./ ημέρα και των φρούτων σε 191 γρ./ ημέρα. Η συνολική κατανάλωση φρούτων και λαχανικών δε σχετίστηκε με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ωστόσο η υψηλή κατανάλωση πράσινων σκουρόχρωμων, κίτρινων-πορτοκαλί λαχανικών και κινέζικων λευκών γογγυλιών συνδέθηκε αντιστρόφως με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Όσον αφορά στα φρούτα, η υψηλή κατανάλωσή τους συνδέθηκε αντίστροφα με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, εκτός από το καρπούζι και το μήλο (Πίνακας 6). (Malin et al., 2003)

Πίνακας 6. Φρούτα-λαχανικά και αναλογία πιθανοτήτων για καρκίνο του μαστού

ΛΑΧΑΝΙΚΑ	ORs, CI 95%	p-value
Πράσινα σκουρόχρωμα λαχανικά	0.65 (0.51– 0.83)	≤ 0.001
Κίτρινα-πορτοκαλί λαχανικά	0.79 (0.60 –0.98)	0.02
Κινέζικα λευκά γογγύλια	0.67 (0.53– 0.85)	≤ 0.001
ΦΡΟΥΤΑ	ORs, CI 95%	p-value
Εσπεριδοειδή	0.68 (0.54–0.86)	<0.001
Σταφύλια	0.86 (0.68–1.10)	0.05
Μπανάνες	0.73 (0.58–0.93)	<0.001
Ροδάκινα	0.83 (0.67–1.04)	<0.001
Αχλάδια	0.86 (0.67–1.09)	0.05
Συνολική κατανάλωση φρούτων εκτός από το καρπούζι και το μήλο	0.77 (0.60–0.98)	0.02

Πηγή: Malin et al., 2003

Στη συγκεκριμένη μελέτη παρουσιάστηκε ισχυρότερη προστατευτική συσχέτιση με τα εσπεριδοειδή. Όπως είναι γνωστό, τα συγκεκριμένα φρούτα έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε βιταμίνη C, η οποία μπορεί να προστατεύσει τις κυτταρικές μεμβράνες και το DNA από οξειδωτικές βλάβες. Είναι αξιοσημείωτο ότι στα εσπεριδοειδή έχει προσδιοριστεί πρόσφατα μια ευρεία ποικιλία φλαβονοειδών τα οποία παρέχουν προστατευτική δράση. (Malin et al., 2003)

Πρέπει να σημειωθεί ότι τα τελευταία χρόνια, οι επιστήμονες έχουν επικεντρώσει την προσοχή τους στην ουσία λυκοπένιο, η οποία περιέχεται σε αρκετή ποσότητα στις ντομάτες, στο ντοματοπολτό, στους ξηρούς καρπούς και σε άλλα προϊόντα. Πιο συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι το λυκοπένιο παρεμποδίζει τη μετατροπή των μεταλλαξιογόνων συστατικών των τροφίμων σε ετεροκυκλικές αμίνες, ενώ συγχρόνως παρουσιάζει ισχυρή αντιοξειδωτική δράση. Η πιο σημαντική όμως δράση του λυκοπένιου είναι η μείωση κακοήθων νεοπλασιών σε άτομα που καταναλώνουν καθημερινά φρούτα, λαχανικά και προϊόντα ντομάτας. (Βαλαβανίδης, 2003)

Σε μια πρόσφατη μελέτη ασθενών-μαρτύρων που διενεργήθηκε μεταξύ 1996-1997, μελετήθηκε η σχέση της κατανάλωσης φρούτων, λαχανικών και μικροθρεπτικών συστατικών με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης μελέτης έδειξαν ότι:

1. Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με την υψηλότερη κατανάλωση λαχανικών (>12.5 φλιτζάνια/ εβδομάδα) παρουσίασαν σχετικό κίνδυνο OR 0.63 (CI 95% 0.46-0.86, P <0.01) και φυλλωδών λαχανικών (> 4.5 φλιτζάνια/ εβδομάδα) OR 0.66 (CI 95% 0.50-0.86, P=0.03).
2. Η υψηλή κατανάλωση α-καροτίνης (OR 0,73, P=0.06), β-καροτίνης (OR 0,74, P=0.24), λουτεΐνης (OR 0,77, P=0.20) και λυκοπένιου (OR 0,66, P=0.03) παρουσίασε μια μέτρια αντίστροφη σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.
3. Οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που προσλάμβαναν υψηλές ποσότητες λυκοπένιου παρουσίασαν μείωση εμφάνισης καρκίνου του μαστού κατά 34%.
4. Οι αντίστροφες σχέσεις των φρούτων, των λαχανικών και των μικροθρεπτικών ήταν ισχυρότερες για τους ER+PR+ και για τους ER+PR- όγκους. (Gaudet et al., 2004)

3.2.1. Φυτικές ίνες, αντιοξειδωτικά και καρκίνος του μαστού

Διατροφή υψηλή σε φυτικές ίνες μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο διαφόρων καρκίνων, όπως του παγκρέατος, του παχέως εντέρου αλλά και του μαστού. Πολλές μελέτες που αφορούν Μεσογειακούς πληθυσμούς έχουν εξετάσει το ρόλο των φυτικών ινών στην πρόληψη του καρκίνου. (Matalas et al., 2001; Gray & Buttriss, 1995; Heber et al., 2006) Τις φυτικές ίνες δεν τις συναντούμε μόνο στα φρούτα και στα λαχανικά αλλά και στα δημητριακά, κυρίως αυτών της ολικής αλέσεως, και στα όσπρια. Στη Μεσογειακή Διατροφή τα προϊόντα ολικής αλέσεως βρίσκονται στη βάση της πυραμίδας, δηλώνοντας μια συχνή κατανάλωση που ανέρχεται στις 8 μικρομερίδες ανά ημέρα, ενώ για τα όσπρια συστήνεται η κατανάλωση 3-4 μικρομερίδων ανά εβδομάδα. (Υπουργείο Υγείας & Πρόνοιας, 1999) Τα δημητριακά ολικής αλέσεως περιέχουν πολλά αντιοξειδωτικά, βιταμίνες, ιχνοστοιχεία, μέταλλα, μη-θρεπτικές ουσίες όπως τα φαινολικά οξέα, τις λιγνάνες, τα φυτοοιστρογόνα, και αντιθρεπτικές ουσίες όπως το φυτικό οξύ. (Slavin, 2000)

Μια έρευνα και μια μετανάλυση μελετών ασθενών-μαρτύρων έδειξε ότι η κατανάλωση προϊόντων ολικής αλέσεως μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο πολλών καρκινικών τύπων όπως του παχέως εντέρου, του στομάχου, του πεπτικού συστήματος, του παγκρέατος και πολλών ορμονοεξαρτώμενων νεοπλασιών. Η ιδιότητα αυτή οφείλεται σε ορισμένα πλεονεκτήματά τους, τα οποία περιλαμβάνουν:

- ✓ Τη βελτίωση του γαστρεντερικού περιβάλλοντος και την αποτροπή του πολλαπλασιασμού μη φυσιολογικών κυττάρων.
- ✓ Τη μείωση όγκων οι οποίοι συσχετίζονται με την παρουσία συγκεκριμένων συστατικών, όπως η β-σιτοστερόλη.
- ✓ Την προφύλαξη και την πρόληψη από καρκινικούς παράγοντες εξαιτίας των αντιοξειδωτικών τους συστατικών. (Matalas et al., 2001)

Τα ευεργετικά αποτελέσματα βρέθηκε ότι είχαν σχέση με την υψηλή και χαμηλή κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων, έτσι πολλές μελέτες προσπάθησαν να ταυτίσουν τις πιθανές διαφορές των ολικής αλέσεως και ραφιναρισμένων δημητριακών σε σχέση με τον καρκίνο. Η διαφορά μεταξύ των δυο τύπων δημητριακών εντοπίζεται στην ιδιότητα των ραφιναρισμένων δημητριακών να αποβάλλονται σε πολύ μικρό χρονικό διάστημα από το γαστρεντερικό σωλήνα, σε σχέση με αυτά της ολικής αλέσεως. Επίσης, λόγω του υψηλού γλυκαιμικού δείκτη των ραφιναρισμένων προϊόντων, προκαλείται αύξηση της ινσουλίνης και του παράγοντα IGF-I, οι οποίοι

συμβάλλουν στην ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων σε *in vitro* μελέτες. Σε γενικές γραμμές όμως πρέπει να τονίσουμε ότι τα δημητριακά υπάρχουν ως κύρια πηγή στην Μεσογειακή διατροφή και ένας αριθμός μελετών σε Μεσογειακές χώρες έχουν καθορίσει το σημαντικό ρόλο αυτών στον καρκίνο. (Matalas et al., 2001)

Συνεχίζοντας, δύο Ελληνικές μελέτες (Trichopoulou et al., 1995; Katsouyanni et al., 1986) με κυρίως θέμα τον καρκίνο του μαστού, δεν αναγνώρισαν κανένα σημαντικό παράγοντα σε σχέση με τα δημητριακά. Αντίθετα, σε μία άλλη έρευνα (Chatenoud et al., 1998) διαπιστώθηκε ότι η κατανάλωση δημητριακών ολικής αλέσεως ελάττωσε σημαντικά τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Επιπλέον, τρεις έρευνες (Favero et al., 1997; Braga et al., 1997; Franceschi et al., 1995) που πραγματοποιήθηκαν στην Ιταλία τόνισαν μία αύξηση για εμφάνιση καρκίνου μαστού όταν καταναλωνόταν ψωμί και πιάτα ραφινρισμένων δημητριακών. Η πιθανή εξήγηση για αυτήν την αύξηση κινδύνου στηρίζεται στο γεγονός ότι το ψωμί και τα υπόλοιπα δημητριακά αποτελούνταν από συστατικά πλήρων θερμίδων άρα και ενέργειας (επίσης παράγοντας που είχε αποδειχθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης). (Matalas et al., 2001)

Σε μία μετανάλυση δέκα μελετών ασθενών-μαρτύρων βρέθηκε μία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της εμφάνισης του καρκίνου του μαστού με την αύξηση της πρόσληψης φυτικών ινών κατά 20g./ημέρα (Howe et al., 1990). Επίσης, μια μελέτη που διεξήχθη στον Καναδά σε δείγμα 519 γυναικών, έδειξε μια οριακή σημαντική συσχέτιση όσον αφορά στην κατανάλωση φυτικών ινών (Rohan et al., 1993). Η μελέτη ασθενών-μαρτύρων *Malmo Diet and Cancer* (Mattisson et al., 2004) συμπεριέλαβε περισσότερες από 11.000 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Τα αποτελέσματά της έδειξαν ότι οι γυναίκες που είχαν μια διατροφή υψηλή σε φυτικές ίνες όπως και χαμηλή σε λίπος, παρουσίασαν το χαμηλότερο κίνδυνο. (Heber et al., 2006) Πέντε έρευνες ασθενών-μαρτύρων που διεξάχθηκαν σε περιοχές της Μεσογείου (Ελλάδα, Ιταλία, Γαλλία), προσπάθησαν να συσχετίσουν την κατανάλωση φυτικών ινών με τον καρκίνο του μαστού. Μόνο δύο από αυτές τις μελέτες (La Vecchia et al., 1997; Challier et al., 1998) έδειξαν μια πιθανή προστατευτική δράση, δίνοντας έμφαση στην κυτταρίνη και στις διαλυτές φυτικές ίνες. (Matalas et al., 2001)

Δύο από τις ουσίες που περιλαμβάνονται στα φυτοοιστρογόνα είναι οι ισοφλαβόνες και οι λιγνάνες. Οι τελευταίες έχουν παρόμοια δομή με τις οιστρογονικές ενώσεις, προκαλώντας το ενδιαφέρον των ερευνητών σχετικά με την πιθανή

οιστρογονική τους λειτουργία. Πηγές λιγνάνης είναι τα δημητριακά ολικής αλέσεως, τα ξηρά φύκια, τα όσπρια, τα λαχανικά, τα φρούτα και ο λιναρόσπορος, στον οποίο υπάρχουν σε αρκετά υψηλές συγκεντρώσεις. Έχει αποδειχθεί ότι η λιγνάνη μπορεί να εμποδίσει την εξέλιξη της καρκινογένεσης και την αύξηση των όγκων του μαστού, εμποδίζοντας τη δραστηριότητα της αρωματάσης. Ακόμη, είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι ορισμένοι παράγοντες μπορούν να επηρεάσουν το μεταβολισμό των οιστρογόνων, έτσι η *Indole-3-carbinol*, η οποία βρίσκεται στο μπρόκολο και στα σταυρανόθη, έχει βρεθεί ότι αυξάνει την αναλογία της *2/16a-OHE1*. επίσης, έχει αποδειχθεί ότι η καθημερινή κατανάλωση 10 γραμμαρίων λιναρόσπορου μπορεί να παρέχει κάποια προστασία ενάντι στον καρκίνο του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μέσω της αύξησης της αναλογίας *2/16a-OHE1* στα ούρα, παρέχοντας ένα ορμονικό περιβάλλον το οποίο μπορεί να αποτρέψει την έναρξη του καρκίνου. (Slavin, 2000)

Το σελήνιο είναι ακόμα μια ένωση που βρίσκεται στα δημητριακά ολικής αλέσεως, ενώ αφαιρείται κατά τη διαδικασία του ραφιναρίσματος. Λειτουργεί ως συνένζυμο για την υπεροξειδωση του γλουταθείου (ένζυμο το οποίο προστατεύει τους ιστούς από την οξειδωση) και φαίνεται να έχει κατασταλτική δράση στον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. Ο *Wattenberg* ταξινομεί το σελήνιο ως κατασταλτικό παράγοντα αποτρέποντας τη νεοπλασία στα κύτταρα, τα οποία μπορεί να έχουν εκτεθεί σε μια καρκινογόνο ουσία. (Slavin, 2000)

Η βιταμίνη Ε είναι ένα αντιοξειδωτικό που βρίσκεται και στα δημητριακά ολικής αλέσεως. Αποτελεί ένα ενδοκυτταρικό αντιοξειδωτικό το οποίο προστατεύει τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα που βρίσκονται στις κυτταρικές μεμβράνες από οξειδώσεις. Επίσης, εμποδίζει το σχηματισμό νιτροζαμινών σε χαμηλό pH. Ο *Wattenberg* έχει χαρακτηρίσει τη βιταμίνη Ε ως ανασταλτικό παράγοντα καρκίνου, παρεμποδίζοντας το σχηματισμό καρκινογόνων ουσιών από τις πρόδρομες ενώσεις της. Αποτελέσματα όμως *in vivo* και *in vitro* μελετών έδειξαν αντικρουόμενες απόψεις για την επίδραση της βιταμίνης Ε στην πρόληψη του καρκίνου και ειδικότερα του μαστού. (Slavin, 2000; Matalas et al., 2001)

Αρκετά χρόνια είναι γνωστός ο ρόλος της β-καροτίνης και άλλων καροτονοειδών (α-καροτίνη, λουτεΐνη, ζεαξανθίνη, β-κρυπτοξανθίνη και λυκοπένιο). Τα καροτεινοειδή έχουν μελετηθεί εκτεταμένα καθώς έχει βρεθεί ότι σχετίζονται με τη

μείωση εμφάνισης διαφόρων τύπων καρκίνου. Πολλές κλινικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα καροτεινοειδή μπορούν να συμβάλλουν στη θεραπεία ή και την πρόληψη του καρκίνου. Λειτουργούν ως αντιοξειδωτικά μόρια και αδρανοποιούν τις αντιδράσεις ελευθέρων ριζών στις κυτταρικές μεμβράνες. Επιπλέον, μπορούν να αποτρέψουν την καρκινογένεση μέσω άλλων μηχανισμών. Παραδείγματος χάριν, το λυκοπένιο έχει βρεθεί ότι διαμορφώνει την άνοση λειτουργία και η λουτεΐνη έχει βρεθεί ότι προκαλεί απόπτωση σε καρκινικά κύτταρα. Επίσης, η α-καροτίνη, η β-καροτίνη και η β-κρυπτοξανθίνη μπορούν να μετατραπούν σε βιταμίνη Α στον ανθρώπινο οργανισμό. Πολλές πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι η βιταμίνη Α και τα παράγωγά της (ρετινοειδή) διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση, αύξηση, διαφοροποίηση, και απόπτωση των φυσιολογικών και κακοήθων κυττάρων. Σε ορισμένες μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι η β-καροτίνη δρα συνεργικά με τη βιταμίνη Ε όσον αφορά στην απομάκρυνση των ελευθέρων ριζών, στην αναστολή υπεροξειδωσής των λιπιδίων και στην προστασία του DNA από οξειδωτικές βλάβες. (Rock, 1997; Cui et al., 2008)

Στη μελέτη WHI που διενεργήθηκε μεταξύ 1993-1998 σε δείγμα 84.805 μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών (50-79 ετών) εξετάστηκε η σχέση της διαιτητικής πρόσληψης καροτεινοειδών, βιταμίνης Α και C με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού, λαμβάνοντας υπόψη τους ER+ και PR+ υποδοχείς. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι:

1. Για την υψηλότερη πρόσληψη α-καροτίνης ο RR ήταν 0.83 [95% CI 0.70, 0.99; $P=0.019$]
2. Για την υψηλότερη πρόσληψη β-καροτίνης ο RR ήταν 0.78 [95% CI 0.66, 0.94; $P=0.021$]
3. Για την υψηλότερη πρόσληψη λυκοπένιου ο RR ήταν 0.85 [95%CI 0.73, 1.00; $P=0.064$]
4. Η διαιτητική πρόσληψη της λουτεΐνης, β-κρυπτοξανθίνης, ζεαξανθίνης, βιταμίνης C και E δε βρέθηκε να έχει κάποια σχέση (Cui et al., 2008)

Όσον αφορά στο φολικό οξύ, είναι γνωστό ότι συμβάλλει στη σύνθεση, στην επισκευή και στη μεθυλίωση του DNA και η υψηλή του πρόσληψη μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο για διάφορους τύπους καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου και του καρκίνου του μαστού. Μια έρευνα ασθενών-μαρτύρων που πραγματοποιήθηκε στη Σαγκάη μεταξύ 1996-1998 σε γυναίκες ηλικίας 25–64 ετών, αξιολόγησε τη συσχέτιση της διαιτητικής πρόσληψης φολικού οξέος και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Φάνηκε ότι:

1. Η υψηλή διαιτητική πρόσληψη φολικού οξέος συνδέθηκε αντιστρόφως με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού ($P = 0.05$) με OR 0,71 (95% CI 0,56–0,92)
2. Η αντίστροφη σχέση ήταν ισχυρότερη μετά από παρέμβαση για αύξηση της κατανάλωσης φρούτων, λαχανικών και ζωικών τροφίμων (OR 0,62, 95% CI 0,46–0,82 $P=0.01$).
3. Ο συνδυασμός πρόσληψης φολικού οξέος, με μεθιονίνη, βιταμίνη B12 και B6 αύξησε σημαντικά την αντίστροφη αυτή συσχέτιση (OR 0,47, 95% CI 0,25–0,88 $P=0.01$). Ο συνδυασμός αυτός αποδόθηκε στην ικανότητα των βιταμινών αυτών να δρουν ως συνένζυμα και να συμμετέχουν στον μεταβολισμό του φολικού οξέος.

Πρέπει να προσθέσουμε ότι οι γυναίκες που συμμετείχαν στην έρευνα δεν κατανάλωσαν σε τακτά χρονικά διαστήματα αλκοόλ και δε χρησιμοποίησαν συμπληρώματα βιταμινών. (Shrubsole et al., 2001)

3.3. Κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων και καρκίνος του μαστού

Κατά τη Μεσογειακή Διατροφή, η σύσταση για τα γαλακτοκομικά προϊόντα χαμηλών λιπαρών ανέρχεται στις 2 μικρομερίδες την ημέρα κατά μέσο όρο, με τη μορφή τυριού, γάλακτος ή γιαουρτιού. (Υπουργείο Υγείας & Πρόνοιας, 1999) Οι απόψεις των μελετών που έχουν διεξαχθεί και αφορούν στον καρκίνο του μαστού και τα γαλακτοκομικά προϊόντα, δίστανται. Όμως, υπάρχουν πολλοί υποτιθέμενοι μηχανισμοί μέσω των οποίων τα γαλακτοκομικά προϊόντα μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, είτε θετικά είτε αρνητικά. Οι σημαντικότερες υποθέσεις που σχετίζονται με την αύξηση του κινδύνου καρκίνου του μαστού αναφέρουν ότι:

1. Η υψηλή κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων συμβάλλει στη συνολική αλλά και υψηλή διαιτητική πρόσληψη λίπους και ιδιαίτερα κορεσμένου, το οποίο έχει συνδεθεί με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού.
2. Τα γαλακτοκομικά προϊόντα μπορούν να περιέχουν μολυσματικούς παράγοντες, όπως τα φυτοφάρμακα.
3. Το γάλα μπορεί να περιέχει παράγοντες αύξησης, όπως ο ινσουλινομορφος αυξητικός παράγοντας I (IGF-I), οι οποίοι έχει αποδειχθεί ότι προάγουν την αύξηση των κυττάρων του καρκίνου του μαστού. (Moorman & Terr, 2004)

Αντίστοιχα, η υπόθεση ότι τα γαλακτοκομικά προϊόντα έχουν προστατευτική δράση έναντι του καρκίνου του μαστού, εστιάζεται κυρίως στις αντικαρκινογόνες ιδιότητες του ασβεστίου, της βιταμίνης D, των πρωτεϊνών του γάλακτος, του βουτυρικού οξέος και του CLA-συζευγμένου λινολεϊκού οξέος. (Moorman & Terr, 2004; Parodi, 2005)

Όσον αφορά στη διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D, έχει βρεθεί σε πολλές ζωικές μελέτες, ότι μπορεί να μειώσει την υπερπλασία στα μαστικά επιθηλιακά κύτταρα. (Parodi, 2005; Pence & Dunne, 1998) Πιο συγκεκριμένα, είναι γνωστό ότι η ενεργός μορφή της βιταμίνης D είναι η D₃ (1α-διυδροξυβιταμίνη D-1,25(OH)D), η οποία έχει επιπτώσεις σε διαδικασίες σχετικές με την αύξηση και την ανάπτυξη των κυττάρων. Στο φυσιολογικό μαζικό ιστό οι συγκεντρώσεις της 1,25(OH)D αυξάνονται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και της γαλακτοπαραγωγής, με αποτέλεσμα τη διαφοροποίηση του μαζικού αδένου. Αντίστοιχα, η βιταμίνη D έχει αντιπολλαπλασιαστικά αποτελέσματα στα καρκινικά κύτταρα του μαστού προκαλώντας τη σύλληψη του κύκλου των κυττάρων (φάση G₀/G₁). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η 1,25(OH)D προκαλεί μορφολογικές και βιοχημικές αλλαγές ενδεικτικές της απόπτωσης, οι οποίες περιλαμβάνουν:

1. Τη συρρίκνωση των κυττάρων
2. Τη συμπύκνωση χρωματίνης
3. Τον τεμαχισμό του DNA (Moorman & Terr, 2004)

Πρέπει όμως να σημειωθεί ότι οι κυτταρικές λειτουργίες της βιταμίνης D συνδέονται με το ασβέστιο. Πιο συγκεκριμένα, το ασβέστιο είναι ο κύριος ρυθμιστής πολλών κυτταρικών λειτουργιών, συμπεριλαμβανομένων του πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης των κυττάρων, ενώ η βιταμίνη D είναι ένας από τους σημαντικότερους ρυθμιστές της απορρόφησης και του μεταβολισμού του. (Moorman & Terr, 2004; Pence & Dunne, 1998)

Έτσι, το ασβέστιο μπορεί να εξουδετερώσει τα λιπαρά και τα μεταλλαξιογόνα χολικά οξέα, τα οποία μέσω του εντέρου εισέρχονται άμεσα στο μαστό, όπου μπορούν να έχουν επιπτώσεις στους ERs υποδοχείς δρώντας κατά τρόπο παρόμοιο με την οιστραδιόλη. (Parodi, 2005) Σε πολλές ζωικές μελέτες έχει βρεθεί πως μια ανεπαρκής διατροφή σε ασβέστιο και βιταμίνη D μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη μαστικής υπερπλασίας. Αντίθετα, η συμπλήρωση της διατροφής με ασβέστιο και βιταμίνη D

μείωσε τον κίνδυνο για όγκους του μαστού σε ζώα και απέτρεψε την ανάπτυξη μαστικών όγκων, παρόλο που αυτά είχαν μια διατροφή πλούσια σε λίπη. (Moorman & Terr, 2004; Pence & Dunne, 1998)

Στην προοπτική μελέτη *Cancer Prevention II* που διενεργήθηκε σε 68.567 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (50-74 ετών) μεταξύ 1993-2001, εξετάστηκε η πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι οι γυναίκες που είχαν υψηλότερη πρόσληψη διαιτητικού ασβεστίου (>1250mg/d) διέτρεξαν χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο για καρκίνο του μαστού από εκείνες που προσλάμβαναν ≤ 500 mg/d [RR, 0.80; CI 95% 0.67-0.95, P=0.02], ενώ η συμπληρωματική χορήγηση ασβεστίου και βιταμίνης D δε συνδέθηκε με τον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Επίσης, η κατανάλωση δύο ή περισσότερων μερίδων/ ημέρα γαλακτοκομικών προϊόντων συνδέθηκε αντιστρόφως με τον σχετικό κίνδυνο [RR, 0.81; CI 95% 0.69-0.95, P=0.002], σε σύγκριση με την κατανάλωση < 0.5 μερίδων/ ημέρα. Είναι σημαντικό να αναφερθεί, ότι οι γυναίκες που είχαν μεγαλύτερη διαιτητική πρόσληψη ασβεστίου και βιταμίνης D, παρουσίασαν 33% χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο μόνο για ER+ όγκους [RR, 0.67; CI 95% 0.51-0.88, P=0.004 & RR, 0.74; CI 95% 0.59-0.93, P=0.006, αντίστοιχα] σε σχέση με τις γυναίκες χαμηλότερης πρόσληψης. Έτσι, η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων ≥ 2 μερίδες/ ημέρα συνδέθηκε με 29% χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο για ER+ όγκους [RR, 0.71; CI 95% 0.56-0.91, P=0.0003]. Τα συμπεράσματα αυτής της μελέτης προτείνουν ότι η κατανάλωση γαλακτοκομικών προϊόντων χαμηλών λιπαρών συνδέεται με μείωση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. (Cullough et al., 2005)

Έχει βρεθεί ότι το CLA-συζευγμένο λινολεϊκό οξύ εμποδίζει την εμφάνιση καρκινικών όγκων σε πειραματόζωα. Οι δράσεις του συγκεκριμένα περιλαμβάνουν:

1. Περιορισμό της ανάπτυξης και συρρίκνωσης του μεγέθους των καρκινικών κυττάρων
2. Θανάτωση των προ-καρκινικών κυττάρων
3. Διέγερση του ανοσοποιητικού συστήματος
4. Μείωση των επιπέδων των τριγλυκεριδίων και της χοληστερόλης
5. Μεταβολή της σύστασης του σώματος
6. Αύξηση ευαισθησίας της ινσουλίνης
7. Ύπαρξη αντιοξειδωτικής δράσης

Πολλές ζωικές μελέτες προτείνουν την προστατευτική δράση του CLA ενάντια στην ανάπτυξη των μαστικών όγκων. Πιο συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι ο σχηματισμός όγκων εμποδίζεται στα ζώα που προσλαμβάνουν CLA, ανεξάρτητα από την ποσότητα ή από τον τύπο λίπους που περιλαμβάνει η διατροφή τους. Οι μηχανισμοί του CLA περιλαμβάνουν τα αποτελέσματα της οξειδωτικής συμπεριφοράς των κυττάρων του καρκίνου του μαστού, του μεταβολισμού του λινελαϊκού οξέος και της απόπτωσης. (Moorman & Terr, 2004)

Πρέπει να σημειωθεί ότι το CLA μπορεί να μειώσει τα επίπεδα του σωματικού λίπους και να αυξήσει τα επίπεδα της σωματικής άλιπης μάζας σύμφωνα με πολλές πειραματικές μελέτες. Η ποσότητα που πρέπει να λαμβάνεται καθημερινά δεν είναι μεγάλη αφού κυμαίνεται στα 3.5 γραμμάρια μέσα από τη δίαιτα, ποσότητα που αντιστοιχεί σε μία φέτα τυρί, ένα γιαούρτι και ένα ποτήρι γάλα. Επίσης, σημαντικό είναι να αναφερθεί ότι το βουτυρικό οξύ είναι ένας ισχυρός αντικαρκινικός παράγοντας, ο οποίος προκαλεί διαφοροποίηση και απόπτωση, ενώ συγχρόνως εμποδίζει τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων. (Moorman & Terr, 2004; Parodi, 2005)

Στοιχεία από ζωικές και in vitro μελέτες σε ανθρώπινα καρκινικά κύτταρα του μαστού προτείνουν ότι οι πρωτεΐνες γάλακτος έχουν αντικαρκινογόνες ιδιότητες. Πιο συγκεκριμένα, η πρωτεΐνη που βρίσκεται στον ορό του γάλακτος είναι πλούσια πηγή κυστεΐνης, απαραίτητη για τη σύνθεση γλουταθείου, το οποίο με τη σειρά του είναι ένα δραστικό κυτταρικό αντιοξειδωτικό και δρα ως παράγοντας αποτοξίνωσης διευκολύνοντας την αποβολή μεταλλαξιόγόνων, καρκινογόνων και ξеноβιοτικών από τον ανθρώπινο οργανισμό. Επιπλέον, τα αποτελέσματα της μελέτης *Nurses' Health* (2003) έδειξαν ότι οι γυναίκες που είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις κυστεΐνης στο πλάσμα παρουσίασαν σημαντικά μειωμένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. (Moorman & Terr, 2004; Parodi, 2005)

3.4. Λίπη-έλαια και καρκίνος του μαστού

Οι απόψεις για τη σχέση μεταξύ του καρκίνου του μαστού και των διαιτητικών λιπών δίστανται και οι μέχρι τώρα μελέτες δεν έχουν εξετάσει αυτήν τη σχέση πλήρως. Επιδημιολογικές έρευνες υποδηλώνουν την ισχυρή συσχέτιση της κατανάλωσης λιπών και της εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Οι T'aioli και συνεργάτες (1981) εξέτασαν τη σχέση των διατροφικών συνηθειών με το συγκεκριμένο καρκίνο, σε πληθυσμό των

Ηνωμένων Πολιτειών και της Ιταλίας. Τα αποτελέσματα της μελέτης έδειξαν ότι στη νότιο Ιταλία η θνησιμότητα ήταν χαμηλότερη (19.1 θανάτους σε 100.000) από τη θνησιμότητα που εμφανίστηκε στις Ηνωμένες Πολιτείες (27.1 θανάτους σε 100.000). Τέλος, στις Η.Π.Α. η κατανάλωση κορεσμένων λιπαρών και λινολεϊκού οξέος ήταν υψηλότερη από την κατανάλωση των μονοακόρεστων λιπαρών, σε σύγκριση με αυτής της Ιταλίας. (Matalas et al., 2001)

Το λίπος είναι ένα μακροθρεπτικό συστατικό και θεωρείται σημαντική πηγή θερμίδων και ενέργειας. Αν και κάποια ποσότητα λίπους στη διατροφή είναι απαραίτητη, σε μεγάλη ποσότητα μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων, παχυσαρκίας, καρκίνου και άλλων ασθενειών. Τα λίπη διαχωρίζονται σε κορεσμένα (SFA), μονοακόρεστα (MUFA) και πολυακόρεστα (PUFA). Οι σημαντικότερες πηγές κορεσμένων λιπών είναι το κρέας, τα πουλερικά, τα γαλακτοκομικά προϊόντα, τα αυγά και μερικά άλλα τρόφιμα όπως η καρύδα, το έλαιο καρύδας και το φοινικέλαιο. Τα MUFA βρίσκονται σε υψηλές συγκεντρώσεις στα φυτικά έλαια και σε ίχνη στο κρέας. Το ελαϊκό οξύ είναι το σημαντικότερο MUFA και αποτελεί βασικό συστατικό του ελαιολάδου. Τα PUFA ταξινομούνται σε δυο κατηγορίες, τα ω_3 και τα ω_6 . (Binukumar & Mathew, 2005; Matalas et al., 2001)

3.4.1. Πολυακόρεστα - Μονοακόρεστα λιπαρά και καρκίνος του μαστού

Τα ω_3 , το δοκοσανεξανεικό οξύ (DHA) και το εικοσιπεντενοϊκό οξύ (EPA), παράγονται ενδογενώς από ένα απαραίτητο λιπαρό οξύ, το α -λινολενικό οξύ (ALA), αλλά σε πολύ μικρό ποσοστό. Τα ω_3 βρίσκονται στο λιναρέλαιο, στο φυτικέλαιο, στα πράσινα φυλλώδη λαχανικά και στους ξηρούς καρπούς, αλλά κυρίως στα ψάρια/ιχθυέλαια. Τα κύρια συστατικά των τεσσάρων πρώτων είναι το ALA, ενώ τα κύρια συστατικά των ιχθυελαιών είναι το EPA και το DHA. Για να αποκτήσουμε το μέγιστο όφελος, πρέπει να συμπεριλάβουμε στη διατροφή μας λιπαρά ψάρια, που έχουν υψηλά επίπεδα από προ-σχηματισμένα DHA και EPA (Πίνακας 7). Είναι γνωστό ότι στη δυτικού τύπου διατροφή η πρόσληψη ω_3 λιπαρών οξέων είναι χαμηλή, ενώ σε χώρες όπως η Ιαπωνία η πρόσληψη είναι 2-40 φορές υψηλότερη λόγω της αυξημένης κατανάλωσης ψαριών. (Simopolous, 1991) Επίσης, στη Μεσογειακή διατροφή συναντάμε αυτήν την κατανάλωση ψαριών σε μεγάλη συχνότητα, η οποία κυμαίνεται στις 5-6 μικρομερίδες την εβδομάδα. (Υπουργείο Υγείας & Πρόνοιας, 1999) Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση της κατανάλωσης ψαριών και κατ' επέκταση των ω_3 λιπαρών οξέων με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, τα αποτελέσματα τους

όμως διέφεραν. Ορισμένες μελέτες δε βρήκαν καμία σχέση, άλλες διαπίστωσαν έναν μειωμένο κίνδυνο με τη υψηλή κατανάλωση ψαριών ή ω-3 λιπαρών οξέων και τέλος, κάποιες από αυτές παρουσίασαν μια αντίστροφη σχέση που καθορίζονταν μόνο από την εμμηνοπαυσιακή θέση και τη θέση του υποδοχέα οιστρογόνου. (Terry et al., 2003)

Πίνακας 7. Περιεκτικότητα ω₃ λιπαρών οξέων ψαριών και θαλασσινών (gr/100gr)

Σολομός Ατλαντικού (ιχθυοτροφείου, μαγειρεμένος, ξηρά θερμότητα)	1,8
Γάυρος (Ευρωπαϊκός, σε κονσέρβα με λάδι, στραγγισμένος)	1,7
Σαρδέλα (Ειρηνικού, σε κονσέρβα με τοματοχυμό, στραγγισμένη, ολόκληρη με οστά)	1,4
Ρέγγα (Ατλαντικού, τουρσί)	1,2
Σκουμπρί (Ατλαντικού, μαγειρεμένο, ξηρά θερμότητα)	1,0
Πέστροφα ιριδίζουσα (ιχθυοτροφείου, μαγειρεμένη, ξηρά θερμότητα)	1,0
Ξιφίας (μαγειρεμένος, ξηρά θερμότητα)	0,7
Τόνος (λευκός, κονσερβοποιημένος με νερό, στραγγισμένος)	0,7
Βακαλάος μελανόχρωμος (Ατλαντικού, μαγειρεμένο, ξηρά θερμότητα)	0,5
Γλώσσα (μαγειρεμένη, ξηρά θερμότητα)	0,4
Ιππόγλωσσα (Ατλαντικού και Ειρηνικού, μαγειρεμένη, ξηρά θερμότητα)	0,4
Βακαλάος μελανόγραμμαμος (μαγειρεμένος, ξηρά θερμότητα)	0,2
Βακαλάος Ατλαντικού (μαγειρεμένος, ξηρά θερμότητα)	0,1
Μύδι Ατλαντικού (μαγειρεμένο, υγρή θερμότητα)	0,7
Στρείδι Ατλαντικού (άγριο, μαγειρεμένο, ξηρά θερμότητα)	0,5
Χτένια (ανάμικτα είδη, μαγειρεμένα, ξηρά θερμότητα)	0,3
Αχιβάδες (ανάμικτα είδη, μαγειρεμένα, υγρή θερμότητα)	0,2
Γαρίδες (ανάμικτα είδη, μαγειρεμένες, υγρή θερμότητα)	0,3

Πηγή: USDA, 1991

Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι οι αντικαρκινικές ιδιότητες των ιχθυελαίων έχουν αποδοθεί στα ω₃ λιπαρά οξέα, το EPA και το DHA. (Wu et al., 2005) Όμως δεν είναι ξεκάθαρο ακόμη, κατά πόσον τα ψάρια από μόνα τους επηρεάζουν τη μείωση του καρκινικού κινδύνου στους ανθρώπους ή εάν η κατανάλωση ψαριών μπορεί να αποτελέσει σημαντική αντικατάσταση για τροφές όπως το κόκκινο κρέας. Για παράδειγμα, μια οικολογική μελέτη που πραγματοποιήθηκε σε 24 Ευρωπαϊκές χώρες (Caygill et al., 1996) συμπέρανε ότι η αύξηση της κατανάλωσης των ιχθυελαίων και η ταυτόχρονη μείωση των ζωικών λιπών ευνόησε τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού. (Matalas et al., 2001)

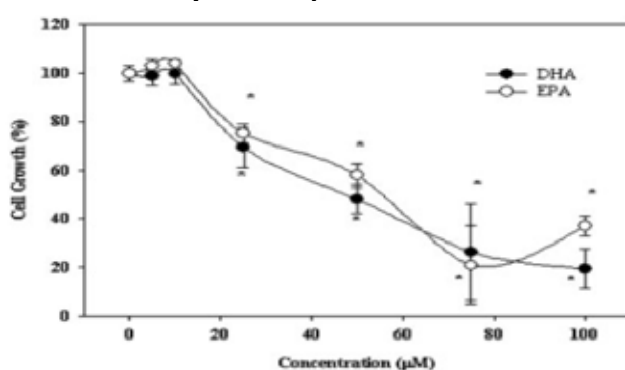
Διάφορες μελέτες έχουν δείξει ότι οι αντικαρκινικές ιδιότητες του DHA δεν οφείλονται άμεσα στην κυτταροτοξικότητα αλλά μάλλον στη δυνατότητα του λιπαρού

οξέος να προκαλεί απόπτωση. Πιο συγκεκριμένα, έχει διαπιστωθεί ότι τα μακράς αλυσίδας ω_3 λιπαρά οξέα αναστέλλουν την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού μέσω ενεργοποίησης του ενζύμου NSMYase (καταλύει την υδρόλυση της σφιγγομυελίνης SM). (Wu et al., 2005)

Αντίθετα, τα ω_6 λιπαρά οξέα σε μεγάλες ποσότητες και με ανεπαρκή λήψη αντιοξειδωτικών βιταμινών, ιδιαίτερα α -τοκοφερόλης, καθίστανται ευάλωτα στις οξειδωτικές διεργασίες από τις ελεύθερες ρίζες οξυγόνου με σχηματισμό υπεροξειδίων. Τα υπεροξείδια αυτά είναι επίσης ελεύθερες ρίζες οξυγόνου με τοξική δράση στον οργανισμό, προκαλούν αλυσιδωτές αντιδράσεις με βάσεις στο DNA και στις κυτταρικές μεμβράνες, με αποτέλεσμα να αρχίζει η καρκινική διεργασία. (Καφάτος, 2004)

Σε μια πρόσφατη μελέτη ερευνήθηκαν τα αποτελέσματα των ω_3 λιπαρών οξέων στα κύτταρα του καρκίνου του μαστού *in vivo* και *in vitro*. Στην *in vivo* μελέτη διαπιστώθηκε ότι η αύξηση της αναλογίας ω_3/ω_6 λιπαρών οξέων στη διατροφή εμπόδισε την ανάπτυξη μεταμοσχευμένων κυττάρων καρκίνου του μαστού στα ποντίκια. Στην *in vitro* μελέτη βρέθηκε ότι τα EPA και DHA λιπαρά οξέα προκάλεσαν παρεμπόδιση της αύξησης των καλλιεργημένων κυττάρων MDA-MB-231 (Σχήμα 17). (Wu et al., 2005)

Σχήμα 17. Επίδραση των ω_3 λιπαρών οξέων, ανάλογα με τη δόση, στην αύξηση των καρκινικών κυττάρων του μαστού



Πηγή: Wu et al., 2005

Η παρεμπόδιση της αύξησης των καρκινικών κυττάρων πιθανόν να οφειλόταν στην επαγωγή της απόπτωσης από τα ω_3 λιπαρά οξέα. Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι τα EPA και DHA σε συγκέντρωση 25 mM προκάλεσαν απόπτωση κατά 70-75%

($P < 0.05$), επιπλέον αυξήθηκε η δραστηριότητα του N-SMYase κατά 30-40% ($P < 0.05$). (Wu et al., 2005)

Σύμφωνα με την Japan Collaborative Cohort (JACC) Study που διενεργήθηκε μεταξύ 1988-1990 σε 26.291 γυναίκες ηλικίας 40-79 ετών, η αυξημένη κατανάλωση ψαριών και κατά συνέπεια η πρόσληψη μακράς αλύσου ω_3 λιπαρών οξέων συνδέθηκε με χαμηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού, ιδιαίτερα στις μετεμηνοπαυσιακές γυναίκες. Πιο συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι οι γυναίκες που κατανάλωναν ψάρια 3-4 φορές την εβδομάδα είχαν σχετικό κίνδυνο 0.81 (95% CI 0.54–1.22), ενώ αυτές που κατανάλωναν καθημερινά είχαν 0.63 (95% CI 0.38–1.03, $P = 0.061$). Επίσης, ο σχετικός κίνδυνος από την πρόσληψη λίπους ψαριών ήταν 0.56 (95% CI 0.33–0.94), ενώ για τα μακράς αλύσου ω_3 λιπαρά οξέα ήταν 0.50 (95% CI 0.30–0.85). (Wakai et al., 2005)

Τέλος, σε μελέτη *in vitro* που πραγματοποιήθηκε σε 2 τύπους καρκινικών κυττάρων του μαστού (MCF-7/6 και MDA-MB-231) το 2005, βρέθηκε ότι οι πρωτεΐνες των ψαριών έχουν αντιπολλαπλασιαστική δραστηριότητα:

1. Συγκεκριμένα πεπτίδια προκάλεσαν απόπτωση και των δυο τύπων καρκινικών κυττάρων του μαστού.
2. Συγκέντρωση των πεπτιδίων 96% επέφερε παρεμπόδιση της αύξησης των MCF-7/6 καρκινικών κυττάρων κατά 24.5, 22.3 και 26.3%.
3. Αντίστοιχα, για τα MDA-MB καρκινικά κύτταρα η παρεμπόδιση της αύξησης ήταν 13.5, 29.8 και 29.2%. (Picot et al., 2006)

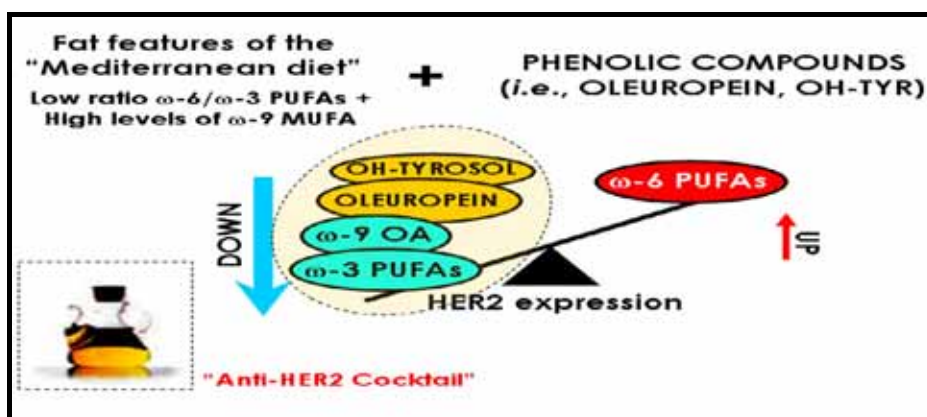
3.4.2. Ελαιόλαδο ως φυσικό "anti-HER2 cocktail"

Από την αρχαιότητα μέχρι και σήμερα, το ελαιόλαδο είναι το κύριο λιπαρό στοιχείο της παραδοσιακής Μεσογειακής διατροφής και συστήνεται η καθημερινή του κατανάλωση στο φαγητό και στις σαλάτες. (Υπουργείο Υγείας & Πρόνοιας, 1999) Ένας αριθμός από μελέτες ασθενών-μαρτύρων στην περιοχή της Μεσογείου ερεύνησαν τη σχέση κατανάλωσης διαφόρων τύπων ελαίων με τον καρκίνο του μαστού και οι περισσότερες από αυτές δεν παρουσίασαν σημαντική σχέση. Μόνο μια έρευνα (Martin-Moreno et al., 1994) στην Ισπανία έδειξε ότι η κατανάλωση ελαιολάδου μειώνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. (Matalas et al., 2001)

Το ελαιόλαδο περιέχει συστατικά που έχουν έντονη αντιοξειδωτική δράση όπως το σκουαλένιο, η β-σιτοστερόλη και η ολευροποιήνη, τα οποία δρουν σε κυτταρικό επίπεδο και απαλλάσσουν τα κύτταρα από τις τοξίνες που σχηματίζονται κατά τη διεργασία του μεταβολισμού. Επίσης, η αντιοξειδωτική του δράση οφείλεται στις φαινόλες (τυροζόλη και υδροξυτυροζόλη), στα φλαβονοειδή, στα μονοακόρεστα και στα πολυακόρεστα οξέα, όπως το ελαϊκό και το λινολεϊκό οξύ. Επιπλέον, φαίνεται ότι το ελαιόλαδο έχει δράση στην ανοσιακή θωράκιση του οργανισμού με την ανάπτυξη της άμυνας και της ανοσίας, παρέχοντας με αυτόν τον τρόπο προστασία από νεοπλασματικά νοσήματα όπως ο καρκίνος του μαστού, του εντέρου και του προστάτη. (Matalas et al., 2001; Παρασκευόπουλος, 2002)

Από την άποψη των προστατευτικών αποτελεσμάτων κατά του καρκίνου του μαστού, το ελαιόλαδο έχει μια πολύ ευνοϊκή σύνθεση λίπους, δηλαδή, μια χαμηλή αναλογία πολυακόρεστων ω_6 / ω_3 και υψηλά επίπεδα μονοακόρεστου ω_9 λιπαρού οξέος. Έχει αποδειχθεί ότι τα ω_3 και τα ω_9 λιπαρά οξέα εμποδίζουν σημαντικά την έκφραση HER2 αλλά και την ογκογόνο δραστηριότητά του στα κύτταρα του καρκίνου του μαστού. Αντιθέτως, το λιπαρό οξύ ω_6 έχει βρεθεί ότι αυξάνει σημαντικά την έκφραση HER2, δεδομένου ότι αυτό παίζει έναν κεντρικό ρόλο στην καρκινογένεση αλλά και τη μετάσταση. Επίσης, φαίνεται ότι τα φαινολικά συστατικά του ελαιολάδου, όπως είναι η ολευροποιήνη και η υδροξυτυροζόλη αποτελούν έναν άλλο μηχανισμό προστασίας έναντι του καρκίνου (Σχήμα 18). (Menendez et al., 2007)

Σχήμα 18. "anti-HER2 cocktail"



Πηγή: Menendez et al., 2007

Μια πιο πρόσφατη έρευνα ασθενών-μαρτύρων η οποία πραγματοποιήθηκε μεταξύ 1999-2001 στα Κανάρια νησιά σε δείγμα 755 γυναικών, προσπάθησε να αξιολογήσει το

ρόλο διαφορετικών τύπων λιπαρών οξέων και της κατανάλωσης ελαιολάδου σχετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Τα αποτελέσματα της συγκεκριμένης έρευνας υποστηρίζουν έναν προστατευτικό ρόλο του ελαιόλαδου. Συγκεκριμένα, βρέθηκε ότι οι γυναίκες με την υψηλότερη κατανάλωση MUFA (≥ 47 g/ ημέρα) είχαν OR 0.52 [CI 95%, P trend 0.02] και για την κατανάλωση ελαιολάδου (≥ 8.8 g/ ημέρα) ο OR ήταν 0.27 [CI 95%, P trend 0.001]. (Garcia-Segovia et al., 2006)

3.4.3. Γλυκά και καρκίνος του μαστού

Στη Μεσογειακή Διατροφή τα περισσότερα γλυκά παρασκευάζονται με ελαιόλαδο, φρούτα, ξηρούς καρπούς και αλεύρι, παρ' όλα αυτά δεν πρέπει να καταναλώνονται καθημερινά και σε εβδομαδιαία βάση δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 3 μικρομερίδες. (Υπουργείο Υγείας & Πρόνοιας, 1999) Λίγες μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση της κατανάλωσης ζάχαρης και γλυκών με τον καρκίνο μαστού. Σε μια έρευνα που πραγματοποιήθηκε μεταξύ 1991-1994 σε 2569 Ιταλίδες γυναίκες βρέθηκε ότι αυτές που κατανάλωναν μεγαλύτερη ποσότητα από κέικ, επιδόρπια και ζάχαρη είχαν υψηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού (Πίνακας 8).

Πίνακας 8. Κατανάλωση γλυκών και αναλογίες πιθανοτήτων για καρκίνο του μαστού

Γλυκά	Ποσότητα	ORs (CI 95%)
Μπισκότα (κομμάτια/εβδομάδα)	<4	1.00
	≥ 4	1.19
Κρουασάν (φορές/εβδομάδα)	<2	0.96
	≥ 2	1.11
Κέικ (φέτες/εβδομάδα)	<1	1.06
	≥ 1	1.16
Παγωτό (φορές/εβδομάδα)	<2	1.13
	≥ 2	1.12
Ζάχαρη (κουτάλια/εβδομάδα)	<25	1.27
	≥ 25	1.23
Μέλι και μαρμελάδα (κουτάλια/εβδομάδα)	<7	1.22
	≥ 7	1.14
Σοκολάτα	<2	1.09
	≥ 2	1.19
Μη αλκοολούχα ποτά (ποτήρια/εβδομάδα)	<3	1.08

Πηγή: Tavani et al., 2006

Πιθανόν η αύξηση αυτή του κινδύνου οφείλεται στην υψηλή περιεκτικότητα των γλυκών σε απλούς υδατάνθρακες, κορεσμένα λίπη και trans-λιπαρά. Επιπλέον, η αυξημένη κατανάλωση γλυκών οδηγεί στη μείωση της κατανάλωσης τροφίμων που έχουν προστατευτική δράση για τον καρκίνο του μαστού όπως είναι τα λαχανικά, οι φυτικές ίνες, το ελαιόλαδο και τα ω_3 λιπαρά οξέα. Τέλος, αναφέρουμε ότι η συχνή κατανάλωση ζάχαρης ή τροφίμων με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη μπορεί να συσχετιστεί με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. (Tavani et al., 2006)

3.4.4. Κρέας - Κορεσμένα Λίπη και καρκίνος του μαστού

Στη Μεσογειακή διατροφή συστήνεται η κατανάλωση κυρίως πουλερικών και λιγότερο κόκκινου κρέατος, πιο συγκεκριμένα η κατανάλωση πουλερικών δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 2 μερίδες την εβδομάδα, ενώ το κόκκινο κρέας τις 4 μικρομερίδες το μήνα. (Υπουργείο Υγείας & Πρόνοιας, 1999) Το κρέας και τα προϊόντα του, ιδιαίτερα το κόκκινο (μοσχάρι, αρνί, κατσίκι, χοιρινό), σε μεγάλες ποσότητες αυξάνουν τον κίνδυνο τόσο για ορισμένες μορφές καρκίνου όσο και για έμφραγμα του μυοκαρδίου, λόγω του μεγάλου ποσοστού κορεσμένου λίπους που περιέχουν (Πίνακας 9). Στις περισσότερες μελέτες ασθενών-μαρτύρων έχει εκτιμηθεί μια θετική σχέση της κατανάλωσης του κρέατος, ιδιαιτέρως του χοιρινού και του επεξεργασμένου, με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Υπάρχουν αρκετοί λόγοι που η υψηλή κατανάλωση κρέατος μπορεί θεωρητικά να συντελεί στον καρκίνο του μαστού. Ένας από αυτούς είναι τα κορεσμένα λιπαρά, τα οποία έχει διαπιστωθεί ότι προάγουν την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων. Μια άλλη εξήγηση είναι ότι παράγονται συγκεκριμένα συστατικά όταν το κρέας ψήνεται (ετεροκυκλικές αμίνες και πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες), τα οποία έχει διαπιστωθεί ότι προάγουν την ανάπτυξη όγκων σε ζωικά μοντέλα και πιθανόν και στους ανθρώπους. (Matalas et al., 2001; Dai et al., 2002)

Πίνακας 9. Περιεκτικότητα κρέατος σε λιπαρά οξέα

	ΑΡΝΙ	ΚΑΤΣΙΚΙ	ΧΟΙΡΙΝΟ
Ολικό λίπος g/100g	20	23	23
Κορεσμένα %	42	50	37
Μονοακόρεστα %	38	34	46
Trans %	7.1	4.5	0.2
ω_3 %	3.2	2.4	1.6
ω_6 %	7.3	7.9	14.5
Χοληστερόλη mg/100g	135	123	100

Πηγή: Πίνακες Συνθέσεως Τροφίμων, 2002

Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε μεταξύ 1996-1998 σε γυναίκες στη Σαγκάη βρέθηκε ότι:

1. Ο κίνδυνος για καρκίνο του μαστού αυξήθηκε με την κατανάλωση κόκκινου κρέατος μεγαλύτερη από 50 gr/ημέρα (OR 1.58, 95% CI 1.22-2.04, P=0.002).
2. Υψηλότερος ήταν ο κίνδυνος στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που τσιγάριζαν το κρέας.
3. Ο κίνδυνος στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες είχε σχέση και με τον BMI
4. Ο κίνδυνος από την κατανάλωση κόκκινου κρέατος στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες μπορούσε να τροποποιηθεί μέσω του BMI και του WHR (Dai et al., 2002)

Στη UK Women's Cohort Study που διενεργήθηκε μεταξύ 1995-1998 σε 35.372 γυναίκες ηλικίας μεταξύ 35-69 ετών εξετάστηκε η αναλογία κινδύνου (HRs) για τον καρκίνο του μαστού. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι:

1. Η υψηλή κατανάλωση κρέατος ήταν συνδεδεμένη με το μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού HR=1.63 (95% CI 1.10–2.30).
2. Για την κατανάλωση 50 gr/ημέρα κόκκινου κρέατος ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1.10 (95% CI 1.01–1.20, P-trend=0.02).
3. Για την κατανάλωση 50 gr/ημέρα επεξεργασμένου κρέατος ο σχετικός κίνδυνος ήταν 1.64 (95% CI 1.09–2.27, P-trend=0.003).
4. Ο κίνδυνος αυξήθηκε κατά 50% για το επεξεργασμένο κρέας, ακόμη και στις γυναίκες που είχαν χαμηλή κατανάλωση κρέατος. (Taylor et al., 2007)

Συνεχίζοντας, τα υψηλά επίπεδα SFA στον περιφερικό ιστό θα μπορούσαν να διαμορφώσουν τη δραστηριότητα των οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της εστεροποίησης της οιστραδιόλης. Οι εστέρες οιστραδιόλης αποθηκεύονται στο λιπώδη ιστό του μαστού, μεταβολίζονται με αργό ρυθμό (λόγω υψηλής ημιζωής) και στη συνέχεια απελευθερώνουν οιστραδιόλη υποκινώντας την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Επίσης, τα SFA μπορούν να επηρεάσουν τη μαστική καρκινογένεση μέσω της αύξησης αντίστασης ινσουλίνης. Πιο συγκεκριμένα, τα επίπεδα ινσουλίνης στον ορό έχουν συνδεθεί με το ποσοστό SFA του ορού, μειώνοντας τη διαπερατότητα των κυτταρικών μεμβρανών και έχοντας ως αποτέλεσμα την παρουσία υπερσουλιαιμίας. Η χρόνια υπερσουλιαιμία έχει συνδεθεί με αύξηση της ελεύθερης IGF-I και μείωση της δεσμευμένης IGF-I πρωτεΐνης, οι οποίες αυξάνουν τον κίνδυνο για καρκίνο του

μαστού. Αυτό το φαινόμενο, σε συνδυασμό με τα υψηλά επίπεδα οιστραδιόλης, μπορεί να προάγει τη μαστική καρκινογένεση. (Saadatian-Elahi et al., 2002)

Στη μελέτη New York University Women's Health εξετάστηκε η σύσταση των φωσφολιπιδίων του ορού σε λιπαρά οξέα, σε δείγμα 197 προ- και μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών. Τα σημαντικότερα λιπαρά οξέα που εξετάστηκαν ήταν το παλμιτικό, το λινελαϊκό, το ελαϊκό, το αραχιδονικό, τα ω_3 και ω_6 . Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι:

1. Τα κορεσμένα λιπαρά οξέα (SFA) συνδέθηκαν θετικά με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού μετά την εμμηνόπαυση, (OR 1.96, 95% CI 0.73–5.25; $P = 0.05$)
2. Το παλμιτικό οξύ (C16:0) συνδέθηκε με αύξηση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (OR 2.57, 95% CI 0.99–6.61)
3. Τα πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (ω_3 και ω_6) παρουσίασαν προστατευτική δράση (OR 0.59, 95% CI 0.31–1.09) (Saadatian-Elahi et al., 2002)

3.4.5. Μέθοδοι μαγειρέματος και καρκίνος του μαστού

Πολλές πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα τρόφιμα που μαγειρεύονται σε υψηλές θερμοκρασίες, ιδιαίτερα το κρέας και τα ψάρια, παράγουν ιδιαίτερα μεταλλαξιογόνες ενώσεις. Κατά συνέπεια, το ψήσιμο στο φούρνο ή στα κάρβουνα, όπως και το τηγάνισμα, οδηγούν σε μια παραγωγή πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων (PAH) και ετεροκυκλικών αμινών (HCAs), ενώσεις οι οποίες θεωρούνται γενοτοξικές. Τα επίπεδα αυτών των ενώσεων ποικίλουν ανάλογα με τη θερμοκρασία, το χρόνο, τη μέθοδο μαγειρέματος, τον τύπο τροφίμων και τον τύπο λίπους που χρησιμοποιείται. Πιο συγκεκριμένα, οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες είναι καρκινογόνες ουσίες που παράγονται κατά την καύση και πυρόλυση φυτικών και ζωικών ιστών των τροφίμων. Οι ετεροκυκλικές αμίνες βρίσκονται στο καμένο τμήμα ψημένων τροφίμων (ιδιαίτερα κρέας από μοσχάρι και ψάρια). Κατά το ψήσιμο, τα συστατικά του κρέατος που μετατρέπονται σε ετεροκυκλικές αμίνες είναι η κρεατίνη, διάφορα αμινοξέα και οι υδαάνθρακες. (Kotsopoulos et al., 2006)

Πρέπει να σημειωθεί ότι η θερμοκρασία σε αυτές τις μεθόδους μαγειρέματος φτάνει τους 240-270°C, με αποτέλεσμα το έλαιο που χρησιμοποιείται να παράγει εκτός από μεταλλαξιογόνες ενώσεις (1,3 βουταδιένιο, βενζόλιο, ακρολεΐνη, φορμαλδεΰδη) και μη πτητικές επικίνδυνες ενώσεις όπως τα υδρουπεροξειδία, τα trans λιπαρά οξέα

και οι αλδεύδες. Τόσο τα υδρουπεροξειδία όσο και οι αλδεύδες είναι ενδογενείς χημικές ουσίες που έχουν μεταλλαξιογόνο και καρκινογόνο δράση. (Dai et al., 2002)

Σε έρευνα που πραγματοποιήθηκε στη Νέα Υόρκη σε 1508 γυναίκες ηλικίας 20-65 ετών βρέθηκε ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που καταναλώναν σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους καπνιστό και ψητό κρέας στη σχάρα είχαν μέτριο αυξανόμενο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού (OR 1.47, 95% CI 1.12-1.92). Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι οι μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που καταναλώναν μικρές ποσότητες φρούτων και λαχανικών παρουσίασαν αύξηση του κινδύνου (OR 1.74, 95% CI 1.20-2.50). (Steck et al., 2007)

Άλλη μια μελέτη που διεξάχθηκε στη Σαγκάη μεταξύ σε 1459 γυναίκες ηλικίας 25-65 ετών ανέφερε ότι η κατανάλωση καλοψημένου ή τηγανισμένου κόκκινου κρέατος συνδέθηκε με υψηλό κίνδυνο για καρκίνο του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ιδιαίτερα σε αυτές που είχαν υψηλό BMI. Πρέπει να σημειωθεί ότι μετά την εμμηνόπαυση ο λιπώδης ιστός είναι η σημαντικότερη περιοχή για τη σύνθεση οιστρογόνων, έτσι οι γυναίκες με υψηλό BMI παρουσιάζουν υψηλά επίπεδα ενδογενών οιστρογόνων. Επίσης, η αύξηση του BMI είναι συνδεδεμένη με παράγοντες σχετικούς με την αντίσταση ινσουλίνης, όπως τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης και το πεπτίδιο c τα οποία, σε συνδυασμό με τη χαμηλή φυσική δραστηριότητα, συνδέονται με ένα αυξανόμενο κίνδυνο για τον καρκίνο του μαστού. Έτσι, τα υψηλά επίπεδα ινσουλίνης και οιστρογόνων διεγείρουν την ανάπτυξη της καρκινογένεσης, της οποίας η έναρξη έχει προέλθει από «τα καλοψημένα και τα τηγανισμένα» κρέατα. (Dai et al., 2002)

Αξιοσημείωτο είναι να αναφέρουμε μια μελέτη, που διενεργήθηκε στις Φιλιππίνες στο διάστημα 1997-2000 σε 294 γυναίκες ηλικίας 25-65 ετών, η οποία εξέτασε τη χρήση του γάλακτος καρύδας στο μαγείρεμα. Πιο συγκεκριμένα, οι γυναίκες που έβραζαν τα τρόφιμα σε γάλα καρύδας είχαν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού (OR 2.21, CI 95% 1.30-3.77). Η αύξηση του κινδύνου ήταν μεγαλύτερη στις γυναίκες που χρησιμοποιούσαν το γάλα καρύδας κατά τη διάρκεια της εφηβικής τους ηλικίας, ιδιαίτερα για την προετοιμασία λαχανικών (OR 2.98, CI 95% 1.59-5.59). Όπως είναι γνωστό, η πρόσληψη κορεσμένου λίπους συνδέεται με σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Οι καρύδες έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε κορεσμένα λίπη και το γάλα καρύδας περιέχει το 24% της

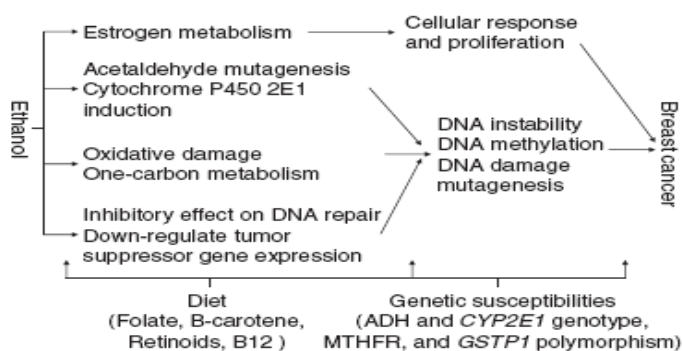
περιεκτικότητας σε λίπος του ελαίου καρύδας. Επιπλέον, η συνολική πρόσληψη ενέργειας μπορεί να διαδραματίσει ισχυρό ρόλο στην αιτιολογία του καρκίνου του μαστού, καθώς πολλές μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει έναν προστατευτικό ρόλο του ενεργειακού περιορισμού. (Kotsopoulos et al., 2006)

3.5. Κατανάλωση αλκοόλ και καρκίνος του μαστού

Το αλκοόλ σύμφωνα με πολλούς ερευνητές συνδυάζεται με τη δημιουργία κακοήθων νόσων, μέσω της δράσης του ως χημικό καρκινογόνο, ως συν-καρκινογόνο, ως εναρκτής ή απλά συνδυαζόμενο με το πραγματικό αίτιο της κακοήθους νόσου. Όσον αφορά στον καρκίνο του μαστού, η κατανάλωση αλκοόλ θεωρείται ένας από τους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου, ο οποίος σχετίζεται με τις διαταραχές του μεταβολισμού των οιστρογόνων και την αύξηση μαστικής πυκνότητας και έχει επιπτώσεις στα επίπεδα των γεννητικών στεροειδών. Άλλοι πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν:

1. Τη μεταλλαξιογένεση από την ακεταλδεΐδη, η οποία είναι ένας μεταβολίτης της αιθανόλης.
2. Την ενίσχυση της ευαισθησίας του μαστικού αδένα στην καρκινογένεση με τη διέγερση του πολλαπλασιασμού των κυττάρων ή με την αλλαγή στη δομική ανάπτυξη του μαστικού αδένα.
3. Τη μεταβολή, όσον αφορά στη διάθεση και στη λειτουργία των ουσιαστικών θρεπτικών ουσιών ή διαιτητικών παραγόντων που έχουν προστατευτική δράση.
4. Την πρόκληση βλάβης του DNA
5. Την πρόκληση οξειδωτικής βλάβης μέσω του μεταβολισμού της αιθανόλης ή του οιστρογόνου (Σχήμα 19). (Tan et al., 2006)

Σχήμα 19. Πιθανοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την κατανάλωση αλκοόλ και τον καρκίνο του μαστού



Πηγή: Tan et al., 2006

Είναι σημαντικό να σημειωθεί ότι ο κίνδυνος για καρκίνο του μαστού αυξάνεται κατά 7%-9% για κάθε 10–12 g αλκοόλ που καταναλώνονται ημερησίως (περίπου 1 ποτό/ ημέρα), ενώ με την κατανάλωση 2–5 ποτών/ ημέρα ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 41%. (Heber et al., 2006) Μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων που πραγματοποιήθηκε στα νοσοκομεία του Montreal μεταξύ 1996-1997, συμπεριέλαβε 556 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (ηλικίας 50–75 ετών), οι οποίες είχαν μια πρόσφατη ιστολογικά επιβεβαιωμένη διάγνωση κακοήθους καρκίνου του μαστού. Σε αυτήν τη μελέτη λήφθηκε λεπτομερές ιστορικό της κατανάλωσης αλκοόλ καθώς και άλλων παραγόντων κινδύνου. Τα αποτελέσματα έδειξαν αύξηση του κινδύνου στις γυναίκες που κατανάλωναν συστηματικά αλκοόλ στο παρελθόν (OR=1.3, 95% CI 0.9–1.8) και στις γυναίκες που ήταν ενεργοί πότες (OR=1.5, 95% CI 1.0–2.2). Επίσης, ο σχετικός κίνδυνος αυξήθηκε με την αυξημένη διάρκεια κατανάλωσης αλκοόλ. (Lenz et al., 2002)

Το 1997, ο Bowlin και η ομάδα του μελέτησαν τη σχέση μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού και της πρόσφατης -χρονικά- κατανάλωσης αλκοόλ, τη διάρκεια κατανάλωσης και την ηλικία στην οποία άρχισε η κατανάλωση. Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι:

- ✓ Ο αριθμός των ποτών που καταναλώθηκαν ανά ημέρα ήταν ο σημαντικότερος παράγοντας κινδύνου.
- ✓ Οι γυναίκες που κατανάλωναν αλκοόλ είχαν αυξημένο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού κατά 40–45% έναντι εκείνων που δεν κατανάλωσαν ποτέ αλκοόλ (OR=1.47, 95% CI 1.17–1.84).
- ✓ Ο αριθμός των ετών κατά τα οποία καταναλώθηκε αλκοόλ επηρέασε τον κίνδυνο για τον καρκίνο του μαστού.
- ✓ Η κατανάλωση του αλκοόλ που ξεκίνησε σε πολύ μικρή ηλικία, δεν εμφανίστηκε να επηρεάζει το μετεμμηνοπαυσιακό ποσοστό καρκίνου του μαστού (Tan et al., 2006)

Η ομάδα *Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer*, το 2001 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι το οινόπνευμα είναι ένας ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου και δεν πρέπει να συγχέεται με άλλους κινδύνους όπως είναι το κάπνισμα (Ellison et al., 2001; Longnecker, 1994) Επιπλέον, σε μια μεταανάλυση 53 μελετών (Hamajima et al., 2002), ο σχετικός κίνδυνος για καρκίνο του μαστού ήταν 1.32 (95% CI 1.19–1.45) για κατανάλωση 35–44 g αλκοόλ/ ημέρα, και παρουσίασε αύξηση στο

1.46 (95% CI 1.33–1.61) με την κατανάλωση >44 g αλκοόλ/ ημέρα, σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν κατανάλωναν αλκοόλ.

Αν και τα ποσοστά κινδύνου ποικίλλουν μεταξύ των μελετών, το βέβαιο είναι ότι ο κίνδυνος που συνδέεται με την κατανάλωση αλκοόλ είναι πράγματι εξαρτώμενος από την ποσότητα. (Tan et al., 2006; Heber et al., 2006)

3.5.1. Διαιτητικοί παράγοντες, αλκοόλ και καρκίνος του μαστού

Η κατανάλωση του αλκοόλ επηρεάζει τη διάθεση και τη λειτουργία σημαντικών θρεπτικών ουσιών ή διαιτητικών παραγόντων που θεωρείται ότι έχουν προστατευτική δράση όσον αφορά στον καρκίνο (φολικό οξύ, β-καροτίνη, ψευδάργυρος, σελήνιο, βιταμίνη B12, B6, D, E, και C). Σχετικά με αυτήν την προστατευτική δράση, είναι γνωστό ότι το ωχρό σωματίο και η α-καροτίνη μπορούν να μειώσουν τη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 1A2, το οποίο είναι ένας ενεργοποιητής των προκαρκινογόνων ουσιών και της β-κρυπτοξανθίνης, που μπορεί να υποκινήσει την έκφραση των γονιδίων p53 και p73. Επίσης, έχει αποδειχθεί ότι τα ρετινοϊδή (βιταμίνη A και τα παράγωγά της) επηρεάζουν την κυτταρική αύξηση, διαφοροποίηση και απόπτωση, ελέγχοντας με αυτόν τον τρόπο την καρκινογένεση. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι το αλκοόλ δρα ως ανασταλτικός παράγοντας οξείδωσης της βιταμίνης A σε ρετινοϊκό οξύ και αλλάζει την ομοιόσταση των ρετινοϊδών με την αύξηση της κινητοποίησης της βιταμίνης A από το ήπαρ στους εξωηπατικούς ιστούς. Κατά συνέπεια, η μακροπρόθεσμη και υπερβολική κατανάλωση αλκοόλ οδηγεί στην εξασθένιση του ρετινοϊκού οξέος. (Tan et al., 2006; Heber et al., 2006)

Όσον αφορά στη βιταμίνη B12 και στο φολικό οξύ, φαίνεται ότι είναι απαραίτητα για τη μεθυλίωση του DNA και τη σύνθεση των νουκλεοτιδίων. (Dumitrescu & Shields, 2005) Επιπλέον, έχει αποδειχθεί ότι η μέτρια κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να μειώσει τη συγκέντρωση της βιταμίνης B12 του ορού στις υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (Laufer et al., 2004) Αντίστοιχα, η ανεπάρκεια φολικού οξέος μειώνει τα επίπεδα της αδενοσυλομεθειονίνης-S (SAM), με αποτέλεσμα την υπομεθυλίωση του DNA και την ενεργοποίηση των πρωτοογκογονιδίων. Επίσης, η αλκοόλη, σε συνδυασμό με τη χαμηλή πρόσληψη φολικού οξέος, μπορεί να αλλάξει το μεταβολισμό του, με αποτέλεσμα να παρουσιαστεί βλάβη στο DNA, η οποία με τη σειρά της μπορεί να οδηγήσει σε αστάθεια του DNA ή σε ακατάλληλη έκφραση γονιδίων. Αντίθετα, η αύξηση πρόσληψης του φολικού οξέος μπορεί να παίζει έναν πολύ σημαντικό ρόλο

όσον αφορά στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού, σε εκείνες τις γυναίκες που καταναλώνουν αλκοόλ. (Zhang, 2004)

3.5.2. Κατανάλωση αλκοόλ και επίπεδα ορμονών

Η επίδραση του αλκοόλ στη θέση ορμονών παρέχει μια εύλογη εξήγηση για την αιτιολογική σχέση μεταξύ του αλκοόλ και της καρκινογένεσης του μαστού. Ο Charlotte και η ομάδα του απέδειξαν ότι τα επίπεδα οιστρογόνων είναι πιο υψηλά στις γυναίκες που καταναλώνουν περισσότερο αλκοόλ. (Charlotte et al, 2005)

Πιο συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι η κατανάλωση αλκοόλ (δόση 0.225 g/kg σωματικού βάρους) αυξάνει τα επίπεδα της οιστραδιόλης στον ορό κατά 27–38% και παρεμποδίζει τις διαβάσεις των οιστρογόνων με πολλούς τρόπους. Έτσι, η κατανάλωση αλκοόλ συνδέεται με:

- ✓ Μειωμένη μεταβλητότητα των εμμηνορροϊκών κύκλων
- ✓ Συχνότερους, μακροχρόνιους κύκλους
- ✓ Αύξηση των οιστρογονικών μεταβολιτών στον ορό και στα ούρα
- ✓ Μείωση των επιπέδων της SHBG (Sex Hormone Binding Globulin) και της ωχρονικής ορμόνης

Επίσης, η αιθανόλη μπορεί να ρυθμίσει την έκφραση του ογκοκατασταλτικού γονιδίου BRCA1, το οποίο είναι ένας ισχυρός ανασταλτικός παράγοντας της δραστηριότητας του υποδοχέα οιστρογόνου άλφα (ER-α) και μπορεί να αυξήσει τη μεταγραφική του δραστηριότητα. (Tan et al., 2006) Πρέπει να σημειωθεί ότι τα οιστρογόνα διαδραματίζουν έναν κρίσιμο ρόλο στον κυψελοειδή πολλαπλασιασμό του φυσιολογικού και νεοπλασματικού επιθηλίου του μαστού. Επιπλέον, τα πιο υψηλά επίπεδα γεννητικών ορμονών (οιστραδιόλη, οιστρόνη, ανδροστενδιόνη, τεστοστερόνη και SHBG) στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. (Dumitrescu & Shields, 2005)

Πρόσφατες μελέτες που πραγματοποίησαν πειράματα *in vivo* και *in vitro* ανέφεραν ότι η αιθανόλη έχει παρόμοια δραστηριότητα με αυτή της οιστραδιόλης, πιο συγκεκριμένα η αιθανόλη:

- ✓ Μειώνει τη δραστηριότητα TGF-β1
- ✓ Υποκινεί τη δραστηριότητα TGF-β3 στον οπίσθιο λοβό του αδένα της υπόφυσης (νευροϋπόφυση).

Ως εκ τούτου, πιθανολογείται ότι η αιθανόλη μπορεί να προάγει τα προλακτινώματα με τον έλεγχο κυτταρορυθμιστικών διαδικασιών στα οξεόφιλα κύτταρα της υποφύσεως, τα οποία εκκρίνουν προλακτίνη, ή/ και με την ενίσχυση της δράσης των οιστρογόνων σε αυτά τα κύτταρα. (Tan et al., 2006)

3.5.3. Κατανάλωση κόκκινου κρασιού και καρκίνος του μαστού

Στη Μεσογειακή Πυραμίδα αναφέρεται ότι η κατανάλωση κόκκινου κρασιού έχει ευεργετικές επιδράσεις στην υγεία, όταν αυτή γίνεται με μέτρο. Η ποσότητα που ορίζεται για την καθημερινή κατανάλωση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 3 ποτήρια (30g αιθυλικής αλκοόλης) για τους άνδρες και το 1.5 ποτήρι (15g αιθυλικής αλκοόλης) για τις γυναίκες. (Υπουργείο Υγείας & Πρόνοιας, 1999) Πολλές επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η κατανάλωση κόκκινου κρασιού έχει ευεργετικές επιπτώσεις στην υγεία του μαστού λόγω της δυνατότητας ορισμένων φυτοχημικών συστατικών να επιδρούν στην οιστρογονική δραστηριότητα. (Maggiolini et al., 2005)

Το κόκκινο κρασί περιέχει μια ευρεία σειρά από πολυφαινόλικά συστατικά που αναστέλλουν την καρκινογένεση και ανακόπτουν την ανάπτυξη όγκων σε ζώα ή σε καλλιέργειες κυττάρων, τροποποιώντας έτσι τη δραστηριότητα ορισμένων ενζύμων ή την έκφραση ειδικών γονιδίων χωρίς παρενέργειες. Οι πολυφαινόλες του κόκκινου κρασιού, που περιέχουν ισχυρές αντιοξειδωτικές ουσίες, όπως τα φλαβονοειδή και τα στιλβένια, έχουν ενταχθεί στη χημειοπροφύλαξη του καρκίνου. Πιο συγκεκριμένα, οι πολυφαινόλες είναι ισχυροί αναστολείς της αρωματάσης, υποδηλώνοντας μια πιθανή θεραπεία του καρκίνου του μαστού, αφού η αρωματάση παίζει σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεσή του (Σχήμα 20). Η υπόθεση ότι το κόκκινο κρασί έχει ισχυρότερη αντικαρκινική δραστηριότητα από το λευκό κρασί επιβεβαιώθηκε από τη διαφορά που έχουν μεταξύ τους, στην αναστολή της δραστηριότητας της αρωματάσης. ([Schlachterman](#) et al., 2008)

Σχήμα 20. Περιφερική και ενδοκυττάρια αναστολή της αρωματάσης



Πηγή: Μαρκόπουλος, 2007

- Η αρωματάση είναι ένα ένζυμο που ανιχνεύεται στην περιφέρεια (ήπαρ, μυϊκός και κυρίως λιπώδης ιστός) και είναι απαραίτητη για την μετατροπή των πρόδρομων επινεφριδικών ουσιών (DHEA, DHEA-S και 4-dione) σε οιστρογόνα. Ανιχνεύεται ακόμα στα κύτταρα του καρκίνου του μαστού.
- Οι αναστολείς της αρωματάσης αναστέλλουν την περιφερειακή παραγωγή οιστρογόνων, αποκλείουν την εξωτερική τροφοδότηση των καρκινικών κυττάρων με οιστρογόνα, αναστέλλουν την ενδοκυττάρια παραγωγή οιστρογόνων και εμποδίζουν το καρκινικό κύτταρο να συντηρηθεί παράγοντας τα δικά του ενδοκυττάρια οιστρογόνα

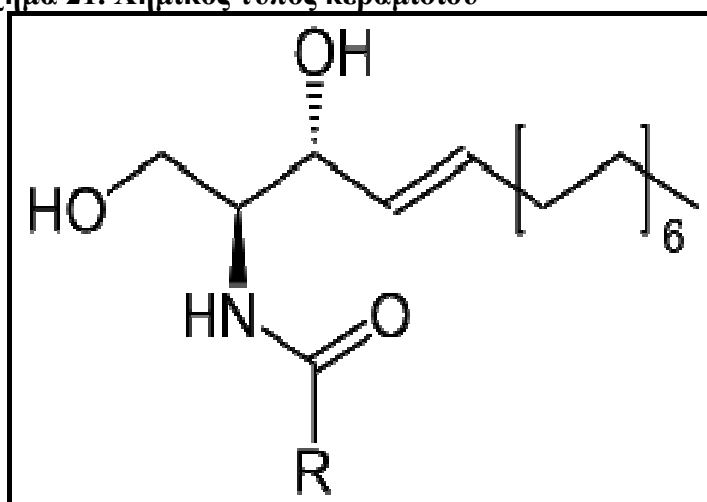
Επιπλέον η ρεσβερατρόλη, η οποία είναι το κύριο συστατικό των πολυφαινολών του κόκκινου κρασιού, έχει μελετηθεί εκτεταμένα για τη χημειοπροφυλακτική δραστηριότητά της υπεισέρχοντας στα πολλαπλά στάδια της καρκινογένεσης. Πιο συγκεκριμένα, μπορεί να επηρεάσει τις διεργασίες των τριών σταδίων της καρκινογένεσης, που περιλαμβάνουν την έναρξη, την προαγωγή και την εξέλιξη του όγκου και να καταστείλει τη νεοαγγειογένεση και τις μεταστάσεις των όγκων. Τα αντικαρκινικά αποτελέσματα της ρεσβερατρόλης φαίνεται να έχουν στενή σχέση με την ικανότητά της να αλληλεπιδρά με πολλαπλούς μοριακούς στόχους που συμμετέχουν στην ανάπτυξη του καρκίνου, ελαχιστοποιώντας την τοξικότητα στους υγιείς ιστούς. Η ρεσβερατρόλη και οι πολυφαινόλες των σταφυλιών είναι και τροποποιητές των εκλεκτικών οιστρογονικών υποδοχέων και σχετίζονται άμεσα με τους γυναικολογικούς καρκίνους, ιδίως του μαστού, των οποίων μπορούν να αναστείλουν την ανάπτυξη, όπως τουλάχιστον έχει αποδειχτεί μέχρι σήμερα σε πειραματόζωα. (Liu et al., 2007)

Στο κόκκινο κρασί, εκτός από τη ρεσβερατρόλη, υπάρχουν και φλαβονόλες σε συγκεντρώσεις 30 φορές υψηλότερες από αυτήν. Οι σημαντικότερες φλαβονόλες του κόκκινου κρασιού είναι η μυρικετίνη και η κερκετίνη (quercetin). Οι πολυφαινόλες του

κόκκινου κρασιού και τα κλάσματά τους καθυστερούν το ξεκίνημα ενός όγκου σε διαγονιδιακά ποντίκια και επιδεικνύουν εκλεκτική κυτταροτοξικότητα κατά των καρκινικών κυττάρων του μαστού MCF-7. (Liu et al., 2007)

Σε μια μελέτη που πραγματοποιήθηκε το 2003 εξετάστηκαν τα αντιπολλαπλασιαστικά και αποπτωτικά αποτελέσματα της ρεσβερατρόλης στα καρκινικά κύτταρα MDA-MB-231 του μαστού τα οποία είναι ανθεκτικά σε διάφορα αντικαρκινικά φάρμακα. Μελετήθηκαν η βιωσιμότητα πολλαπλασιασμού των κυττάρων, ο σχηματισμός αποικιών και η απόπτωση. Η παρεμπόδιση αύξησης των κυττάρων έφτασε το 50% όταν η συγκέντρωση της ρεσβερατρόλης ήταν 16 μM και 100% όταν η συγκέντρωση της έφτανε τα 64 μM . Η εξήγηση που δίνεται είναι ότι η βιολογική επίδραση της ρεσβερατρόλης σχετίζεται με την αύξηση ενδογενούς παραγωγής κεραμιδίου. Θα πρέπει να επισημάνουμε ότι το κεραμίδιο είναι βιοενεργό λιπίδιο το οποίο έχει αντιπολλαπλασιαστική δράση και προκαλεί απόπτωση στα καρκινικά κύτταρα, για αυτό το λόγο ονομάζεται <<κατασταλτικό λιπίδιο όγκων>> (Σχήμα 21).(Scarlatti et al., 2003)

Σχήμα 21. Χημικός τύπος κεραμιδίου



Πηγή: Scarlatti et al., 2003

Τα αποτελέσματα αυτής της μελέτης έδειξαν ότι η ρεσβερατρόλη μπορεί να προκαλέσει τον αποπτωτικό θάνατο των φαρμακοανθεκτικών καρκινικών κυττάρων του μαστού και να αυξήσει την ενδογενή παραγωγή βιολογικά ενεργού κεραμιδίου όταν βρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις. Οι συγκεντρώσεις αυτές είναι δύσκολο να ληφθούν από την κοινή διαίτα, αλλά μια συστηματική κατανάλωση τροφίμων που περιέχουν ρεσβερατρόλη μπορεί να ασκήσει ευεργετική δράση και χημιοπροστατευτικά

αποτελέσματα στις γυναίκες με υψηλό κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. (Scarlati et al., 2003)

Μετά την παραπάνω αναφορά, ευαισθητοποιηθήκαμε και κρίναμε τόσο σκόπιμο όσο και ενδιαφέρον να μελετήσουμε τη Μεσογειακή διατροφή, ως σύνολο και ως τρόπο ζωής, σε σχέση με τον καρκίνο του μαστού. Μέχρι τώρα οι ερευνητές έχουν αναλύσει το ρόλο που διαδραματίζουν μεμονωμένα τρόφιμα στην ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού ή έχουν συσχετίσει απλά τη διατροφή ή/και τη Μεσογειακή διατροφή με τον καρκίνο γενικά. Τα συμπεράσματα που θα διεξαχθούν από τη δική μας μελέτη βασίζονται αποκλειστικά στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού και ίσως μπορούν να χρησιμοποιηθούν σε μελλοντικές διατροφικές εφαρμογές και παρεμβάσεις σε αντίστοιχους πληθυσμούς, ώστε να διαφυλάξουν αυτούς από την τόσο συχνή πλέον νόσο.

4^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ:

ΣΚΟΠΟΣ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΛΟΓΙΑ

4.1. Σκοπός της έρευνας

Στόχος της παρούσας μελέτης ήταν να αξιολογηθεί ο ρόλος της Μεσογειακής διατροφής σε σχέση με το κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, σε ένα πληθυσμό μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών στους νομούς Αττικής, Λαρίσης και Θεσσαλονίκης. Είναι γνωστό ότι ο καρκίνος του μαστού εμφανίζεται σε μεγαλύτερη συχνότητα στη συγκεκριμένη ηλικιακή ομάδα (81% των περιπτώσεων) και έχει σχέση με τις ορμονικές αλλαγές που λαμβάνουν χώρα κατά την εμμηνόπαυση (Cancer Research UK, 2009). Από την άλλη μεριά, η Μεσογειακή διατροφή και τα συστατικά της σύμφωνα με πολλές μελέτες μπορεί να παρέχει μια προστατευτική δράση και να συμβάλλει στην πρόληψη της νόσου του καρκίνου.

4.2. Μεθοδολογία της έρευνας

4.2.1. Δείγμα της έρευνας

Πρόκειται για μια αναδρομική μελέτη ασθενών-μαρτύρων (case-control), στην οποία συμμετείχαν 160 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες ηλικίας 50-70 ετών. Η πρώτη ομάδα του δείγματος περιλάμβανε 80 περιπτώσεις γυναικών, οι οποίες έχουν νοσήσει από καρκίνο του μαστού και η δεύτερη αφορούσε γυναίκες «ελεύθερες νόσου», που ο αριθμός τους έφτανε επίσης στις 80. Η έρευνα πραγματοποιήθηκε κατά το χρονικό διάστημα του έτους 2009 (3-3-09 έως 11-9-09).

Η πλειονότητα των ασθενών αφορούσε γυναίκες οι οποίες είτε νοσηλεύονταν σε κάποιο νοσοκομειακό ίδρυμα, είτε το επισκέπτονταν για προληπτικούς λόγους και στην πορεία διαγιγνώσκονταν καρκίνος στο μαστό, είτε τέλος, παραβρίσκονταν στο χώρο του νοσοκομείου για λόγους ιατρικής αγωγής (π.χ. ακτινοβολίες, χημειοθεραπείες κ.α.). Ένα μικρότερο ποσοστό γυναικών προσεγγίστηκε μέσω αντικαρκινικών συλλόγων ή μέσω γιατρών ειδικευμένων στον καρκίνο του μαστού.

Εκτός από την ηλικία και την εμμηνόπαυσιακή θέση, βασικό κριτήριο για την επιλογή των γυναικών αποτελούσε η ημερομηνία της διάγνωσης νόσου, η οποία δεν έπρεπε να ξεπερνά τα τέσσερα έτη πριν από τη συμμετοχή στην έρευνα. Ο συγκεκριμένος περιορισμός στηρίχτηκε στο γεγονός ότι πολλές γυναίκες μετά τη διάγνωση του καρκίνου μαστού, άλλαζαν τις διατροφικές τους συνήθειες. Έτσι κρίθηκε

ότι το χρονικό διάστημα των τεσσάρων χρόνων ήταν αρκετά μικρό ώστε οι ερωτηθείσες να μπορούν να απαντήσουν σίγουρα στις ερωτήσεις που αφορούσαν στον τρόπο διατροφής τους πριν νοσήσουν.

Αντίθετα, η πλειονότητα του πληθυσμού αναφοράς του δείγματος αποτελούνταν από μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι οποίες, προσεγγίστηκαν μέσω χώρων ΚΑΠΗ και συμμετείχαν εθελοντικά. Οι γυναίκες στην ομάδα αναφοράς είχαν κάνει μαστογραφία τουλάχιστον 1 χρόνο πριν τη συμμετοχή τους και δεν είχε διαγνωστεί καρκίνος.

4.2.2. Συλλογή δεδομένων

4.2.2.1. Ερωτηματολόγιο

Στην παρούσα έρευνα χρησιμοποιήθηκε ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας διαιτητικής πρόσληψης (Panagiotakos et al., 2007), το οποίο εκτίμησε τη διαιτητική πρόσληψη κατά τη μεγαλύτερη περίοδο της ζωής, προεμμηνοπαυσιακά και πριν οι γυναίκες νοσήσουν (για τις ασθενείς), από το οποίο μπορεί να υπολογιστεί ένα σκορ διατροφής, το Mediterranean Diet Score. Πρόκειται για ένα σκορ το οποίο χωρίζεται σε τρία επίπεδα συμμόρφωσης (χαμηλό:0-20, μέτριο:21-35, υψηλό:36-55) και αφορά στο βαθμό της συνολικής κατανάλωσης τροφίμων, που βρίσκονται στη μεσογειακή διατροφή. Το ερωτηματολόγιο αυτό χρησιμοποιήθηκε αρχικά το 2006 (Panagiotakos et al., 2006) και επανεκτιμήθηκε το 2007. (Panagiotakos et al., 2007) Στην παρούσα έρευνα χρησιμοποιήθηκε το ερωτηματολόγιο του 2007 (Παράρτημα 1 & 2).

Στο συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο έχουν επιλεγθεί εννέα κατηγορίες τροφίμων, στις οποίες συμπεριλαμβάνονται τα μη-ραφινάρισμα δημητριακά (ολικής αλέσεως δημητριακά και ζυμαρικά, μαύρο ρύζι, κ.τ.λ.), τα φρούτα, τα λαχανικά, τα όσπρια, οι πατάτες, τα ψάρια, το κρέας και τα προϊόντα κρέατος, τα πουλερικά, τα πλήρη σε λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα (όπως τυρί, γιαούρτι και γάλα), όπως επίσης το ελαιόλαδο και τα αλκοολούχα ποτά. Προσδιορίζει τη συχνότητα κατανάλωσης κάθε ομάδας τροφίμου η οποία ποσοτικά ορίζεται ως μερίδα ανά εβδομάδα, με εξαίρεση τα αλκοολούχα ποτά που η συχνότητα κατανάλωσης τους καθορίζεται ανά ημέρα. Το σκορ για κάθε ομάδα τροφίμων κυμαίνεται από 0 έως 5 ή αντίστροφα, γεγονός το οποίο επηρεάζεται από τη θέση των τροφίμων στη μεσογειακή πυραμίδα. Αναλυτικότερα, για τα τρόφιμα τα οποία η κατανάλωσή τους συστήνεται σε καθημερινή βάση ή περισσότερες από 3 μερίδες την εβδομάδα (μη-ραφινάρισμα δημητριακά, φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ελαιόλαδο, ψάρια και πατάτες), ορίστηκε το σκορ 0 όταν δεν

καταναλώνονται καθόλου και το σκορ 1 έως 5 για τη σπάνια έως την καθημερινή κατανάλωση αντίστοιχα. Αντίθετα, στα τρόφιμα τα οποία η κατανάλωσή τους συστήνεται σπανιότερα ή και μηνιαία (το κρέας και τα προϊόντα κρέατος, τα πουλερικά και τα γαλακτοκομικά προϊόντα πλήρη σε λιπαρά), το σκορ κυμαίνεται σε μια αντίστροφη κλίμακα από το 5 ως το 0. Δηλαδή, το 5 δείχνει ότι υπάρχει σπανιότερη κατανάλωση της συγκεκριμένης ομάδας τροφίμων και το 0 ότι υπάρχει σχεδόν καθημερινή κατανάλωση. Τέλος, το σκορ για το αλκοόλ κυμαίνεται από το 5 για την κατανάλωση <300 ml αλκοόλ ανά ημέρα, το 0 για καμία κατανάλωση ή για την κατανάλωση >700 ml ανά ημέρα και το σκορ από 1 ως 4 για την κατανάλωση 600–700, 500–600, 400–500 και 300–400 ml ανά ημέρα αντίστοιχα (στα 100 ml συμπεριλαμβάνονται 12g συγκέντρωση αιθανόλης). (Panagiotakos et al., 2007) Πρέπει να αναφερθεί ότι αλκοολούχα ποτά σαν το κρασί έχουν τη συγκεκριμένη συγκέντρωση αιθανόλης (12%). Το συνολικό σκορ μπορεί να κυμαίνεται από το 0 έως το 55 και υψηλότερες τιμές του δείχνουν μεγαλύτερη συμμόρφωση στη μεσογειακή διατροφή.

Το συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο επιλέχθηκε διότι έχει ήδη χρησιμοποιηθεί, επομένως παρουσιάζει υψηλή εγκυρότητα, είναι χρονολογικά το πιο πρόσφατο, οπότε δεν ήταν απαραίτητη η δημιουργία ενός νέου ερωτηματολογίου, το οποίο θα έπρεπε να αποδειχτεί ότι ήταν κατάλληλο για την παρούσα έρευνα. Επίσης, είναι αρκετά σύντομο αφού ο χρόνος συμπλήρωσής του κυμαίνεται από 5-10 λεπτά και δείχνει αμέσως μια πρώτη εκτίμηση, υπολογίζοντας το τελικό σκορ με βάση πάντα τη συμμόρφωση στη Μεσογειακή διατροφή. Πριν τη συμπλήρωση του ερωτηματολογίου συχνότητας διαιτητικής πρόσληψης, επεξηγήθηκε η ποσότητα των ομάδων τροφίμων που υπάρχουν σε αυτό, με ένα συμπληρωματικό φυλλάδιο που απεικόνιζε τις «Μερίδες τροφίμων πυραμίδας των ΗΠΑ και σύγκριση αυτών με τα ισοδύναμα τροφίμων» (Μανιός, 2006) (Παράρτημα 5). Επειδή η έρευνα αυτή αφορά στις διατροφικές συνήθειες του παρελθόντος, με την ολοκλήρωση της συμπλήρωσης του ερωτηματολογίου κρίθηκε σκόπιμο να προστεθεί μια ερώτηση που θα τεκμηριώνει ότι ο συγκεκριμένος τρόπος διατροφής που περιέγραφαν οι ερωτηθείσες, χαρακτήριζε τα περισσότερα χρόνια της ζωής τους.

Λόγω του ότι η έρευνα αναφέρεται στη νόσο του καρκίνου του μαστού, θα έπρεπε να διερευνηθούν επιπρόσθετα και άλλοι παράγοντες κινδύνου εκτός της διατροφής. Για τη διαμόρφωση του ατομικού ιστορικού, λήφθηκαν στοιχεία από παρόμοια ερωτηματολόγια που χρησιμοποιούνται σε νοσοκομειακά ιδρύματα

(*Endobiogenic Integrative Medical Center & Cancer Survivorship Care Plan*). Προστέθηκε λοιπόν, ένα «ατομικό ιστορικό», το οποίο απαιτεί περίπου 5 λεπτά για τη συμπλήρωσή του (Παράρτημα 3). Αρχικά, οι ερωτηθείσες απαντούσαν σε ερωτήσεις που αναφέρονταν στα δημογραφικά (ηλικία και επάγγελμα) και σωματομετρικά χαρακτηριστικά (βάρος, ύψος). Ακολουθούσαν ερωτήσεις που αφορούσαν στους παρακάτω παράγοντες κινδύνου:

- Το κάπνισμα, με συγκεκριμένο προσδιορισμό των pack years (Dictionary of Cancer Terms, National Cancer Institute, U.S. National Institutes of Health)
- Την κληρονομικότητα
- Την ηλικία πρώτου τοκετού μετά τα 30 έτη
- Το θηλασμό
- Την ηλικία έναρξης έμμηνου ρύσης
- Την ηλικία λήξης έμμηνου ρύσης
- Τη λήψη ορμονοθεραπείας ή αντισυλληπτικών (λήφθηκε υπόψη πίνακας με φάρμακα που κυκλοφορούν στο εμπόριο, Εθνικό Συνταγολόγιο 2006)
- Τη φυσική δραστηριότητα εκτός εργασίας

Η εκτίμηση της παχυσαρκίας έγινε με τη χρήση του δείκτη μάζας σώματος (kg/m^2). Ο δείκτης μάζας σώματος προέκυψε από το σύνθετο βάρος που είχαν οι γυναίκες τα περισσότερα χρόνια της ζωής τους προεμμηνόπαυσιακά. Όσον αφορά στη φυσική δραστηριότητα, στις περισσότερες μελέτες η αξιολόγηση έγινε με ημερολόγια φυσικής δραστηριότητας (MET). Στην παρούσα έρευνα η χρησιμοποίηση των MET δεν ήταν εφικτή. Έτσι, για να αξιολογηθεί κατά προσέγγιση η φυσική δραστηριότητα των γυναικών, δημιουργήθηκε μια διαβάθμιση που αφορούσε κυρίως τη συχνότητα και την ένταση της άσκησης, ακολουθώντας το πρόγραμμα αυτό για αρκετά χρόνια.

4.2.3. Σχεδιασμός έρευνας

Πριν την αποδοχή συμμετοχής τους στην έρευνα, οι συμμετέχουσες ενημερώθηκαν προφορικά για το σκοπό και τη διαδικασία που θα επακολουθούσε. Επίσης, για καλύτερη ενημέρωση των συμμετεχουσών, τους δόθηκε ένα πληροφοριακό δελτίο, το οποίο εξηγούσε συνοπτικά τις απαραίτητες διαδικασίες για τη διεξαγωγή της μελέτης (Παράρτημα 6). Όλες οι συμμετέχουσες πήραν μέρος στην έρευνα εθελοντικά και υπέγραψαν μια φόρμα συγκατάθεσης πριν τη συμμετοχή τους (Παράρτημα 7).

Το ερωτηματολόγιο συμπληρώθηκε με τη μέθοδο της συνέντευξης από την ίδια την ερευνητική ομάδα, λόγω της εξειδίκευσης που χρειαζόταν, οπότε και δεν απασχολήθηκε το προσωπικό του νοσοκομείου ή των άλλων φορέων. Μετά την επεξήγηση της μελέτης στις συμμετέχουσες και πάντα με τη δική τους πρόθυμη, εθελοντική διάθεση, ξεκινούσε η διαδικασία των ερωτήσεων.

Πρέπει να σημειωθεί, ότι η διαμόρφωση της συμπεριφοράς της ερευνητικής ομάδας απέναντι στις ασθενείς, όσον αφορά στον τρόπο προσέγγισης, αποφεύγοντας στάσεις που θα μπορούσαν να θίξουν, να προσβάλλουν, να πιέσουν ή και να επηρεάσουν συναισθηματικά τις ασθενείς, βασίστηκε στην ενημέρωση δύο βιβλιογραφιών. (Ogden, 2000; Παπαδάτου & Αναγνωστόπουλος, 1999)

4.2.4. Ανάλυση ποσοτικών και ποιοτικών δεδομένων

Για την ανάλυση των ερωτηματολογίων και την εξαγωγή αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πακέτο Statistical Package for the Social Sciences (SPSS for Windows, release 17, 2008, SPSS, Chicago, Illinois). Οι διαφορές σε ποσοτικά χαρακτηριστικά μεταξύ των ασθενών και της ομάδας ελέγχου υπολογίστηκαν με τη χρήση του Mann-Whitney test. Οι διαφορές σε ποιοτικά χαρακτηριστικά μεταξύ των δύο ομάδων υπολογίστηκαν με τη χρήση του Mann-Whitney και του Kruskal-Wallis test. Οι διαφορές θεωρήθηκαν στατιστικά σημαντικές όταν $P < 0.05$.

5^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Στον παρακάτω πίνακα παρουσιάζονται τα ποσοτικά χαρακτηριστικά ανάμεσα στις δυο ομάδες.

Πίνακας 11. Διαφορές σε ποσοτικά χαρακτηριστικά ανάμεσα στις 2 ομάδες

	Ασθενείς (n 80)	Ομάδα ελέγχου (n 80)	P value
Ηλικία	61.8 (6.8)	61.7 (6.2)	0.702*
ΔΜΣ (kg/ m ²)	26.5 (4.9)	24.6 (3.9)	0.006*

Οι τιμές που παρουσιάζονται αποτελούν μέσους όρους (τυπική απόκλιση)

* Η στατιστική σημαντικότητα ελέγχθηκε με τη χρήση του Mann-Whitney test

Οι ασθενείς (n 80) που συμμετείχαν στην έρευνα είχαν μέσο όρο ηλικίας 61.8 έτη και η ομάδα ελέγχου (n 80) είχαν μέσο όρο 61.7. Οι ασθενείς είχαν υψηλότερο ΔΜΣ σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (P value=0.006).

Πίνακας 12. Διαφορές σε ποιοτικά χαρακτηριστικά ανάμεσα στις 2 ομάδες

	Ασθενείς (n 80)	Ομάδα ελέγχου (n 80)	P value
Καπνίστριες	24 (30)	21 (26.3)	0.599 ¹
Pack/ years*	6.4 (15.5)	8.4 (25.6)	0.710 ¹
Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου μαστού	18 (22.5)	13 (16.3)	0.319 ¹
Τεκνοποίηση	69 (86.3)	71 (88.8)	0.634 ¹
1 ^η γέννα σε ηλικία > 30 ετών	13 (16.3)	5 (6.3)	0.338 ²
Θηλασμός παιδιών	43 (53.8)	55 (68.8)	0.076 ²
Λήψη ορμονοθεραπείας	20 (25.0)	11 (13.8)	0.073 ¹
Λήψη αντισυλληπτικών	12 (15.0)	16 (20.0)	0.407 ¹

Οι τιμές που παρουσιάζονται αποτελούν n (%)

* Οι τιμές που παρουσιάζονται αποτελούν μέσους όρους (τυπική απόκλιση)

¹ Η στατιστική σημαντικότητα ελέγχθηκε με τη χρήση του Mann-Whitney test

² Η στατιστική σημαντικότητα ελέγχθηκε με τη χρήση του Kruskal-Wallis test

Σχολιάζοντας τον πίνακα 12 παρατηρήθηκε ότι το 30% των ασθενών ήταν καπνίστριες και είχαν μέσο όρο pack/ years 6.4, ενώ στην ομάδα ελέγχου έφτανε το 26.3% και μέσο όρο pack/ years 8.4. Οι διαφορές αυτές μεταξύ των δυο ομάδων δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ($P>0.05$). Επίσης δε βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάμεσα στις δυο ομάδες όσον αφορά στο οικογενειακό ιστορικό, στην τεκνοποίηση, στην 1^η γέννα σε ηλικία > 30 ετών και στη λήψη αντισυλληπτικών φαρμάκων. Μόνο στο θηλασμό των παιδιών και στη λήψη ορμονοθεραπείας βρέθηκε να υπάρχει μια τάση για σημαντική διαφορά. Συγκεκριμένα, μεγαλύτερο ποσοστό των γυναικών στην ομάδα ελέγχου (68.8%), σε σχέση με την ομάδα ασθενών, θήλασαν τα παιδιά τους ($P=0.076$), ενώ υψηλότερο ποσοστό των ασθενών λάμβαναν ορμονοθεραπεία, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($P=0.073$).

Πίνακας 13. Διαφορές στην ηλικία εμμηναρχής και εμμηνόπαυσης ανάμεσα στις 2 ομάδες

	Ασθενείς (n 80)	Ομάδα ελέγχου (n80)	P value
Ηλικία εμμηναρχής			
<i>Πρώιμη (< 8 ετών)</i>	1 (1.3)	0 (0.0)	0.489*
<i>Φυσιολογική (8- < 11 ετών)</i>	4 (5.0)	5 (6.3)	
<i>Φυσιολογική όψιμη (11-14 ετών)</i>	60 (75.0)	64 (80.0)	
<i>Όψιμη (> 14 ετών)</i>	15 (18.8)	11 (13.8)	
Ηλικία εμμηνόπαυσης			
<i>Πρώιμη (< 45 ετών)</i>	10 (12.5)	16 (20.0)	0.073*
<i>Φυσιολογική (45-55 ετών)</i>	65 (81.3)	63 (78.8)	
<i>Όψιμη (> 55 ετών)</i>	5 (6.3)	1 (1.3)	

Οι τιμές που παρουσιάζονται αποτελούν n (%)

* Η στατιστική σημαντικότητα ελέγχθηκε με τη χρήση του Kruskal-Wallis test

Σύμφωνα με τον πίνακα 13, οι διαφορές στην ηλικία εμμηναρχής (πρώιμη, φυσιολογική, φυσιολογική όψιμη και όψιμη) ανάμεσα στις δυο ομάδες δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ($P \text{ value}=0.489$). Η ηλικία εμμηνόπαυσης στην πλειοψηφία και των δύο ομάδων ήταν φυσιολογική (81.3% ασθενείς και 78.8% ομάδα ελέγχου), υπήρξε όμως μία τάση περισσότερες ασθενείς να εμφανίσουν όψιμη εμμηνόπαυση σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου ($P \text{ value}=0.073$).

Πίνακας 14. Διαφορές στο επάγγελμα με βάση τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας στην εργασία ανάμεσα στις 2 ομάδες

	Ασθενείς (n 80)	Ομάδα ελέγχου (n 80)	P value
Νοικοκυρά	38 (47.5)	44 (55.0)	0.320*
Δημόσιος ή/ και ιδιωτικός υπάλληλος/υπάλληλος γραφείου/δικηγόρος/εκπαιδευτικός	30 (37.5)	26 (32.5)	
Αγρότισσα/ υπάλληλος λαϊκής	6 (7.5)	8 (10.0)	
Νοσηλεύτρια/ γυμνάστρια/ αστυνομικός	6 (7.5)	2 (2.5)	

Οι τιμές που παρουσιάζονται αποτελούν n (%)

* Η στατιστική σημαντικότητα ελέγχθηκε με τη χρήση του Kruskal-Wallis test

Στον παραπάνω πίνακα καταγράφηκαν οι διαφορές στο επάγγελμα των ασθενών και της ομάδας ελέγχου σύμφωνα με τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας. Παρατηρήθηκε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό και στις δυο αυτές ομάδες κυριαρχούσε στο επάγγελμα της νοικοκυράς, ενώ ακολουθούσε η δουλειά γραφείου, οι αγροτικές εργασίες και επαγγέλματα όπως αυτών της γυμνάστριας, νοσηλεύτριας κ.α. Σε όλες τις κατηγορίες που προαναφέρθηκαν δε βρέθηκε καμία στατιστική σημαντικότητα μεταξύ των ομάδων ($P > 0.05$).

Πίνακας 15. Διαφορές στη φυσική δραστηριότητα (εκτός εργασίας) ανάμεσα στις 2 ομάδες

	Ασθενείς (n 80)	Ομάδα ελέγχου (n 80)	P value
Γυμναστήριο καθημερινά	3 (3.8)	9 (11.3)	0.087*
Γυμναστήριο 2-3 φορές/ εβδομάδα	18 (22.5)	20 (25.0)	
Περπάτημα 30 λεπτά/ ημέρα	17 (21.3)	18 (22.5)	
Καθόλου/ σχεδόν καθόλου	42 (52.5)	33 (41.3)	

Οι τιμές που παρουσιάζονται αποτελούν n (%)

* Η στατιστική σημαντικότητα ελέγχθηκε με τη χρήση του Kruskal-Wallis test

Στο πίνακα 15 αν και υπήρξε μια τάση για στατιστική σημαντικότητα (P value=0.087) τελικά φάνηκε ότι και στις δυο ομάδες το μεγαλύτερο ποσοστό (52.5% ασθενείς και 41.3% ομάδα ελέγχου) δεν έκανε καθόλου ή σχεδόν καθόλου οποιαδήποτε φυσική δραστηριότητα εκτός εργασίας. Σημειώνοντας όμως ένα προβάδισμα ποσοστών στην ομάδα ελέγχου έναντι των ασθενών για την κατηγορία <<γυμναστήριο καθημερινά>> (11.3% και 3.8% αντίστοιχα), <<γυμναστήριο 2-3 φορές/ εβδομάδα>> (25.0% και 22.5% αντίστοιχα) και <<περπάτημα 30 λεπτά/ ημέρα>> (22.5% και 21.3% αντίστοιχα).

Γράφημα 1. Διαφορές στο ολικό Μεσογειακό σκορ ανάμεσα στις 2 ομάδες



* Η στατιστική σημαντικότητα ελέγχθηκε με τη χρήση του Mann-Whitney test

Ο μέσος όρος του ολικού Μεσογειακού σκορ όπως φαίνεται στο γράφημα 1 διέφερε με στατιστική σημαντικότητα (P value<0.001) ανάμεσα στις δυο ομάδες που ελέγχθηκαν. Πιο συγκεκριμένα, στην ομάδα των ασθενών ο μέσος όρος του Μεσογειακού σκορ ήταν 20.1 (με τυπική απόκλιση 4.4) ενώ στην ομάδα ελέγχου ήταν 34.9 (με τυπική απόκλιση 6.4).

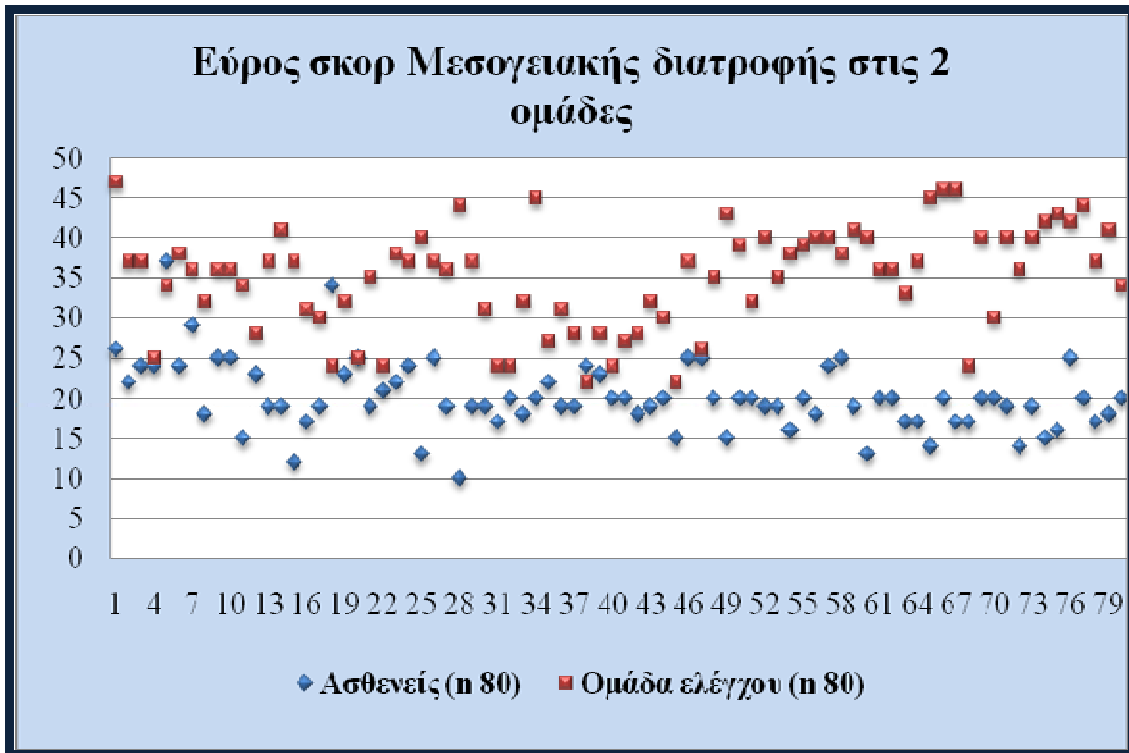
Γράφημα 2. Διαφορές στη συμμόρφωση στη Μεσογειακή διατροφή ανάμεσα στις 2 ομάδες



* Η στατιστική σημαντικότητα ελέγχθηκε με τη χρήση του Kruskal-Wallis test

Στο γράφημα 2 αναλύθηκε η συμμόρφωση στη Μεσογειακή διατροφή των ασθενών (n=80) και της ομάδας ελέγχου (n=80) στις ανάλογες διαβαθμίσεις, οι οποίες περιελάμβαναν τη χαμηλή (σκορ 0-20), τη μέτρια (σκορ 21-35) και την υψηλή συμμόρφωση (σκορ 36-55). Πιο συγκεκριμένα στη πρώτη κατηγορία οι ασθενείς κατέλαβαν το 68.8% (55/80) ενώ η ομάδα ελέγχου το 0.0% (0/80), στη δεύτερη κατηγορία το 30.0% (24/80) και 43.8% (35/80) αντίστοιχα. Τέλος, υψηλή συμμόρφωση είχε το 1.3% (1/80) των ασθενών και το 56.3% (45/80) της ομάδας ελέγχου. Είναι φανερό ότι το μεγαλύτερο ποσοστό των ασθενών παρουσίασε χαμηλή ενώ της ομάδας ελέγχου υψηλή συμμόρφωση και οι διαφορές αυτές ήταν στατιστικά σημαντικές (P value <0.001).

Γράφημα 3. Εύρος σκορ στη συμμόρφωση στη Μεσογειακή διατροφή ανάμεσα στις 2 ομάδες



Στο γράφημα 3 είναι εμφανές ότι το εύρος σκορ της μεσογειακής διατροφής ήταν διαφορετικό στις δυο ομάδες. Στους ασθενείς το χαμηλότερο σκορ ήταν το 10 ενώ το υψηλότερο έφτασε μέχρι και το 39, αντίστοιχα στην ομάδα ελέγχου το σκορ κυμάνθηκε από 22 έως 47.

Γράφημα 4.1. Διαφορές στα σκορ τροφίμων ανάμεσα στις 2 ομάδες



* Η στατιστική σημαντικότητα ελέγχθηκε με τη χρήση του Mann-Whitney test

Στο γράφημα 4.1. παρουσιάζονται οι διαφορές στα σκορ των τροφίμων, ανάμεσα στην ομάδα των ασθενών και στην ομάδα ελέγχου, που η κατανάλωσή τους συστήνεται σε μεγαλύτερη συχνότητα στη Μεσογειακή διατροφή. Ο μέσος όρος του σκορ των δημητριακών ολικής αλέσεως για τους ασθενείς ήταν 0.31 και για την ομάδα ελέγχου 1.50. Για την κατανάλωση πατάτας ο μέσος όρος του σκορ για τους ασθενείς ήταν 1.18 και για την ομάδα ελέγχου 2.15. Όσον αφορά στο μέσο όρο των φρούτων-λαχανικών το σκορ για τους ασθενείς κυμάνθηκε στο 2.14 και στο 1.80 ενώ για την ομάδα ελέγχου στο 3.58 και στο 3.53, αντίστοιχα. Για τα όσπρια ο μέσος όρος του σκορ στους ασθενείς ήταν 2.58 και στην ομάδα ελέγχου ήταν 3.53. Συνεχίζοντας για τους ασθενείς,

ο μέσος όρος του σκορ του ψαριού έφτανε 2.46 και για την ομάδα ελέγχου 3.86, ενώ για το ελαιόλαδο το σκορ των ασθενών ήταν 4.23 και της ομάδας ελέγχου ήταν 4.80. Σε όλες τις παραπάνω κατηγορίες τροφίμων που αναλύθηκαν διαπιστώθηκε ότι η ομάδα ελέγχου καταναλώνει αυτές σε μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με αυτή των ασθενών γυναικών, δείχνοντας έτσι στατιστική σημαντικότητα με P value <0.001.

Γράφημα 4.2. Διαφορές στα σκορ τροφίμων ανάμεσα στις 2 ομάδες



* Η στατιστική σημαντικότητα ελέγχθηκε με τη χρήση του Mann-Whitney test

Στο γράφημα 4.2 καταγράφηκε το σκορ των τροφίμων που καταναλώνονται σε μικρότερη συχνότητα στη Μεσογειακή διατροφή και όπως φαίνεται στο ερωτηματολόγιο που χρησιμοποιήθηκε η κλίμακα της βαθμολογίας του σκορ είναι αντίστροφη (βαθμολογία με σκορ 5 υποδηλώνει σπανιότερη και με σκορ 0 συχνότερη έως και καθημερινή κατανάλωση). Έτσι τα αποτελέσματα από τη συγκεκριμένη έρευνα έδειξαν ότι το κόκκινο κρέας, τα πουλερικά και τα πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα καταναλώθηκαν σε μεγαλύτερη συχνότητα από τους ασθενείς (μέσοι όροι σκορ 0.51,

2.30 και 1.79, αντίστοιχα) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (μέσοι όροι σκορ 2.18, 3.41 και 3.49, αντίστοιχα). Όσον αφορά στην κατανάλωση αλκοόλ, η κλίμακα της βαθμολογίας στο ερωτηματολόγιο παρουσιάζει μια ιδιαιτερότητα αφού το 5 αντιστοιχεί σε καθημερινή κατανάλωση < 300 ml, ενώ το 0 αντιστοιχεί σε > 700 ml ή μη κατανάλωση. Παρατηρήθηκε λοιπόν ότι οι ασθενείς κατανάλωναν καθημερινά μεγαλύτερη ποσότητα αλκοόλ ή και καθόλου (μέσος όρος 0.83) σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου η οποία φάνηκε ότι κατανάλωνε μικρότερες ποσότητες καθημερινά (μέσος όρος 2.93). Πρέπει να σημειωθεί ότι οι διαφορές του σκορ που βρέθηκαν ανάμεσα στις δυο ομάδες ήταν στατιστικά σημαντικές (P value<0.05).

6^ο ΚΕΦΑΛΑΙΟ: ΣΥΖΗΤΗΣΗ ΚΑΙ ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας έδειξαν ότι η συμμόρφωση στη Μεσογειακή διατροφή ήταν σημαντικά υψηλότερη στην ομάδα ελέγχου από ότι στην ομάδα των ασθενών. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ότι η υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής ως τρόπος ζωής μπορεί να παρέχει μια προστατευτική δράση στο μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού.

Όσον αφορά στο Δείκτη Μάζα Σώματος βρέθηκε ότι οι ασθενείς είχαν υψηλότερο μέσο όρο ($>25 \text{ kg/ m}^2$) έναντι της ομάδας ελέγχου ($<25 \text{ kg/ m}^2$), υποδεικνύοντας ότι η παχυσαρκία προεμμηνοπαυσιακά μπορεί να αποτελέσει ένα παράγοντα κίνδυνου για εμφάνιση καρκίνου του μαστού μετά την εμμηνόπαυση. Τα αποτελέσματα αυτά συμπίπτουν με μεγάλο αριθμό μελετών (Hunter & Willett, 1993; Pence & Dunne, 1998), τα οποία έχουν συσχετίσει το συγκεκριμένο δείκτη με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες.

Στην παρούσα μελέτη η φυσική δραστηριότητα (εντός και εκτός εργασίας) δε βρέθηκε να έχει κάποια προστατευτική επίδραση στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Πρέπει να τονιστεί ότι οι διαφορές ανάμεσα στις δύο ομάδες δεν ήταν σημαντικές όσον αφορά στη φυσική δραστηριότητα. Αντίθετα πολλές έρευνες (Kruk, 2007; Malin et al. 2005; Heber et al., 2006; Lee et al., 2001; Hirose et al., 2003) έχουν αποδείξει μείωση του κινδύνου στις γυναίκες που ακολουθούν κάποιου είδους φυσική δραστηριότητα σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους σε συνδυασμό, όχι πάντα, με το ΔΜΣ.

Σχετικά με τους άλλους παράγοντες κινδύνου, στους οποίους περιλαμβάνονται το κάπνισμα, το οικογενειακό ιστορικό, η ηλικία της 1^{ης} γέννας >30 ετών, ο θηλασμός, η λήψη ορμονοθεραπείας και αντισυλληπτικών, η πρόωμη εμμηναρχί και η καθυστερημένη εμμηνόπαυση, δε βρέθηκε κάποια συσχέτιση με την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού. Η βιβλιογραφία (Παπανικολάου & Παπανικόλαου, 1994; Μαρκόπουλος, 2007; Stevens & Lowe, 1998) αναφέρει ότι οι συγκεκριμένοι παράγοντες κινδύνου μπορούν να συσχετιστούν με τη νόσο σε αντίθεση με τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας τα οποία πιθανόν οφείλονται στο μικρό δείγμα.

Δόθηκε μεγαλύτερη έμφαση στη συμμόρφωση στη Μεσογειακή διατροφή, με κριτήριο το σκορ (Mediterranean diet score) του ερωτηματολογίου που χρησιμοποιήθηκε. Συγκεκριμένα βρέθηκε ότι το μεγαλύτερο ποσοστό (68.8%) της ομάδας των ασθενών είχαν χαμηλή συμμόρφωση, αντίθετα το 56.3% της ομάδας ελέγχου είχαν υψηλή συμμόρφωση στη Μεσογειακή διατροφή. Συνεχίζοντας, μέτρια συμμόρφωση στην ομάδα των ασθενών εμφανίστηκε σε ποσοστό 30%, ενώ στην ομάδα ελέγχου το αντίστοιχο ποσοστό ήταν το 43.8%. Ενδιαφέρον παρουσίασε η υψηλή συμμόρφωση στους ασθενείς η οποία κατέλαβε μόνο το 1.3% του ποσοστού, ενώ η χαμηλή συμμόρφωση στην ομάδα ελέγχου ήταν μηδενική (0.0%). Όλα τα παραπάνω μπορούν να δηλώσουν την πιθανή προστατευτική επίδραση της Μεσογειακής διατροφής ως προς τον καρκίνο του μαστού.

Είναι ευρέως γνωστό ότι τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου είναι χαμηλότερα στις Μεσογειακές παρά στις Δυτικές χώρες, όπως στο Ηνωμένο Βασίλειο, στις Η.Π.Α. και στη Σκανδιναβία. Σύμφωνα με την αναθεώρηση των Trichopoulos et al. (2000) έχει εκτιμηθεί ότι η συμμόρφωση στη Μεσογειακή διατροφή μπορεί να συντελέσει στη μείωση περιστατικών διαφόρων τύπων καρκίνων, κατά 10%-25%, όπως αυτών του παχέως εντέρου, του προστάτη, του παγκρέατος και του ενδομητρίου. Όσον αφορά στον καρκίνο του μαστού το ποσοστό αυτό ανέρχεται στο 15%.

Επιπλέον, στην παρούσα έρευνα, μελετήθηκε ξεχωριστά κάθε ομάδα τροφίμου που υπάρχει στη Μεσογειακή διατροφή. Ξεκινώντας από τη βάση της πυραμίδας, τα δημητριακά ολικής αλέσεως φαίνεται να είχαν μεγαλύτερη κατανάλωση από την ομάδα έλεγχου (σκορ= 1.50) σε σύγκριση με αυτή της ομάδα των ασθενών (σκορ= 0.31). Επίσης, στην ομάδα ελέγχου παρατηρήθηκε υψηλότερη κατανάλωση στα τρόφιμα της πατάτας, των φρούτων, των λαχανικών, των οσπρίων, των ψαριών και του ελαιολάδου (σκορ = 2.15, 3.58, 3.53, 3.86, 4.80 αντίστοιχα), σε αντίθεση με τους ασθενείς (σκορ= 1.18, 2.14, 1.80, 2.58, 2.46, 4.23 αντίστοιχα) που η πρόσληψη ήταν χαμηλότερη, όπως φαίνεται στους μέσους όρους.

Μια σειρά ερευνών ασθενών-μαρτύρων (Chatenoud et al., 1998) που πραγματοποιήθηκαν στην Ιταλία, μεταξύ 1983-1996, έδειξαν ότι οι γυναίκες που κατανάλωναν δημητριακά ολικής αλέσεως περισσότερες από τρεις ημέρες την εβδομάδα παρουσίασαν OR=0.9 για καρκίνο του μαστού. Επιπλέον, η [Katsouyanni](#) (1986) και η ομάδα της, σε μελέτη ασθενών μαρτύρων που διεξάχθηκε στην Ελλάδα,

κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι η ομάδα ελέγχου (OR=0.09, CI 95%) καταναλώνει μεγαλύτερες ποσότητες λαχανικών σε σχέση με αυτή των ασθενών (αύξηση του κινδύνου κατά 10 φορές). Ακόμη μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων (Trichoroulou et al., 1995) αναφέρει ότι η υψηλή κατανάλωση λαχανικών και φρούτων συνδέθηκε με μείωση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού κατά 12% και 8% αντίστοιχα. Όσον αφορά στην κατανάλωση οσπρίων και πατάτας, δεν έχει ερευνηθεί η επίδραση αυτών των τροφίμων επιμέρους σε σχέση με τον καρκίνο του μαστού.

Ο [Martin-Moreno](#) και οι συνεργάτες του (1994) σε μια έρευνα ασθενών μαρτύρων ανέφεραν ότι η υψηλή κατανάλωση ελαιολάδου και κατά συνέπεια μονοακόρεστων λιπαρών οξέων μπορεί να έχει προστατευτική επίδραση στον καρκίνο του μαστού. Πιο συγκεκριμένα βρήκαν ότι οι γυναίκες που καταναλώναν περισσότερο ελαιόλαδο παρουσίασαν OR=0.66 (95% CI, 0.46-0.97). Σε μελέτη ασθενών μαρτύρων που πραγματοποιήθηκε στην Ισπανία η Landa και οι συνεργάτες της (1994) διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες με την υψηλότερη κατανάλωση ψαριών παρουσίασαν μείωση του κινδύνου για καρκίνο του μαστού κατά 70% σε σχέση με αυτές που είχαν τη χαμηλότερη κατανάλωση (διαφορές στατιστικά σημαντικές $P < 0.05$). Επίσης σε μια παρόμοια μελέτη που διενεργήθηκε στη Σουηδία (Terry et al., 2002) βρέθηκε ότι οι γυναίκες που καταναλώναν άλιπα και λιπαρά ψάρια $> 3,5$ μερίδες/εβδομάδα είχαν χαμηλότερο κίνδυνο για καρκίνο του μαστού κατά 20% και 30%, αντίστοιχα, από εκείνες που καταναλώναν $\leq 0,5$ μερίδες/εβδομάδα. Παρ' όλα αυτά οι διαφορές αυτές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές ($P > 0.05$).

Συνεχίζοντας, με τα αποτελέσματα της παρούσας έρευνας, που αφορούσαν στα τρόφιμα της Μεσογειακής διατροφής, τα οποία καταναλώνονται με μικρότερη συχνότητα μέσα στην εβδομάδα αλλά και μηνιαίως βρέθηκε μια αντίστροφη σχέση. Φάνηκε ότι οι ασθενείς καταναλώναν συχνότερα κόκκινο κρέας, πουλερικά και πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα (M.O.= 0.51, 2.30 και 1.79 αντίστοιχα) σε σχέση με την ομάδα ελέγχου (M.O.= 2.18, 3.41 και 3.49 αντίστοιχα). Σχετικά με το αλκοόλ (12% αιθανόλη) οι περισσότεροι ασθενείς καταναλώναν καθημερινά μεγάλες ποσότητες ή καθόλου (M.O.= 0.83) ενώ στην ομάδα ελέγχου η κατανάλωση αυτή ήταν < 300 ml/d (M.O.= 2.93).

Σύμφωνα με μια έρευνα ασθενών μαρτύρων των Tavani και συνεργατών (2000) που διενεργήθηκε στην Ιταλία, οι ασθενείς καταναλώναν μεγάλες ποσότητες κόκκινου

κρέατος. Συγκεκριμένα οι γυναίκες που καταναλώναν κόκκινο κρέας >7 φορές την εβδομάδα είχαν υψηλότερο κίνδυνο (OR=1.2) σε σχέση με αυτές που η κατανάλωση ήταν ≤3 φορές την εβδομάδα. Συνεχίζοντας, στη μελέτη cohort Nurses' Health, η οποία διεξάχθηκε από το 1980 έως και το 1994, συσχετίστηκε η εμφάνιση καρκίνου του μαστού με τα γαλακτοκομικά προϊόντα. Συγκεκριμένα, για τις μετεμμηνοπαυσικές γυναίκες βρέθηκε αυξημένος κίνδυνος για την κατανάλωση πλήρων γαλακτοκομικών προϊόντων για ≤4μερίδες/εβδομάδα (RR=1.0) και για >4μερίδες/εβδομάδα έως ≤1μερίδα/μέρα (RR=0.95). Επίσης, αυξημένος ήταν ο κίνδυνος (RR=1.01) για κατανάλωση >2.5μερίδες/ημέρα, ενώ λίγο μικρότερος (RR=0.97) για πρόσληψη >1μερίδες/ημέρα έως ≤2.5μερίδες/ημέρα. Παρά τα παραπάνω συμπεράσματα, οι διαφορές δεν ήταν στατιστικά σημαντικές (P>0.05). (Shin et al., 2002). Αντίθετα, οι McCullough και συνεργάτες (2005) στην προοπτική μελέτη που διεξήγαγαν, βρήκαν ότι η κατανάλωση δύο ή περισσότερων μερίδων/ημέρα γαλακτοκομικών προϊόντων (χαμηλών σε λιπαρά), συνδέθηκε αντιστρόφως με τον σχετικό κίνδυνο (RR, 0.81; CI 95% 0.69-0.95, P=0.002), σε σύγκριση με την κατανάλωση <0.5 μερίδων/ημέρα. Όσον αφορά στο ρόλο του κρασιού, μια μελέτη ασθενών μαρτύρων ερεύνησε την επίδραση του σε πληθυσμό της Νότιας Γαλλίας. Συγκεκριμένα ο Bessaoud και Daurès (2008) κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι οι γυναίκες που καταναλώναν λιγότερο από 1.5 ποτήρι κρασί /ημέρα είχαν χαμηλότερο κίνδυνο (OR= 0.58, 95% CI) σε σχέση με αυτές που καταναλώναν μεγαλύτερες ποσότητες ή καθόλου. Αντίθετα, σε μια άλλη μελέτη cohort (Li et al., 2009) βρέθηκε ότι η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ συσχετίστηκε με την αύξηση εμφάνισης καρκίνου του μαστού (1-2 ποτά/ημέρα HR=1.21 και ≥3 ποτά/ημέρα HR=1.38) χωρίς σημαντική διαφορά όσον αφορά στον τύπο αλκοόλ που καταναλώθηκε (μπύρα, κόκκινο ή λευκό κρασί, λικέρ).

6.1. Περιορισμοί έρευνας

Κατά τη διάρκεια της πραγματοποίησης της έρευνας, συναντήθηκαν διάφορες δυσκολίες. Οι σημαντικότερες από αυτές, κρίνεται σκόπιμο να αναφερθούν παρακάτω.

Η διαδικασία της έγκρισης των πρωτοκόλλων, για τη διεκπεραίωση της έρευνας, στα Κ.Α.Π.Η. και στους αντικαρκινικούς συλλόγους όχι μόνο δεν ήταν χρονοβόρα αλλά αντίθετα υπήρξε μεγάλη προθυμία. Όσον αφορά στα νοσοκομεία τα οποία κατατέθηκαν τα πρωτόκολλα και οι επισυνάψεις με τα σχετικά έγγραφα, οι απαραίτητες γραφειοκρατικές διαδικασίες καθυστέρησαν κατά πολύ (έως και 6 μήνες) ή δεν υπήρξε

καμία απάντηση. Εξάιρεση αποτελεί το νοσοκομείο «Άγιος Σάββας» που η ανταπόκριση ήταν άμεση και η συνεργασία με το προσωπικό άριστη.

Δυσκολίες αντιμετωπίστηκαν και κατά τη διαδικασία της συνέντευξης, όχι τόσο στην ομάδα ελέγχου όσο στην ομάδα των ασθενών. Η προσέγγιση των ασθενών ήταν δύσκολη λόγω της ιδιαίτερης ψυχολογίας τους. Η ερευνητική ομάδα χρειαζόταν αρκετό χρόνο για να εξηγήσει αρχικά το σκοπό της έρευνας όπως και να κερδίσει την εμπιστοσύνη τους για την διευκόλυνση της συνέντευξης. Αντίθετα, στην ομάδα ελέγχου, η διαδικασία της συνέντευξης ήταν ευκολότερη.

Πρέπει να σημειωθεί ότι η συγκεκριμένη μελέτη ήταν αναδρομική, γεγονός το οποίο έκανε τις γυναίκες να ανατρέξουν στις διατροφικές τους συνήθειες προεμμηνοπαυσιακά. Οι περισσότερες όμως από αυτές ακολουθούσαν την ίδια διατροφή σε όλη τη διάρκεια της ζωής τους και μόνο λίγες περιπτώσεις στην ομάδα των ασθενών είχε αλλάξει μετά τη διάγνωση της νόσου. Επίσης, ένα μικρό ποσοστό των ασθενών παρουσίασαν πρόβλημα μνήμης όσον αφορά στις διατροφικές τους συνήθειες, γεγονός το οποίο λύθηκε με τη συμβολή των συγγενικών τους προσώπων που τις συνόδευαν.

Τέλος, η αξιολόγηση των αποτελεσμάτων σχετικά με τη συμμόρφωση στη Μεσογειακή διατροφή ήταν δύσκολη. Συγκεκριμένα δε βρέθηκαν παρόμοιες μελέτες οι οποίες έχουν αξιολογήσει τη σχέση της Μεσογειακής διατροφής με τον καρκίνο του μαστού, οι περισσότερες αναφερόταν στον καρκίνο γενικά. Έτσι, η ερευνητική ομάδα αξιολόγησε τα αποτελέσματα για κάθε ομάδα τροφίμων ξεχωριστά εφόσον υπάρχουν αρκετές μελέτες που έχουν διερευνήσει τη σχέση των επιμέρους τροφίμων με τον καρκίνο του μαστού και πολλές από αυτές αναφέρονται σε Μεσογειακούς πληθυσμούς.

6.2. Προτάσεις για μελλοντικές εφαρμογές του ερωτηματολογίου

Για τη διεξαγωγή παρόμοιων ερευνών στο μέλλον θεωρείται απαραίτητη η σύσταση προτάσεων.

Για να αυξηθεί η ακρίβεια του ερωτηματολογίου med diet score, κατά τη διάρκεια συμπλήρωσής του θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν από την ερευνητική ομάδα τα κατάλληλα προπλάσματα. Η χρήση τους θα συνέβαλε στον ακριβέστερο προσδιορισμό της ποσότητας των τροφίμων που περιλαμβάνονται στο συγκεκριμένο ερωτηματολόγιο.

Επίσης, σημαντική προϋπόθεση για παρόμοιες έρευνες αποτελεί το μέγεθος του δείγματος, στη συγκεκριμένη μελέτη το δείγμα που χρησιμοποιήθηκε ήταν μικρό παρ' όλα αυτά τα αποτελέσματα ήταν στατιστικά σημαντικά. Με την αύξηση του δείγματος τα αποτελέσματα μπορούν να είναι εγκυρότερα και πιο αξιόπιστα. Επιπλέον θα μπορούσε να αφαιρεθεί ο περιορισμός των <<4 ετών>>, δηλαδή ότι οι γυναίκες της ομάδας των ασθενών θα έπρεπε να έχουν νοσήσει εντός 4 ετών, γεγονός που δυσκόλεψε τους ερευνητές να συγκεντρώσουν το δείγμα. Από τη μια μεριά, ο συγκεκριμένος περιορισμός χρησιμοποιήθηκε για να μειωθεί η πιθανότητα των μη ακριβή πληροφοριών λόγω προβλημάτων μνήμης των γυναικών που συμμετείχαν στη μελέτη. Από την άλλη όμως, παρατηρήθηκε ότι οι περισσότερες γυναίκες δεν παρουσίασαν κάποιο πρόβλημα με τη μνήμη τους και δεν άλλαξαν τις διατροφικές τους συνήθειες καθ' όλη τη διάρκεια της ζωής τους. Επομένως η αφαίρεση του συγκεκριμένου περιορισμού θα μπορούσε να διευκολύνει σε μελλοντικές μελέτες τους ερευνητές στη συγκέντρωση του δείγματος.

6.3. Προτάσεις παρέμβασης με σκοπό την αύξηση της συμμόρφωσης στη Μεσογειακή Διατροφή

Τα οφέλη της Μεσογειακής διατροφής όσον αφορά στην πρόληψη των χρόνιων νοσημάτων, ιδιαίτερα του καρκίνου συμπεριλαμβανομένου και του μαστού, είναι αναμφισβήτητα. Έτσι κρίνεται απαραίτητο να προταθούν μέθοδοι διατροφικής παρέμβασης όσον αφορά στη συμμόρφωση στη Μεσογειακή διατροφή των γυναικών προεμμηνόπαυσιακά για την πρόληψη της νόσου. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με τη διατροφική διαπαιδαγώγηση του πληθυσμού.

Είναι ευρέως γνωστό ότι η διατροφική διαπαιδαγώγηση ξεκινάει από την παιδική ηλικία. Θα μπορούσε λοιπόν να γίνει ενημέρωση των γονέων σχετικά με τα οφέλη της Μεσογειακής διατροφής και τους τρόπους με τους οποίους μπορούν να θέσουν τις απαραίτητες βάσεις για μια σωστή διατροφική συμπεριφορά. Επιπλέον, θα μπορούσαν να διεξαχθούν σεμινάρια επιμόρφωσης στα σχολεία τα οποία θα αναφέρονται στον προστατευτικό ρόλο της Μεσογειακής διατροφής στον καρκίνο του μαστού. Επίσης σε συνεργασία με το Υπουργείο Παιδείας θα μπορούσαν να ενταχτούν στο σχολείο μαθήματα που θα αφορούν στη διατροφική εκπαίδευση και θα διδάσκονται από ειδικούς επιστήμονες (διαιτολόγους), δίνοντας τις κατάλληλες πληροφορίες ώστε τα

παιδιά να κατανοήσουν τα οφέλη της σωστής διατροφής και ιδιαίτερα της Μεσογειακής.

Η ενημέρωση σχετικά με τη Μεσογειακή διατροφή και τον καρκίνο του μαστού θα πρέπει να διευρυνθεί και στον ενήλικο πληθυσμό. Αυτό αποτελεί μια δύσκολη διαδικασία γιατί σε μεγαλύτερες ηλικίες είναι δυσκολότερο να επιτευχθεί η διατροφική εκπαίδευση. Παρ' όλα αυτά, κάποιες κατάλληλες ενέργειες μπορούν να συμβάλλουν στη βελτίωση των διατροφικών συνηθειών αλλά και στην υιοθέτηση της Μεσογειακής διατροφής. Πιο συγκεκριμένα, θα μπορούσαν να γίνουν διαλέξεις και σεμινάρια σε διάφορους συλλόγους (π.χ. αντικαρκινικούς, πολιτιστικούς κ.α.), δήμους και ΚΑΠΗ. Τέλος, για την ενημέρωση του πληθυσμού μπορούν να χρησιμοποιηθούν και τα μέσα μαζικής ενημέρωσης (τηλεόραση, ραδιόφωνο, εφημερίδες, περιοδικά).

Συμπερασματικά η ενημέρωση και η προσπάθεια υιοθέτησης της Μεσογειακής διατροφής με τους παραπάνω τρόπους θα μπορούσε να συμβάλει σημαντικά στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

Andrieu, N., Goldgar, D.E., et al. Pregnancies, Breast-Feeding, and Breast Cancer Risk in the International BRCA1/2 Carrier Cohort Study (IBCCS). *J Natl Cancer Inst* 2006 ;98: 535 – 544.

[Bessaoud F.](#), & [Daurès J.P.](#) Patterns of alcohol (especially wine) consumption and breast cancer risk: a case-control study among a population in Southern France. *Ann Epidemiol.* 2008;18(6):467-75.

Binukumar, B., & Mathew, A. Dietary fat and risk of breast cancer. *World J Surg Oncol* 2005; 3:45.

Braga, C., La Vecchia, C., et al. Intake of selected foods and nutrients and breast cancer risk: an age and menopause-specific analysis. *Nutr Cancer* 1997; 28:258.

Cancer Facts & Figures. *American Cancer Society* 2008. www.acscan.org

Cancer Research UK. 2009. www.cancerresearchuk.org

Cancer Survivorship Care Plan, Adjuvant Breast Cancer Survivorship Care Plan, 2008. www.journeyforward.org

[Carruba, G.](#), [Granata, O.M.](#), et al. A traditional Mediterranean diet decreases endogenous estrogens in healthy postmenopausal women. *Nutr Cancer* 2006; 56 (2):253-9.

Caygill, C.P., Charlett, A., & Hill, M. Fat, fish, fish oil and cancer. *Br J Cancer* 1996; 74:159.

Challier, B., Perarnau, J.M., & Viel, J.F. Garlic, onion and cereal fibre as protective factors for breast cancer: a French case-control study. *Eur J Epidemiol* 1994; 139:466.

Charlotte, O.M., Peeters, P.H., et al. Alcohol and endogenous sex steroid levels in postmenopausal women: a crosssectional study. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90(3): 1414-1419.

Chatenoud L., Tavani A., et al. Whole grain food intake and cancer risk. *Int. J. Cancer.* 1998; 77: 24–28.

Chatenoud, L., Tavani, A., et al. Whole-grain food intake and cancer risk. *Int J Cancer* 1998; 77:24.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal replacement therapy: collaborative reanalysis of individual data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. *Lancet* 1997; 350:1047-1059.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53 297 women with breast cancer and 100 239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996; 347:1713–1727.

Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58209 women with breast cancer and 101986 women without the disease. *Lancet* 2001; 358: 1389-1399.

Cui, Y., [Miller, A.B.](#), & [Rohan, T.E.](#) Cigarette smoking and breast cancer risk: update of a prospective cohort study. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 100:293–299.

Cui, Y., Shikany, J.M., et al. Selected antioxidants and risk of hormone receptor-defined invasive breast cancers among postmenopausal women in the Women's Health Initiative Observational Study. *Am J Clin Nutr* 2008; 87:1009-1018.

Cullinane, C.A., Lubinski, J., et al. Effect of pregnancy as a risk factor for breast cancer in BRCA1/ BRCA2 mutation carrier. *Int J Cancer* 2005 ; 117 : 988 – 91.

Cuzick, J. Epidemiology of breast cancer-selected highlights. *The Breast* 2003; 12: 405-411.

Dai, Q., Shu, X.O., et al. Consumption of Animal Foods, Cooking Methods, and Risk of Breast Cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers & Prev* 2002; 11: 801-808.

De Waard, F., & Thijssen, J.H.H. Hormonal aspects in the causation of human breast cancer: Epidemiological hypotheses reviewed, with special reference to nutritional status and first pregnancy. *J Steroid Biochem & Molecular Biol* 2005; 97: 451-458.

Dictionary of Cancer Terms, National Cancer Institute, U.S. National Institutes of Health
Dumitrescu, R.G., & Shields, P.G. The etiology of alcohol-induced breast cancer. *Alcohol* 2005; 35: 213–225.

Eliassen, H., [Tworoger, S.S.](#), and [Hankinson, S.E.](#) Reproductive factors and family history of breast cancer in relation to plasma prolactin levels in premenopausal and postmenopausal women. *Int J Cancer* 2007; 120: 1536-1541.

Ellison, R.C., Zhang, Y., et al. Exploring the relation of alcohol consumption to risk of breast cancer. *Am J Epidemiol* 2001; 154 (8): 740–747.

Endobiogenic Intergrative Medical Center (EIMC), Breast Cancer Questionnaire, www.eimcenter.com

Favero, A., Parpinel, M., & Franceschi, S. Diet and risk of breast cancer: major findings from an Italian case-control study. *Biomed & Pharmacother* 1998; 52:109.

- Ferlay, J., [Autier P.](#), et al. Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 2007; 18: 581-592.
- Franceschi, S., Favero, A., et al. Influence of food groups and food diversity in breast cancer risk in Italy. *Int J Cancer* 1995; 63:785.
- Gadducci, A., [Biglia, N.](#), et al. Breast cancer and sex steroids: Critical review of epidemiological, experimental and clinical investigations on etiopathogenesis, chemoprevention and endocrine treatment of breast cancer. *Gynecological Endocrinology* 2005; 20(6): 343-360.
- Garcia-Closas, R., Berenguer, A., & González, C.A. Changes in food supply in Mediterranean countries from 1961 to 2001. *Public Health Nutr* 2006; 9: 53-60.
- Garcia-Segovia, P., Sánchez-Villegas, A., et al. Olive oil consumption and risk of breast cancer in the Canary Islands: a population-based case-control study. *Public Health Nutr* 2006; 9:163-167.
- Gaudet, M.M., Britton, J.A., et al. Fruits, Vegetables, and Micronutrients in Relation to Breast Cancer Modified by Menopause and Hormone Receptor Status. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(9):1485-1494.
- Glasier, A. Combined hormonal contraception. *MEDICINE* 2006; 34:1-5.
- Goldmann, D.R. et. al. Ιατρική στον 21^ο αιώνα. *Εκδόσεις Δομική, Αθήνα* 2000.
- Govan, A.D.T., Hart, D.McMay, & Callander R. Γυναικολογία εικονογραφημένη. 4η Έκδοση. *Εκδότης Δημήτριος Γιαννακόπουλος. Αθήνα* 1993.
- Gray, J., & Buttriss, J. Nutrition and cancer. *CRC Press LLC* 1995.
- Greenlee, R.T., Hill-Harmon, M.B., et al. Cancer Statistics, 2001 *CA Cancer J Clin* 2001; 51:15-36.
- Guyton, A.C., & Hall, J.E. Ιατρική Φυσιολογία. *Επιστημονικές Εκδόσεις «Γρηγ. Παρισιάνος». Αθήνα* 1998.
- [Ha, M.](#), [Mabuchi, K.](#), et al. Smoking Cigarettes before First Childbirth and Risk of Breast Cancer. *Am J Epidemiol* 2007; 166:55-61.
- [Hamajima, N.](#), [Hirose, K.](#), et al. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Alcohol, tobacco and breast cancer-collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 2002; 87:1234-1245.
- Harvie, M.N., Bokhari, S., et al. Adult weight gain and central obesity in women with and without a family history of breast cancer: a case control study. *Familial Cancer* 2007; 6:287-294.
- Heber, D. Blackburn, G., et al. Nutrition oncology. *Elsevier Inc* 2006.

- Henderson, B.E., & Feigelson, H.S. Hormonal carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2000; 21: 427-43.
- Hinkula, M., Pukkala, E., et al. Grand multiparity and the risk of breast cancer: population-based study in Finland. *Cancer Causes Control* 2001; 12:491-500.
- Hirose, K., Hamajima, N., et al. Physical exercise reduces risk of breast cancer in Japanese women. *Cancer Sci* 2003; 94:193-199.
- Howe, G.R., Hirohata, T., et al. Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst* 1990; 82:561-569.
- Hoyo, J. Χρυσή υγεία της τρίτης χιλιετίας. *Εκδόσεις Δομική, Αθήνα* 2002.
- Huang, Z., Hankinson, S.E., et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997; 278:1407-1411.
- Huang, Z., Willett, W.C., et al. Waist circumference, waist: hip ratio, and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol* 1999; 150:1316-1324.
- Hunter, D.J., & Willett, W.C. Diet, body size and breast cancer. *Epidemiol Rev* 1993; 15:110.
- Jemal, A., Siegel, R., et al. Cancer Statistics, 2007. *CA Cancer J Clin* 2007; 57:43-66.
- Jemal, A., Thomas, A., et al. Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2002; 52: 23-47.
- [Katsouyanni K.](#), [Trichopoulos D.](#), et al. Diet and breast cancer: a case-control study in Greece. *Int J Cancer*. 1986; 38(6):815-20.
- Katsouyanni, K., Trichopoulos, D., et al. Diet and breast cancer: a case-control study in Greece. *Int J Cancer* 1986; 38:815.
- Kelsey, J.L., and Bernstein, L. Epidemiology and prevention of breast cancer. *Annu Rev Public Health* 1996; 17:47-67.
- Keys, A., Menotti, A., & Karvonen, M.J. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 903-915.
- Keys, A., Menotti, A., et al. The diet and 15-year death rate in the Seven Countries Study. *Am J Epidemiol* 1986; 124: 903-915.
- Kotsopoulos, J., Liede, A., et al. Method of cooking and risk of breast cancer in the Philippines. *Cancer Causes and Control* 2006; 17: 341-348.
- Kruk J. Lifetime physical activity and the risk of breast cancer: A case-control study. *Cancer Detection and Prevention* 2007; 31:18-28.
- Kumar, A.S., Cureton, E., et al. Type and Duration of Exogenous Hormone Use Affects Breast Cancer Histology. *Ann Surg Oncol* 2007; 14: 695-703.

Kumar, V. Cotran, R.S., & Robbins, S.L. Basic Pathology, 6th Edition. *W.B. Saunders Company. Philadelphia 1997.*

La Vecchia, C., Ferraroni, M., et al. Fibers and breast cancer risk. *Nutr Cancer 1997; 28:264.*

Landa M.C., Frago N., Tres A. Diet and the risk of breast cancer in Spain. *Eur J Cancer Prev 1994;3:313-20.*

Laufer, E.M., Hartman, T.J., et al. Effects of moderate alcohol consumption on folate and vitamin B12 status in postmenopausal women. *Eur J Clin Nutr 2004; 58 : 1518–1524.*

Lee, I.M., Rexrode, K.M., et al. Physical activity and breast cancer risk: the Women's Health Study (United States). *Cancer Causes Control 2001; 12:137-145.*

Lenz, S.K., Goldberg, M.S., et al. Association between alcohol consumption and postmenopausal breast cancer: results of a case-control study in Montreal, Quebec, Canada. *Cancer Causes and Control 2002; 13: 701-710.*

[Li Y.](#), [Baer D.](#) et al. Wine, liquor, beer and risk of breast cancer in a large population. [Eur J Cancer. 2009;45\(5\):843-50.](#)

[Liu, B.L.](#), Zhang, X., et al. New enlightenment of French Paradox: resveratrol's potential for cancer chemoprevention and anti-cancer therapy. [Cancer Biol Ther 2007; 6:1833-1836.](#)

Longnecker, M.P. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Causes Control 1994; 5(1): 73–82.*

Maggiolini, M., Recchia A.G. et al. The red wine phenolics piceatannol and myricetin act as agonists for estrogen receptor- α in human breast cancer cells. *J Molecular Endocrinol 2005; 35: 269-281.*

Malin, A., Matthews, C.E., et al. Energy balance and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005; 14:1496-1501.*

Malin, A.S., Qi, D., et al. Intake of fruits, vegetables and selected micronutrients in relation to the risk of breast cancer. *Int J Cancer 2003; 105: 413-418.*

Martin-Moreno, J.M., Willett, W.C., et al. Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk. *Int J Cancer 1994; 58:774-780.*

Matalas, A.L. Disparities within traditional Mediterranean food patterns: an historical approach of the Greek diet. *Int J Food Sci Nutr 2006; 57(7/8): 529-536.*

Matalas, A.L., Zampelas, A., et al. The mediterranean diet: constituents and health promotion. *CRC Press 2001.*

- Matthews, E.C., [Fowke, J.H.](#), et al. Physical activity, body size, and estrogen metabolism in women. *Cancer Causes and Control* 2004; 15: 473-481.
- Mattisson, I., Wirfalt, E., et al. Intakes of plant foods, fibre and fat and risk of breast cancer - a prospective study in the Malmo Diet and Cancer cohort. *Br J Cancer* 2004; 90:122-127.
- McCullough, M.L., Rodriguez, C. et. al. Dairy, Calcium, and Vitamin D Intake and Postmenopausal Breast Cancer Risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(12):2898-904.
- McPhee, S.J. Παθολογική Φυσιολογία. *Ιατρικές Εκδόσεις Λίτσας* 2000.
- McTiernan, A., Tworoger, S.S., et al. Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12-month randomised clinical trial. *Cancer Res* 2004; 64:2923-8.
- Menendez, J.A., Vazquez-Martin, A., et al. Olive oil's bitter principle reverses acquired autoresistance to trastuzumab (Herceptin™) in HER2-overexpressing breast cancer cells. *BMC Cancer* 2007; 7:80.
- Moorman, P.G., & Terr, P.D. Consumption of dairy products and the risk of breast cancer: a review of the literature. *Am J Clin Nutr* 2004; 80:5-14.
- Narod, S.A., Goldgar, D., et al. Risk modifiers in carriers of BRCA1 mutations. *Int J Cancer* 1995; 64: 394-398.
- Nestlé, M. Mediterranean diets: historical and research overview. *Am J Clin Nutr* 1995; 61:1313-1320.
- Newcomer L.M, Newcomb P.A., et al. Oral contraceptive use and risk of breast cancer by histologic type. *Int J Cancer* 2003;106:961-964.
- Ogden J. Η ψυχολογία της υγείας. *Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου, Αθήνα* 2000.
- Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C. et al. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Prev Med* 2007; 44: 335-340.
- Panagiotakos, D. B., Pitsavos, C., and Stefanadis C. Dietary patterns: A Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr, Metabol & Cardiovasc Dis* 2006; 16:559-568.
- Parodi P.W. Dairy Product Consumption and the Risk of Breast Cancer. *J Am Coll Nutr* 2005; 24: 556-568.
- Pence, B.C., & Dunne, D.N. Nutrition and women's cancer. *CRC Press LLC* 1998.
- Picot, L., Bordenave, S., et al. Antiproliferative activity of fish protein hydrolysates on human breast cancer cell lines. *Process Biochemistry* 2006; 41: 1217-1222.

Porter, G.A., [Inglis, K.M.](#), et al. Effect of Obesity on Presentation of Breast Cancer. *Ann Surg Oncol* 2006; 13: 327-332.

Riboli, E., & Norat, T. Epidemiologic evidence of the Protective effect of fruit and vegetables on cancer risk. *Am J Clin Nutr* 2003; 78:559-569.

Rock, C.L. Carotenoids: biology and treatment. *Pharmacol Ther* 1997; 75:185-97.

Rohan, T.E., Howe, G.R., et al. Dietary fiber, vitamins A, C, and E, and risk of breast cancer: a cohort study. *Cancer Causes Control* 1993; 4:29-37.

Saadatian-Elahi, M., Toniolo, P., et al. Serum Fatty Acids and Risk of Breast Cancer in a Nested Case-Control Study of the New York University Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1353-1360.

Scarlatti, F., Sala, G., et al. Resveratrol induces growth inhibition and apoptosis in metastatic breast cancer cells via de novo ceramide signaling. *FASEB Journal* 2003; 17 :2339-2341.

Schapira, D.V., [Clark, R.A.](#), et al. Visceral obesity and breast cancer risk. *Cancer* 1994; 74:632-639.

[Schlachterman, A.](#) Valle, F., et al. Combined resveratrol, quercetin, and catechin treatment reduces breast tumor growth in a nude mouse model. *Transl Oncol* 2008; 1:19-27.

Shin M.H., Holmes M.D., et al. Intake of Dairy Products, Calcium, and Vitamin D and Risk of Breast Cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002;94:1301-11.

Shrubsole, M.J., Jin, F., et al. Dietary Folate Intake and Breast Cancer Risk: Results from the Shanghai Breast Cancer Study. *Cancer Res* 2001; 6:7136-7141.

Simonsen, N.R., [Fernandez-Crehuet Navajas, J.](#), et al. Tissue stores of individual monounsaturated fatty acids and breast cancer: the EURAMIC study. *Am J Clin Nutr* 1998; 68:134-41.

Simopolous, A.P. Omega-3 fatty acids in health and disease and in growth and development. *Am J Clin Nutr* 1991; 54: 438-463.

Slavin J.L. Mechanisms for the Impact of Whole Grain Foods on Cancer Risk. *J Am Coll Nutr* 2000; 19:300-307.

Smith-Warner, S., Spiegelman, D., et al. Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 2001; 285: 769 -76.

Steck, S.E., Gaudet, M.M., et al. Cooked Meat and Risk of Breast Cancer- Lifetime Versus Recent Dietary Intake. *Epidemiology* 2007; 18: 373-382.

Stevens A. & Lowe J. Παθολογική Ανατομική. *Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. Αθήνα* 1998.

Swanson, C.A., Coates, R.J., et al. Body size and breast cancer risk among woman number age 45 years. *Am J Epidemiol* 1996; 143:698-706.

Taioli, E., Nicolosi, A., & Wynder, E.L., Dietary habits and breast cancer: a comparative study of the United States and Italian data. *Nutr Cancer* 1991; 166:259.

Tan, D.J., Barber, J.S., & Shields, P.G. Alcohol drinking and breast cancer. *Breast Cancer Online* 2006; 9(4):1-11

Tavani A. & Vecchia C.L. Red meat intake and cancer risk: a study in Italy. *Int. J. Cancer*:2000; 86: 425–428.

Tavani, A., [Giordano, L.](#), et al. Consumption of sweet foods and breast cancer risk in Italy. *Ann Oncol* 2006; 17: 341-345.

Taylor, E.F., Burley, V.J., et al. Meat consumption and risk of breast cancer in the UK Women's Cohort Study. *Br J Cancer* 2007; 96:1139-1146.

Terry P., Rohan T.E., et al. Fish consumption and breast cancer risk. *Nutr Cancer* 2002;44:1-6.

Terry, M.B., Zhang, F.F., et al. Lifetime Alcohol Intake and Breast Cancer Risk. *Ann Epidemiol* 2006; 16:230-240.

Terry, P.D., Rohan T.E. & Wolk A. Intakes of fish and marine fatty acids and the risks of cancers of the breast and prostate and of other hormone-related cancers: a review of the epidemiologic evidence. *Am J Clin Nutr* 2003; 77:532–43.

Thomas, H.V., Reeves, G.K., & Key, T.J.A. Endogenous estrogen and postmenopausal breast cancer: a quantitative review. *Cancer Causes Control* 1997; 8:922–928.

Trichopoulou A., Lagiou, P., et al. Review: Cancer and Mediterranean Dietary Traditions. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*. 2000; 9:869-873.

Trichopoulou A., Katsouyanni, K., et al. Consumption of Olive Oil and Specific Food Groups in Relation to Breast Cancer Risk in Greece. *Journal of the National Cancer Institute*. 1995; 87: 110-116.

Trichopoulou, A., & Lagiou, P. Health traditional Mediterranean diet-an expression of culture, history and lifestyle. *Nutr Rev* 1997; 55:383-389.

Trichopoulou, A., Costacou, T., et al. Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population. *N Engl J Med* 2003; 348:2599-2608.

Trichopoulou, A., Katsouyanni, K., et al. Consumption of olive oil and specific food groups in relation to breast cancer in Greece. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87:110.

Tur, J.A., Romaguera, D., & Pons, A. Does the diet of the Balearic population, a Mediterranean-type diet, ensure compliance with nutritional objectives for the Spanish population? *Public Health Nutr* 2004; 8: 275-283.

- Tzala, E. Multivariate analysis of spatial and temporal variation in cancer mortality in Greece. Department of Epidemiology and Public Health, Imperial College London 2004; 14:5.
- Tzala, E., & Best, N. Bayesian latent variable modelling of multivariate spatio-temporal variation in cancer mortality. *Stat Methods Med Res* 2008; 17(1):97-118.
- USDA (U.S. Department of Agriculture), 1991 www.usda.gov
- USDA (U.S. Department of Agriculture), www.mypyramid.gov.
- Wakai, K., Tamakoshi, K., et al. Dietary intakes of fat and fatty acids and risk of breast cancer: A prospective study in Japan. *Cancer Sci* 2005; 96: 590-599.
- Wallach, E.E., & Braunstein, G.D. Safety of testosterone treatment in postmenopausal women. *Fertil Steril* 2007; 88:1-17.
- Willett, W.C., Sacks, F., et al. Mediterranean diet pyramid: a cultural model for healthy eating. *Am J Clin Nutr* 1995; 61:1402-1406.
- Wing, R.R., [Matthews, K.A.](#), et al. Weight gain at the time of menopause. *Arch Intern Med* 1991; 151:97-102.
- World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. Food, nutrition and cancer prevention: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research 1997. www.aicr.org
- Wu, M., Harvey Kevin, A., et al. Omega-3 polyunsaturated fatty acids attenuate breast cancer growth through activation of a neutral sphingomyelinase-mediated pathway. *Int J Cancer* 2005; 117:340-348.
- Wynder, E.L., & Gori, G.B. Contribution of the environment to cancer incidence: an epidemiological exercise. *J Natl Cancer Inst* 1977; 58:825.
- Zhang, S.M. Role of vitamins in the risk, prevention, and treatment of breast cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 2004; 16:19-25.
- Βαλαβανίδης, Α. Ελεύθερες Ρίζες και Μηχανισμοί Καρκινογένεσης. *Εκδόσεις ΒΗΤΑ* 2003.
- Γενική Γραμματεία Εθνικής Στατιστικής Υπηρεσίας Ελλάδος (Ε.Σ.Υ.Ε). Θάνατοι στην Ελλάδα κατά το έτος 2006, κατά ηλικία θανάτου και αιτία θανάτου, 2006.
- Ελληνικός οργανισμός Φαρμάκων (ΕΟΦ), Εθνικό Συνταγολόγιο 2006, *Εκδόσεις Αθήνα* 2007.
- Καφάτος, Α.Γ. Η διατροφή στην πρόληψη των γυναικολογικών καρκίνων. *Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου. Αθήνα* 2004.
- Μαλακά-Ζαφειρίου Κ. Παιδιατρική. 1η έκδοση. *University Studio Press. Θεσσαλονίκη* 1999.

- Μανιός Γ. Διατροφική Αξιολόγηση: Διαιτολογικό & Ιατρικό Ιστορικό, Σωματομετρικοί, Κλινικοί & Βιοχημικοί Δείκτες. *Ιατρικές εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης. Αθήνα 2006.*
- Μπατρίνος, Μ. Σύγχρονη Ενδοκρινολογία. *Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ. Πασχαλίδης 1999.*
- Παπαδάτου, Δ. & Αναγνωστόπουλος, Φ. Η ψυχολογία στο χώρο της υγείας. *Εκδόσεις Ελληνικά Γράμματα, Αθήνα 1999.*
- Παπανικολάου, Ν. & Παπανικολάου, Α. Γυναικολογία. Εκδόσεις *Γρηγόριος Κ. Παρισιάνος. Αθήνα 1994.*
- Παρασκευόπουλος, Π.Σ. Διατροφή και καρκίνος. *Εκδόσεις Επιστημονικών Βιβλίων και Περιοδικών. Θεσσαλονίκη 2002.*
- Πίνακες Συνθέσεως Τροφίμων 2002.
- Τούντας, Ι. Η υγεία του ελληνικού πληθυσμού. Έκθεση του Εργαστηρίου Υγιεινής και Επιδημιολογίας, *Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου Αθηνών 2001.*
- Υπουργείο Υγείας & Κοινωνικής αλληλεγγύης, Εθνικό σχέδιο δράσης για την Δημόσια Υγεία, *Αθήνα 2008.*
- Υπουργείο Υγείας & Πρόνοιας, Ανώτατο Ειδικό Επιστημονικό Συμβούλιο Υγείας. Διατροφικές Οδηγίες για Ενήλικες στην Ελλάδα. *Αρχεία Ελληνικής Ιατρικής 1999; 16: 615-625.*
- Μαρκόπουλος, Χ.Ι. Παθήσεις του Μαστού. *Ιατρικές εκδόσεις Πασχαλίδη, Αθήνα 2007.*
- Ψαρουδάκη, Α. Σημειώσεις από το μάθημα Διατροφικές Συνήθειες και Διατροφική Αγωγή, *Α.Τ.Ε.Ι. Κρήτης Τμήμα Διατροφής και Διαιτολογίας 2007; 22.*

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑΤΑ

Παράρτημα 1:

ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ – THE MEDITERRANEAN DIET SCORE (Panagiotakos, D. B., et al., 2007)

The Mediterranean Diet Score

How often do you consume	Frequency of consumption (servings/week or otherwise stated)					
	Never	1-6	7-12	13-18	19-31	>32
Non-refined cereals (whole grain bread, pasta, rice, etc)	0	1	2	3	4	5
Potatoes	Never	1-4	5-8	9-12	13-18	>18
Fruits	Never	1-4	5-8	9-15	16-21	>22
Vegetables	Never	1-6	7-12	13-20	21-32	>33
Legumes	Never	<1	1-2	3-4	5-6	>6
Fish	Never	<1	1-2	3-4	5-6	>6
Red meat and products	≤1	2-3	4-5	6-7	8-10	>10
Poultry	≤3	4-5	5-6	7-8	9-10	>10
Full fat dairy products (cheese, yoghurt, milk)	≤10	11-15	16-20	21-28	29-30	>30
Use of olive oil in cooking (times/week)	Never	Rare	<1	1-3	3-5	Daily
Alcoholic beverages (ml/day, 100 ml=12 g ethanol)	<300	300	400	500	600	>700 or 0

Παράρτημα 2:

**ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ
ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ – THE MEDITERRANEAN DIET SCORE
(Panagiotakos, D. B., et al., 2007) (Παρούσης έρευνας)**

**ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΔΙΑΙΤΗΤΙΚΗΣ ΠΡΟΣΛΗΨΗΣ
(The Mediterranean Diet Score)**

Πόσο συχνά καταναλώνετε	Συχνότητα κατανάλωσης (μερίδα / εβδομάδα ή καθορισμένα διαφορετικά)					
	Ποτέ	1-6	7-12	13-18	19-31	>32
Μη ραφινρισμένα δημητριακά (ολικής αλέσεως ψωμί, ζυμαρικά, ρύζι κ.α.)	0	1	2	3	4	5
	Ποτέ	1-4	5-8	9-12	13-18	>18
Πατάτες	0	1	2	3	4	5
	Ποτέ	1-4	5-8	9-15	16-21	>22
Φρούτα	0	1	2	3	4	5
	Ποτέ	1-6	7-12	13-20	21-32	>33
Λαχανικά	0	1	2	3	4	5
	Ποτέ	<1	1-2	3-4	5-6	>6
Όσπρια	0	1	2	3	4	5
	Ποτέ	<1	1-2	3-4	5-6	>6
Ψάρι	0	1	2	3	4	5
	Ποτέ	<1	1-2	3-4	5-6	>6
Κόκκινο κρέας και προϊόντα του	≤1	2-3	4-5	6-7	8-10	>10
	5	4	3	2	1	0
Πουλερικά	≤3	4-5	5-6	7-8	9-10	>10
	5	4	3	2	1	0
Πλήρες σε λιπαρά γαλακτοκομικά προϊόντα (τυρί, γιαούρτι, γάλα)	≤10	11-15	16-20	21-28	29-30	>30
	5	4	3	2	1	0
Χρήση ελαιολάδου στο μαγείρεμα (φορές / εβδομάδα)	Ποτέ	Σπάνια	<1	1-3	3-5	Καθημερινά
	0	1	2	3	4	5
Αλκοολούχα ποτά (ml / ημέρα, 100ml=12gr. αιθανόλης)	<300	300	400	500	600	>700 ή 0
	5	4	3	2	1	0

Παράρτημα 3:

ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Κωδικός:.....

Ημερομηνία:.....

ΑΤΟΜΙΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ

Ηλικία:..... Σωματικό βάρος (kg):..... Σύνθετος βάρος (kg):.....

Ύψος (m): B.M.I. (kg/(m)²):..... Ηλικία διάγνωσης:.....

1. Επάγγελμα;

2. Καπνίζετε;

Ναι Όχι

Πόσα pack years:.....

3. Είχατε κάποιο περιστατικό καρκίνου μαστού στη οικογένειά σας;

Ναι Όχι

4. Η ηλικία του πρώτου τοκετού σας ήταν μετά τα 30 χρόνια σας;

Ναι Όχι

5. Θηλάσατε τα παιδιά σας;

Ναι Όχι

6. Ηλικία έναρξης έμμηνου ρύσης (περιόδου):

Πρώιμη εμμηναρχή, πρώιμη ήβη: <8ετών	
Φυσιολογική εμμηναρχή: 8-<11 ετών	
Φυσιολογική όψιμη εμμηναρχή: 11-14 ετών	
Καθυστερημένη εμμηναρχή: >14 ετών	

(Μαλακά-Ζαφειρίου, 1999)

7. Ηλικία λήξης έμμηνου ρύσης:

Πρώιμη: <45 ετών	
Φυσιολογική: 45-55 ετών	
Καθυστερημένη: >55 ετών	

(Govan, et al., 1993)

8. Λαμβάνετε κάποιο φάρμακο (σχετικό με ορμόνες) συνταγογραφούμενο ή μη από ιατρό;

Όνομα φαρμάκου	Πάθηση για την οποία λαμβάνονταν

9. Παίρνατε αντισυλληπτικά;

Ναι Όχι









10. Φυσική δραστηριότητα εκτός εργασίας:

Γυμναστήριο ή άλλη αθλητική δραστηριότητα καθημερινά	
Γυμναστήριο ή άλλη αθλητική δραστηριότητα 2-3 φορές την εβδομάδα	
Περπάτημα 30 περίπου λεπτά την ημέρα (Σχεδόν) Καθόλου	

Παράρτημα 4:

ΜΕΡΙΔΕΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΠΥΡΑΜΙΔΑΣ ΤΩΝ ΗΠΑ ΚΑΙ ΣΥΓΚΡΙΣΗ ΑΥΤΩΝ ΜΕ ΤΑ ΙΣΟΔΥΝΑΜΑ ΤΡΟΦΙΜΩΝ (Μανιός, 2006)

Μερίδες τροφίμων πυραμίδας των ΗΠΑ* και σύγκριση αυτών με τα ισοδύναμα τροφίμων**

Ομάδα αμύλου	
 <p>1 φέτα ψωμί (1 ισοδύναμο ψωμιού)</p>	 <p>1 ταρτίγια 18" (60 g) (1,3 ισοδύναμο ψωμιού)</p>
 <p>1/2 κύπελο μαύρο ρύζι (1,5 ισοδύναμο ψωμιού)</p>	 <p>1 μεγάλο ατομικό ψωμάκι (44 g) (2 ισοδύναμο ψωμιού)</p>
 <p>1 κύπελο δημητριακά πρωινού ολικής άλεσης (1,3 ισοδύναμο ψωμιού)</p>	 <p>3 κύπελα ποπ κορν χωρίς προσθήκη λίπους (1 ισοδύναμο ψωμιού)</p>
 <p>5 κράκερ ολικής άλεσης (30 g συνολικά) (1 ισοδύναμο ψωμιού)</p>	 <p>1/2 κύπελο κουάκερ μεγετεμένο (1 ισοδύναμο ψωμιού)</p>

* Οι μερίδες τροφίμων της πυραμίδας των ΗΠΑ είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο www.pyramid.gov.

** Τα ισοδύναμα τροφίμων (ή διαβητικά ισοδύναμα) έχουν οριστεί από την Αμερικάνικη Διαβητολογική Εταιρεία και τον Αμερικάνικο Διαβητολογικό Σύλλογο. Στο παρόν σύγγραμμα έχουν ληφθεί υπόψη οι αναθεωρήσεις αυτών, που έγιναν το 1995 και το 2003 (Wheeler M. Nutrient database for the 2003 exchange lists for meal planning. J Am Diet Assoc 103,7: 894-920, 2003).

Ομάδα φρούτων



1 μικρό μήλο (1 κούπα) (1 ισοδύναμο φρούτου)



1 μεγάλη μπανάνα μήκους 20 cm (1 κούπα) (2 ισοδύναμα φρούτου)



1/2 κούπα φρουτοσαλάτα (1 ισοδύναμο φρούτου)



1 μέτριο τσαμπί σταφύλι με 50 ρώγες (1 1/2 κούπα) (3 ισοδύναμα φρούτου)



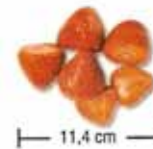
1/2 ποτήρι χυμός πορτοκάλι (1 ισοδύναμο φρούτου)



2 μεγάλα δαμάσκηνα (1 ισοδύναμο φρούτου)



1 μικρό πορτοκάλι (1/2 κούπα) (1 ισοδύναμο φρούτου)



1/2 κούπα φράουλες (0,4 ισοδύναμα φρούτου)

Ομάδα λαχανικών



1/2 κούπα ντομάτα (1/2 ισοδύναμο λαχανικών)



1 κούπα βρασμένα καρότα (2 ισοδύναμο λαχανικών)



15 cm

1/2 κούπα βρασμένο κουνουπίδι (1 ισοδύναμο λαχανικών)



11,4 cm

1/2 κούπα βρασμένο μπρόκολο (1 ισοδύναμο λαχανικών)



15 cm

1/2 κούπα φασολάκια (1 ισοδύναμο λαχανικών)



15 cm

1/2 κούπα καλαμπόκι (1 ισοδύναμο ψωμιού)



15 cm

1/2 κούπα μανιτάρια (1/2 ισοδύναμο λαχανικών)



7,6 cm

2 φέτες κρεμμύδι (1/4 κούπας) (1/4 ισοδύναμο λαχανικών)



1 κούπα μαρούλι (1 ισοδύναμο λαχανικών)



1 κούπα λάχανο (iceberg lettuce) (1 ισοδύναμο λαχανικών)



1 κούπα σπανάκι (1 ισοδύναμο λαχανικών)



1/2 κούπα κολοκυθάκια βρασμένα (1 ισοδύναμο λαχανικών)



1/2 κούπα φασόλια (1,5 ισοδύναμο ψωμιού)



1 μέτρια πατάτα (120 g) (1,3 ισοδύναμο ψωμιού)

Ομάδα κρέατος



1/2 στήθος κοτόπουλου (90 g) (3 ισοδύναμα άπαχου κρέατος)



15 cm

120 g χοιρινή μπριζόλα χωρίς ορατό λίπος (4 ισοδύναμα άπαχου κρέατος)



19 cm

6 λεπτές φέτες ζαμπόν (60g) (2 ισοδύναμα άπαχου κρέατος)



19 cm

7 μέτριες γαρίδες (60 g) (2 ισοδύναμα τελείως άπαχου κρέατος)



1 αβγό (50 g) (1 ισοδύναμο ημίπαχου κρέατος)



26,6 cm

240 g σολωμός (8 ισοδύναμα άπαχου κρέατος)

Ομάδα γαλακτοκομικών



1/2 κούπα γασούρτι 2% λιπαρών (0,75 ισοδύναμο ημίπαχου γάλακτος)



1 κούπα πλήρες γάλα (240-250 ml) (1 ισοδύναμο πλήρους γάλακτος)



7,6 cm

2 φέτες ελβετικό τυρί (22 g η μία) (περίπου 1 ισοδύναμο ολόπαχου κρέατος)



15 cm

1/3 κούπας τριμμένο τυρί τσένταρ (1,3 ισοδύναμο ολόπαχου κρέατος)

Ομάδα λίπους



10 cm

25 αμύγδαλα (30 g) (3,7 ισοδύναμο μονοακόρεστου λίπους)



10 cm

9 μισά καρύδια (2,25 ισοδύναμο πολυακόρεστου λίπους)



10 cm

13 κάσιους (30 g) (2 ισοδύναμο μονοακόρεστου λίπους)



11 μέτριες ελιές (περίπου 1 ισοδύναμο μονοακόρεστου λίπους)

Παράρτημα 5:

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΟ ΔΕΛΤΙΟ ΓΙΑ ΜΕΛΕΤΗ «Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ»

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ (Τ.Ε.Ι.) ΚΡΗΤΗΣ, ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΗΤΕΙΑΣ

ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

Δ/ση: Ι. Κονδύλακη 46
72300 Σητεία Κρήτης
Τηλ.: (2843) 029490-92-93-97
Fax: (2843) 026683

ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΑΚΟ ΔΕΛΤΙΟ ΓΙΑ ΜΕΛΕΤΗ «Ο ΡΟΛΟΣ ΤΗΣ ΜΕΣΟΓΕΙΑΚΗΣ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΠΡΟΛΗΨΗ ΤΟΥ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ»

Σας προσκαλούμε να λάβετε μέρος σε μια μελέτη προσδιορισμού διατροφικών συνηθειών που σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού. Παρακαλώ αφιερώστε λίγο χρόνο να διαβάσετε τις παρακάτω πληροφορίες προσεκτικά. Μη διστάσετε να μας ρωτήσετε αν κάτι δεν είναι κατανοητό ή αν θέλετε περισσότερες πληροφορίες. Σκεφθείτε και αποφασίστε αν επιθυμείτε ή όχι να λάβετε μέρος. Αν επιθυμείτε να λάβετε μέρος, θα πρέπει να δώσετε τη γραπτή σας συγκατάθεση. Καθώς η συμμετοχή σας είναι πλήρως εθελοντική, έχετε το δικαίωμα να παραιτηθείτε από τη μελέτη οποιαδήποτε στιγμή.

Για ποιο λόγο γίνεται αυτή η μελέτη;

Η Μεσογειακή Διατροφή αντικατοπτρίζει τις τυπικές διατροφικές συνήθειες των κατοίκων της περιοχής της λεκάνης της Μεσογείου. Η ελληνική εκδοχή της Μεσογειακής Διατροφής αποτελείται από προϊόντα που παράγονται στην Ελλάδα και διαμόρφωσαν τις διατροφικές συνήθειες των Ελλήνων από την αρχαιότητα μέχρι σήμερα. Τα τελευταία πενήντα χρόνια έχει εμφανιστεί στο παγκόσμιο προσκήνιο μια ομόφωνη διεθνής επιστημονική άποψη ότι η παραδοσιακή διατροφή των χωρών της Μεσογείου είναι πιο υγιής συγκριτικά με τις δυτικές δίαιτες. Η μεσογειακή διατροφή είναι πλούσια σε φρούτα και λαχανικά και περιλαμβάνει ζυμαρικά, ψωμί, δημητριακά, ρύζι και πατάτες, πουλερικά και ψάρια, αποβουτυρωμένα γαλακτοκομικά προϊόντα, ξηρούς καρπούς, εποχιακά τρόφιμα και ελάχιστο κρέας. Επιπλέον όμως περιλαμβάνει δύο βασικά συστατικά: το ελαιόλαδο, που είναι η κύρια πηγή λίπους και το κρασί. Η ημερήσια πρόσληψη γαλακτοκομικών γίνεται κυρίως με τη μορφή τυριού ή γιαουρτιού και το πιο συνηθισμένο επιδόρπιο είναι τα φρούτα εποχής. Τα γλυκά καταναλώνονται λίγες φορές την εβδομάδα, ενώ πολλές φορές τη θέση της ζάχαρης παίρνει το μέλι. Το κόκκινο κρέας και τα προϊόντα κρέατος καταναλώνονται λίγες φορές το μήνα και σε μικρές ποσότητες, σε αντίθεση με το κοτόπουλο και το ψάρι που καταναλώνονται κάθε εβδομάδα. Τέλος, πολύ συχνή είναι και η κατανάλωση κρασιού (ένα ή δύο ποτήρια κρασί κάθε ημέρα).

Η Παραδοσιακή Μεσογειακή Διατροφή φαίνεται ότι μειώνει σημαντικά την ενδογενή παραγωγή οιστρογόνων, λόγω της μείωσης των μεταβολιτών τους. Χρειάζεται όμως περαιτέρω διερεύνηση έτσι ώστε να προσδιοριστούν εκείνα τα θρεπτικά συστατικά που μειώνουν αποτελεσματικά τα επίπεδα οιστρογόνων και, ως εκ τούτου, παρέχουν μια βάση για να αναπτυχθούν τα κατάλληλα διαιτητικά προληπτικά μέτρα για τον καρκίνο του μαστού.

Γενικά η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών έχει συνδεθεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του μαστού. Ιδιαίτερα θετικές επιδράσεις φαίνεται να έχουν τα λαχανικά (πράσινα φυλλώδη, τα κίτρινα και πορτοκαλί π.χ. καρότα). Η υψηλή κατανάλωση μονοακόρεστων και

πολυακόρεστων λιπαρών οξέων που κυριαρχεί στη Μεσογειακή διατροφή φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο. Έτσι, το ελαιόλαδο που είναι η κύρια μορφή λίπους, περιέχει μονοακόρεστα λιπαρά οξέα και αντιοξειδωτικές ουσίες οι οποίες καθυστερούν την υπεροξειδωση των λιπιδίων. Αντίθετα, μειωμένη είναι η κατανάλωση κορεσμένου λίπους π.χ. κόκκινο κρέας η οποία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού.

Ποιος είναι ο σκοπός της μελέτης;

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να μελετηθεί η συσχέτιση της μεσογειακής διατροφής με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού σε ένα πληθυσμό μετεμμηνοπαυσιακών γυναικών της Αθήνας. Η μελέτη στην ηλικιακή αυτή ομάδα είναι πολύ σημαντική γιατί μπορεί να συμβάλει στην πρόληψη ίσως και στην αντιμετώπιση της νόσου. Από τα συμπεράσματα αυτής της μελέτης-υπόθεσης θα γίνουν προτάσεις για μελλοντικές εφαρμογές και μελέτες παρέμβασης σε αντίστοιχους πληθυσμούς.

Ποιος θα συμμετάσχει στη μελέτη;

Στην παρούσα μελέτη θα πάρουν μέρος περίπου 100 γυναίκες ηλικίας 50-70 ετών, οι οποίες θα χωριστούν σε δύο ίδιες αριθμητικά ομάδες, με κοινά χαρακτηριστικά μέσης ηλικίας και διασποράς. Τα κριτήρια επιλογής για συμμετοχή είναι:

- Γυναίκες μετεμμηνοπαυσιακές ηλικίας 50-70 ετών
- Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με διαγνωσμένο καρκίνο του μαστού εντός τεσσάρων ετών (50%)
- Υγιείς μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες (50%)

Τι ακριβώς θα κάνουν οι συμμετέχουσες;

Οι συμμετέχουσες θα συμπληρώσουν ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφίμων υπό τη διακριτική παρουσία του διαιτολόγου, ώστε να απαντηθούν τυχόν ερωτήσεις. Η συμπλήρωση του ερωτηματολογίου αυτού διαρκεί περίπου 10-15 λεπτά. Επίσης το ερωτηματολόγιο θα περιλαμβάνει σύντομο οικογενειακό, ιατρικό ιστορικό και κάποια δημογραφικά χαρακτηριστικά (π.χ. ηλικία κλπ.).

Παράγοντες δεοντολογίας

Ακόμα και αν έχετε δώσει τη συναίνεσή σας για τη συμμετοχή σας στη μελέτη, μπορεί αυτή να ακυρωθεί οποιαδήποτε στιγμή θέλετε.

Ποιος θα έχει πρόσβαση στα αποτελέσματά μου;

Τα αποτελέσματα θα αξιοποιηθούν μόνο για ερευνητικούς σκοπούς και δεν θα δοθούν σε ιδιώτες ασφαλιστικές εταιρείες ή στο κοινό. Τα αποτελέσματα της μελέτης μπορεί να παρουσιαστούν συνολικά σε επιστημονικά συνέδρια. Τα ονόματα των συμμετεχόντων δεν θα φανούν σε καμία δημοσίευση ή παρουσίαση των αποτελεσμάτων της μελέτης.

Η ερευνητική ομάδα

Κύριοι ερευνητές:

Βλαχάκη Μαρία, προπτυχιακή φοιτήτρια Διατροφής & Διαιτολογίας, ΑΤΕΙ Κρήτης, Παραρτήματος Σητείας

Παπαδοπούλου Αγνή – Μαρία, προπτυχιακή φοιτήτρια Διατροφής & Διαιτολογίας, ΑΤΕΙ Κρήτης, Παραρτήματος Σητείας

Συνεργαζόμενοι ερευνητές:

Βλαστός Ιωάννης, ιατρός, ωρομίσθιος καθηγητής τμήματος Διατροφής & Διαιτολογίας, ΑΤΕΙ Κρήτης

Μανιαδάκης Ηλίας, ιατρός, ειδικευόμενος πνευμονολογίας

Παπαδάκη Αγγελική, διατροφολόγος, ωρομίσθια καθηγήτρια τμήματος Διατροφής & Διαιτολογίας, ΑΤΕΙ Κρήτης

Ποιος χρηματοδοτεί τη μελέτη;

Η μελέτη δεν χρηματοδοτείται από εξωτερικές πηγές, δεν έχει κανένα απολύτως κερδοσκοπικό χαρακτήρα ούτε θα επιβαρύνει οικονομικά το νοσηλευτικό ίδρυμα ή τους ασθενείς.

Παράρτημα 6:

ΦΟΡΜΑ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ

**ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΙΔΡΥΜΑ (Τ.Ε.Ι.)
ΚΡΗΤΗΣ, ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΣΗΤΕΙΑΣ**

ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ

Κωδικός _____
(Μη συμπληρώσετε)

Δ/ση: Ι. Κονδυλάκη 46
72300 Σητεία Κρήτης
Τηλ.: (2843) 029490-92-93-97
Fax: (2843) 026683

ΔΗΛΩΣΗ ΑΠΟΔΟΧΗΣ ΣΥΜΜΕΤΟΧΗΣ ΓΙΑ ΤΗ ΣΥΜΠΛΗΡΩΣΗ ΤΟΥ
ΕΡΩΤΗΜΑΤΟΛΟΓΙΟΥ ΣΥΧΝΟΤΗΤΑΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ ΣΤΑ
ΠΛΑΙΣΙΑ ΤΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΚΤΙΜΗΣΗ ΤΩΝ ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΩΝ
ΣΥΝΗΘΕΙΩΝ ΜΕΤΕΜΜΗΝΟΠΑΥΣΙΑΚΩΝ ΓΥΝΑΙΚΩΝ

ΟΝΟΜΑ(προαιρετικό): _____

ΕΠΩΝΥΜΟ(προαιρετικό): _____

ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ: _____

ΥΠΟΓΡΑΦΗ(προαιρετική): _____

ΣΧΟΛΙΟ ΣΥΜΜΕΤΕΧΟΝΤΑ: _____

* Η παρούσα μελέτη διασφαλίζει την ανωνυμία και προστατεύει τα ιατρικά και τα προσωπικά δεδομένα όλων των συμμετεχόντων. Η συμπλήρωση στοιχείων είναι για τυπικούς και λόγους εγκυρότητας. Παρακαλούμε η δήλωση να συμπληρωθεί και να επιστραφεί.