

ΤΕΧΝΟΛΟΓΙΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΥΠΡΟΥ

ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ



ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Θέμα: «Η σημασία της αντιοξειδωτικής διατροφής στην πρόληψη
του καρκίνου του μαστού»

ΧΡΥΣΑΝΘΗ ΓΙΑΓΚΟΥ

Α.Φ.Τ: 2010069019, Α.Π.Τ: 972176

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια: ΘΕΟΛΟΓΙΑ ΤΣΙΤΣΗ

ΛΕΜΕΣΟΣ 2014

Πνευματικά δικαιώματα

Copyright © Γιάγκου Χρυσάνθη (2014)

Με επιφύλαξη παντός δικαιώματος. All rights reserved.

Η έγκριση της πτυχιακής διατριβής από το Τμήμα Νοσηλευτικής του Τεχνολογικού Πανεπιστημίου Κύπρου δεν υποδηλώνει απαραίτητως και αποδοχή του συγγραφέα εκ μέρους του Τμήματος.

Ευχαριστίες:

Θερμές ευχαριστίες εκφράζω σε όσους συνέβαλαν και βοήθησαν για την ολοκλήρωση αυτής εργασίας. Στην οικογένεια μου για την στήριξη της διάρκειας των σπουδών μου.

Ιδιαίτερες ευχαριστίες, εκφράζω στην καθηγήτρια μου Κ.Θεολογία Τσίτση για τον χρόνο που αφιέρωσε, την πολύτιμη καθοδήγηση και την στήριξη που μου παρείχε για την συγγραφή της πτυχιακής εργασίας μου.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

ΕΙΣΑΓΩΓΗ: Ο καρκίνος του μαστού, είναι ένας από τους πιο συχνούς καρκίνους ανάμεσα στον γυναικείο και αντρικό πληθυσμό. Στην πτυχιακή αυτή θα μιλήσουμε γενικά για τα μέτρα πρόληψης ενάντια στον καρκίνο του μαστού, όπως αναφέρεται και στο κεφάλαιο 1. Η Επιδημιολογία αναγράφεται με τους τύπους του καρκίνου (και σπάνιες μορφές καρκίνου σε άνδρες), στο τρόπο ζωής και στους παράγοντες κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού με έμφαση στη διατροφή αφού το θέμα που θα αναλυθεί πιο κάτω είναι η Σημασία των αντιοξειδωτικών τροφών στο καρκίνο του μαστού. Τα αποτελέσματα και κάποια από τα συμπεράσματα που δεν είναι στατιστικά σημαντικά, αναλύονται μέσα από τα επιστημονικά άρθρα που χρησιμοποιήθηκαν την εργασία μέσα από τις επιστημονικές έρευνες που έγινα.

ΣΚΟΠΟΣ: Ο Σκοπός αυτής της πτυχιακής ανασκόπησης, είναι η διερεύνηση της σχέσης επίδρασης των αντιοξειδωτικών τροφών στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού.

ΥΛΙΚΟ ΚΑΙ ΜΕΘΟΔΟΣ: Χρησιμοποιήθηκαν δημοσιευμένες ερευνητικές μελέτες και επιστημονικά άρθρα μέσω αναζήτησης στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων PUBMED.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ: Για την καλύτερη παρουσίαση των αποτελεσμάτων ακολουθείται η περιγραφή ανά θεματική κατηγορία . Γίνεται ομαδοποίηση σε σχέση με το υλικό και μέθοδο και των κύριων ευρημάτων. Η παρουσίαση των ερευνών αρχίζει με την πρώτη υποκατηγορία.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑ: Μέσα από την έρευνα αυτή κάποια τρόφιμα φαίνεται να συμβάλουν σαν ένας προστατευτικός παράγοντας πρόληψης για το καρκίνο του μαστού. Παρόλα αυτά οι έρευνες δεν δίνουν ακριβής αποτελέσματα έτσι χρειάζεται περαιτέρω έρευνα του θέματος σε μεγαλύτερο χρονικό διάστημα για πιο έγκυρα αποτελέσματα.

ABSTRACT

INTRODUCTION: Breast cancer is one of the most common cancers among the female and male population. In this thesis we will talk generally about prevention measures against breast cancer, as mentioned in Chapter 1. Epidemiology is indicated amongst the types of cancer (and rare forms, Ca in men) looking through lifestyle factors and cancer risk breast with emphasis on diet since the issue that will be discussed below is the Importance of antioxidant foods in breast cancer . The results, as well as some conclusions that I have reached throughout this research are analysed through the scientific articles used for this project together with scientific research.

PURPOSE: The purpose of this dissertation review is to investigate the relationship effect of antioxidant foods in the prevention of breast cancer.

MATERIAL AND METHODS: Published research studies were used together with scientific articles found after researching in electronic databases such as PUBMED.

RESULTS : For the best presentation of the results a description by the subject matter will be followed. Clustering is in relation to the material and method and main findings. The presentation of the research begins with the first subcategory.

CONCLUSION: To sum up, it can be seen throughout this study that some foods seem to contribute as a protective agent for the prevention of breast cancer. However, this research is not completely accurate and as to the subject matter mo.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

Εισαγωγή

Εννοιολογικό πλαίσιο	10
1.1 καρκίνος.....	10-11
1.1.1 καρκίνος του μαστού.....	11-12
1.2 σημασία της διατροφή για την πρόληψη του καρκίνου.....	12-13
2. αντιοξειδωτικά και καρκίνος του μαστού	
2.1 ελεύθερες ρίζες και καρκίνος.....	13-15
2.2 αντιοξειδωτικά	
2.2.1 ορισμός	15-16
2.2.2 μηχανισμοί δράσης των αντιοξειδωτικών	16-18
2.3 Μελέτες επίδρασης των αντιοξειδωτικών ουσιών στο καρκίνο του μαστού.....	18-19
2.3.1 Σελήνιο.....	19-20
2.3.2 Βιταμίνη Ε.....	20-21
2.3.3 Καροτενοειδή.....	21-23
2.3.4 Φλαβονοειδή.....	23-27
2.3.5 Ρεσβερατρόλη.....	27-29
2.3.6 Βιταμίνη D.....	29-31
3. Σκοπός	31
4. Υλικό και μέθοδος.....	31-32
5. Αποτελέσματα.....	32-34
6. Συζήτηση.....	35-37
7. Περιορισμοί μελέτης.....	37
8. Γενικό συμπέρασμα και εισηγήσεις.....	37-38
9. Βιβλιογραφία.....	39-43

Κατάλογος πινάκων:

Πίνακας 1: Ολοκληρωμένες κλινικές δοκιμές των αντιοξειδωτικών ως προληπτικοί παράγοντες του καρκίνου.....	33-34
---	-------

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΔΙΑΓΡΑΜΜΑΤΩΝ:

Εικόνα 1: Οι υπο-τύποι του καρκίνου του μαστού	12
Εικόνα 2: Τα φυσικά αντιοξειδωτικά χωρίζονται σε κατηγορίες.....	16
Εικόνα 3: Οι διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης των αντιοξειδωτικών.....	18
Εικόνα 4: Χημική δράση της φυσικής βιταμίνης E	21
Εικόνα 5: Υποκατηγορίες των φλαβονοειδών και οι τυπικές πλούσιες πηγές τροφίμων τους	24
Εικόνα 6: Οι δομές των έξι υποκατηγοριών φλαβονοειδών.....	24
Εικόνα 7: Οι μοριακοί στόχοι για τα φλαβονοειδή στην πρόληψη του καρκίνου.....	26
Εικόνα 8: Αναστολή της σύνθεσης των οιστρογόνων και σηματοδότησης από καλσιτριόλη.....	31

ΣΥΝΤΟΜΟΓΡΑΦΙΕΣ

BRCA1 ,BRCA2= Γονίδια σε μετάλλαξη και προκαλούν καρκίνο του μαστού.

DNA= δεσοξυρινονουκλεϊνικό οξύ

Ros= ελεύθερες ρίζες

RNS= ενεργά είδη αζώτου

AH= αντιοξειδωτική ρίζα

FR= ελεύθερη ρίζα

NO= νιτρικό οξείδιο

ER= οιστρογονικό υποδοχέα

ERX= Υπεροξειδάση της γλουταθειόνης

TrxR= αναγωγή της θειορεδοξίνης

EGCG= Φλαβονοειδή

Εισαγωγή:

1. Καρκίνος

Στις περισσότερες χώρες του κόσμου, όπως και στην χώρα μας, ο καρκίνος αποτελεί τη δεύτερη αιτία θανάτου μετά τα καρδιαγγειακά νοσήματα. Οι πιο συχνές αιτίες θανάτου από καρκίνο παγκοσμίως είναι κατά φθίνουσα σειρά :

- Ο καρκίνος του πνεύμονα
- Ο καρκίνος του στομάχου
- Ο καρκίνος του ήπατος
- Ο καρκίνος του παχέος εντέρου
- Ο καρκίνος του μαστού (WHO 2006)

Ο καρκίνος είναι μια πάθηση για την οποία έχουν ενοχοποιηθεί ποικίλλες μεταλλάξεις του γενετικού υλικού. Για τις μεταλλάξεις αυτές, φαίνεται ότι παίζουν καθοριστικό ρόλο, πέραν των γονιδιακών και περιβαλλοντικοί παράγοντες, για τους οποίους τόσο τα άτομα, όσο και οι οργανωμένες κοινωνίες μπορούν να παρέμβουν. Οι παράγοντες χωρίζονται σε κοινωνικό-οικονομικοί παράγοντες, λοιμογόνοι και περιβαλλοντικοί παράγοντες καθώς επίσης και οι ατομικοί παράγοντες κινδύνου όπως είναι για παράδειγμα το κάπνισμα, η κατανάλωση αλκοόλ, η παχυσαρκία, η έλλειψη σωματικής άσκησης και κυρίως η διατροφή που θεωρείται μερικώς υπεύθυνη για το 30-40% όλων των καρκίνων, χωρίς βέβαια να αποτελεί από μόνη της, την αιτία ή την θεραπεία του καρκίνου (America cancer Society, 2007). Η διατροφή είναι το θέμα που θα αναλύσουμε πιο κάτω με σκοπό να διερευνήσουμε την σχέση επίδρασης των αντιοξειδωτικών τροφών στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού.

Ο καρκίνος θεωρείται νόσος πολυσταδιακή και πολυπαραγοντική. Η σταδιακή εξέλιξη του καρκίνου ξεκινάει με τη δημιουργία του πρώτου νεοπλασματικού κυττάρου και συνεχίζει με την τοπική αύξηση του όγκου, τη διείσδυση και την επέκταση στους παρακείμενους ιστούς και τελικά την εξάπλωση του νεοπλάσματος σε άλλους πιο απομακρυσμένους ιστούς και όργανα. Αυτό ονομάζεται μετάσταση και γίνεται μέσω αιμοφόρων αγγείων και λεμφαγγείων. Τα τελευταία χρόνια η έρευνα γύρω από τον καρκίνο έχει οδηγήσει στη διαπίστωση ότι

πρόκειται για μια ασθένεια η οποία περιλαμβάνει δυναμικές αλλαγές του γονιδιώματος, με κυριότερες τις μεταλλάξεις των ογκογονιδίων και των ογκοκατασταλτικών γονιδίων από μοριακής πλευράς και χρωμοσωμικές ανακατατάξεις από κυτταρογενετικής πλευράς.

Στη διαδικασία της καρκινογένεσης εμπλέκονται δύο κατηγορίες γονιδίων, τα ογκογονίδια και τα ογκοκατασταλτικά γονίδια. Η πρώτη κατηγορία αναφέρεται σε αυτά που επιτελούν μεταλλάξεις φυσιολογικών γονιδίων. Ενώ τα ογκοκατασταλτικά γονίδια, είναι γονίδια τα οποία μεταφράζονται σε πρωτεϊνικά μόρια που λειτουργούν ως αναστολείς κυτταρικού πολλαπλασιασμού και μπορούν να απενεργοποιηθούν εξαιτίας των μεταλλάξεων. Η θέση και ο τύπος αυτών που οδηγούν σε απενεργοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων διαφέρει από τον έναν καρκίνο στον άλλο. Στις περισσότερες περιπτώσεις, οι μεταλλάξεις αυτών των γονιδίων μεταβάλουν τη σειρά των βάσεων με τέτοιο τρόπο ώστε να παράγονται ακρωτηριασμένα πρωτεϊνικά προϊόντα, εξαιτίας πρόωρων κωδικονίων διακοπής της μετάφρασης. Τέτοιου είδους μεταλλάξεις είναι συχνές στα γονίδια BRCA. Περίπου το 40% των κληρονομικών καρκίνων του μαστού σχετίζονται με μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2. Η κατανομή των μεταλλάξεων διαφέρει ανάμεσα σε διαφορετικούς πληθυσμούς και εθνότητες ανά τον κόσμο (Carocho M.Ferreira, 2013). ο καρκίνος είναι το μείζον πρόβλημα, καθώς το 25 % των θανάτων προκαλείται από τα κακοήγη νεοπλάσματα (Quiler, 2013) .

Εννοιολογικό πλαίσιο

Σε αυτό το κεφάλαιο γίνεται μια προσπάθεια ανάλυσης όλων των όρων και εννοιών που σχετίζονται με το υπό μελέτη θέμα. Με αυτό το τρόπο πιστεύω ότι γίνεται το θέμα πιο κατανοητό για το ερευνητικό πρόσωπο και η σημαντικότητα του θέματος όσο αφορά την σημασία των αντιοξειδωτικότητας των τροφών στο καρκίνο του μαστού.

1.1.1 Καρκίνος του μαστού

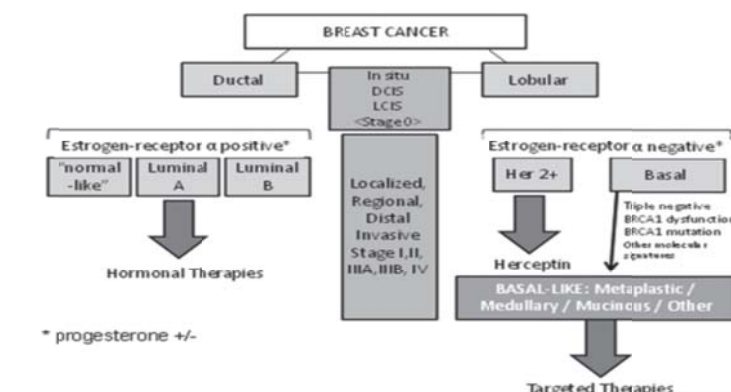
Ο καρκίνος του μαστού είναι ο καρκίνος με τη μεγαλύτερη συχνότητα στις γυναίκες με ποσοστό που φτάνει τον 1 στους 3 καρκίνους που έχουν διαγνωστεί (Thomson 2012). Στις αναπτυσσόμενες χώρες η θνησιμότητα όσο και οι επιπτώσεις του, αυξάνονται συνεχώς (Laceyetal. 2002) ενώ όσον αφορά τις αναπτυγμένες χώρες χαρακτηριστικό είναι το παράδειγμα του Καναδά που αποτελεί τη δεύτερη πιο συχνή αιτία θανάτου (Panetal. 2011).

Ο κίνδυνος εμφάνισης του καρκίνου του μαστού αυξάνεται ταχύτητα με την αύξηση της ηλικίας. Μετά την εμμηνόπαυση συνεχίζει να αυξάνεται, αλλά με πιο αργό ρυθμό. Η μικρή

ηλικία τεκνοποίησης της μητέρας αποτελεί προστατευτικό παράγοντα, ενώ η γέννηση παιδιού μετά τα 35 της χρόνια είναι επιβαρυντικό. Η πρόιμη εμμηναρχή και η όσιμη εμμηνόπαυση, το υψηλό ανάστημα και η παχυσαρκία μετα-εμμηνοπαυσιακών γυναικών σχετίζονται με τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του μαστού (Holmes&Hyman, 2003).

Η μεγάλη πρόοδος στην κατανόηση της αιτιολογίας και στον κίνδυνο της νόσου είχαν ως αποτέλεσμα την ανάπτυξη άκρως αποτελεσματικών και στοχευμένων αγωγών για τη θεραπεία των γυναικών που διαγνώστηκαν με καρκίνο του μαστού. Επιπλέον, υπήρξε σημαντική αύξηση στην έγκαιρη ανίχνευση, καθώς εκτιμάται πως το 66,5% των γυναικών πραγματοποιεί έλεγχο με μαστογραφία. Ο συνδυασμός των δύο αυτών παραγόντων οδήγησαν σε πολύ υψηλά ποσοστά επιβίωσης περίπου 99% όσον αφορά τις μη-Ισπανικές άσπρες γυναίκες (NHWs) στις οποίες ο καρκίνος έχει εντοπιστεί στο πρώτο στάδιο και για αυτές που ανιχνεύεται μετά από 5, 10, και 15 χρόνια τα ποσοστά επιβίωσης είναι 89%, 82% και 77%, αντίστοιχα (American Cancer Society, 2009). Οι τάσεις αυτές έχουν οδηγήσει σε ένα συνεχώς αυξανόμενο πληθυσμό επιζώντων του καρκίνου του μαστού, οι οποίοι αποτελούν μια ομάδα με μοναδικές διατροφικές ανησυχίες και ανάγκες που πλέον πλησιάζει τα 3 εκατομμύρια (Thomson 2012).

Κατά τις τελευταίες 2-3 δεκαετίες, η έρευνα για τον καρκίνο του μαστού έχει αποδείξει ότι η ασθένεια αυτή είναι εξαιρετικά μεταβλητή όσον αφορά τους υποτύπους του όγκου καθώς και του μεγάλου εύρους των αιτιών (εικόνα 1). Το μεγαλύτερο ποσοστό των καρκίνων του μαστού προκύπτει από το μετασχηματισμό ενός υγιούς ιστού σε κακοήθη είτε διαμέσου των λόβιων ή των αγωγών του μαστού, εξαίρεση αποτελεί ο φλεγμονώδης καρκίνος του μαστού, ο οποίος είναι περισσότερο διάχυτος και συσχετίζεται ισχυρά με μια έντονη φλεγμονώδη απόκριση.



Εικόνα 1. Οι υπό-τυποι του καρκίνου του μαστού (από Thomson 2012).

1.2 Σημασία της διατροφής για την πρόληψη του καρκίνου

Επιστημονικά στοιχεία που αποδεικνύουν ότι οι περιβαλλοντικοί παράγοντες παίζουν κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού παρέχονται από οικολογικές μελέτες και από μελέτες με κύριο χαρακτηριστικό τη μετανάστευση στην χώρα. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι οι πληθυσμοί που προέρχονται από χώρες που παρουσιάζουν χαμηλό ποσοστό εμφάνισης καρκίνου του μαστού και μεταναστεύουν σε χώρες όπου ο καρκίνος του μαστού κατέχει υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης τότε οι πληθυσμοί αποκτούν τα ίδια ποσοστά με τους μετανάστες μέσα σε χρονικό διάστημα μίας ή δύο γενεών (Vera-Ramirezetal. 2013).

Σημαντικός ρόλος στη διατροφή έχει αποδοθεί, εξαιτίας της μεγάλης απόκλισης στα ποσοστά του καρκίνου διεθνώς, γεγονός που ίσως να οφείλεται στις αντιοξειδωτικές ιδιότητες επιλεγμένων θρεπτικών ουσιών, που επιδρούν στην επιδιόρθωση του DNA, στις μεταλλάξεις του DNA, στην αποτοξίνωση του μεταβολισμού, στη διέγερση των αυξητικών παραγόντων και στην πιθανή αντι-οιστρογονική επίρεια κάποιου θρεπτικού(Michelsetal. 2007). Αντίθετα, για μερικά τρόφιμα και θρεπτικές ουσίες έχει προταθεί ότι αυξάνουν τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού μέσω της αύξησης των κυκλοφορούντων επιπέδων των ενδογενών οιστρογόνων, των αυξητικών παραγόντων τύπου-ινσουλίνης, ή άλλων αυξητικών παραγόντων. Συνεπώς είναι σημαντικό να κατανοηθούν πώς οι συνήθειες στον τρόπο ζωής, όπως η διατροφή και η σωματική δραστηριότητα των γυναικών μπορούν να αλλάξουν μετά τη διάγνωση με καρκίνο του μαστού ή και να βελτιώσουν την πρόγνωση (Georgeetal. 2011). Επιπλέον, επιδημιολογικές μελέτες έχουν δείξει ότι η συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού είναι σημαντικά υψηλότερη στις αναπτυσσόμενες χώρες από ότι στις ανεπτυγμένες και αυτή η γεωγραφική διακύμανση μπορεί να αποδοθεί ή και να εξηγήσει, τουλάχιστον εν μέρει, τις διαφορές στον τρόπο ζωής και των συνηθειών, μεταξύ των οποίων η διατροφή φαίνεται να παίζει σημαντικό ρόλο (Vera-Ramirezetal. 2013). Οι προσπάθειες, λοιπόν, για την πρόληψη ή για θεραπεία του καρκίνου επικεντρώνουν συνεχές ερευνητικό ενδιαφέρον, πιο συγκεκριμένα μελέτες που προσπαθούν να βρουν τη σχέση μεταξύ του οξειδωτικού στρες και της διαδικασίας της καρκινογένεσης έχουν βρει πιθανές χημειο-προληπτικές ενώσεις και ενώσεις με αντιοξειδωτικές δραστηριότητες(Bennettetal. 2012).

2. Αντιοξειδωτικά και καρκίνος του μαστού

2.1 Ελεύθερες ρίζες και καρκίνος

Εσωτερικά του κυττάρου, οι ελεύθερες ρίζες παράγονται φυσιολογικά κατά τη διάρκεια του μεταβολισμού στο εσωτερικό των μιτοχονδρίων, μέσω της οξειδάσης της ξανθίνης, των υπεροξεισωματίων, των φλεγμονωδών διεργασιών, της φαγοκυττάρωσης, των μονοπατιών του αραχιδονικού οξέους, της ισχαιμίας και της σωματικής άσκησης. Εξωτερικοί παράγοντες που συμβάλουν στην παραγωγή των ελεύθερων ριζών είναι το κάπνισμα, οι περιβαλλοντικοί ρύποι, η ακτινοβολία, τα φάρμακα, τα φυτοφάρμακα, οι βιομηχανικοί διαλύτες και το όζον. Συνεπώς, τα στοιχεία αυτά, που είναι απαραίτητα για τη ζωή κυρίως το οξυγόνο έχουν καταστροφικές συνέπειες για το ανθρώπινο σώμα μέσω αυτών των δραστικών ριζών (Carocho&Ferreira 2013). Εκτιμάται ότι κατά μέσο όρο, κάθε μέρα ένα ανθρώπινο κύτταρο στοχεύεται από τις ελεύθερες ρίζες περίπου 10^5 φορές προκαλώντας οξειδωτικό στρες (Valkoetal. 2004). Η υπερβολική παραγωγή ελεύθερων ριζών και η ανεπάρκεια του αντιοξειδωτικού συστήματος άμυνας μπορεί να οδηγήσει σε οξειδωτικό στρες, προκαλώντας ζημιά στις πρωτεΐνες, το DNA, το RNA, τα σάκχαρα και τα λιπίδια. Επίσης, πειραματικά δεδομένα έχουν υποστηρίξει την ιδέα ότι το οξειδωτικό στρες συμβάλλει στην ανάπτυξη διαφόρων παθολογιών συμπεριλαμβανομένων των καρδιαγγειακών παθήσεων, των νευροεκφυλιστικών νόσων, στο καρκίνο και τη γήρανση (López-Alarcón&Denicola 2013).

Όσον αφορά τις πρωτεΐνες, υπάρχουν τρεις διαφορετικοί τρόποι που μπορούν να τροποποιηθούν οξειδωτικά: (1) οξειδωτική τροποποίηση ενός ειδικού αμινοξέος, (2) διαμεσολαβούμενη από τις ελεύθερες ρίζες διάσπαση πεπτιδίου και (3) σχηματισμός πρωτεΐνης με διασταυρωτικούς δεσμούς εξαιτίας της αντίδρασης με τα προϊόντα υπεροξειδωσής λιπιδίων (Loboetal. 2010). Οι βλάβες που προκαλούνται από τις ελεύθερες ρίζες στο DNA μπορούν να περιγραφούν ως προς το χημικό επίπεδο όσο και σε δομικό καθώς έχουν χαρακτηριστικό μοτίβο τροποποίησης παραγωγή θέσεων χωρίς βάσεις, διαγραφή, τροποποίηση όλων των βάσεων, σπασίματα της αλυσίδας και χρωμοσωμικές διατάξεις(Carocho&Ferreira 2013).

Το οξειδωτικό στρες αποτελεί βασικό συστατικό για τη σύνδεση της περιβαλλοντικής τοξικότητας στην πολυσταδιακή διαδικασία του καρκίνου. Οι ελεύθερες ρίζες (ROS)

θεωρούνται μία από τις αιτίες που τον προκαλούν, καθώς αυτός περιλαμβάνει διάφορα οξειδωτικά στάδια και τη μετατροπή πολλών προ-οξειδωτικών στην καρκινογόνο τους μορφή. Επίσης, είναι πιθανό το δραστικό οξυγόνο, οι δραστικές ελεύθερες ρίζες και τα καρβονυλικά παράγωγα που προκαλούνται από την υπεροξείδωση να είναι υπεύθυνα για μέρος της μεταλλακτικής εκκίνησης και ανάπτυξης.

Για να αντισταθμιστούν τα παράγωγα ROS από έναν τραυματισμό, τα ενδογενή αντιοξειδωτικά συστήματα άμυνας λειτουργούν μέσω χηλικής σύμπλεξης και μηδενίζουν την ενδοκυτταρική δραστηριότητα των ROS και συσσωρεύουν και διατηρούν την οξειδοαναγωγική ισορροπία. Αυτό είναι πολύ σημαντικό στην περίπτωση της διατάραξης της ενδοκυτταρικής ισορροπίας (που προκύπτει από χρόνιο οξειδωτικό στρες), όπου η βλάβη σε κυτταρικά μακρομόρια (DNA, λιπίδια και πρωτεΐνες) θα οδηγήσει σε μη αναστρέψιμη τροποποίηση της κυτταρικής βιωσιμότητας και λειτουργίας (Klaunig&Kamendilus, 2004).

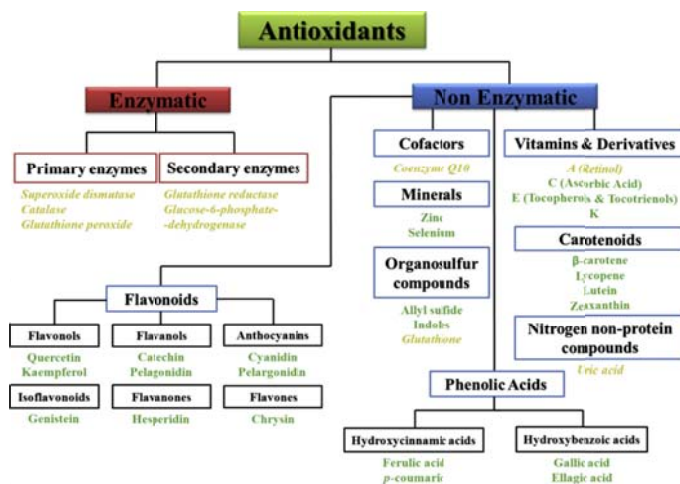
2.2 Αντιοξειδωτικά

2.2.1 Ορισμός

Μεγάλη προσπάθεια και πολλά χρήματα έχουν επενδυθεί σε βασικές βιολογικές μελέτες για την καταπολέμηση του καρκίνου. Παρά την πρόοδο για τη βελτίωση συνδυασμένων ογκολογικών και χειρουργικών αντικαρκινικών θεραπευτικών μεθόδων, οι δείκτες θνησιμότητας για τους περισσότερους τύπους του καρκίνου δεν έχουν μειωθεί σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Οι ενδογενείς ενζυματικές αντιοξειδωτικές άμυνες όπως η υπεροξειδική δισμουτάση, και η καταλάση μπορούν να εξουδετερώσουν τις ελεύθερες ρίζες. Επιπλέον, τα μη-ενζυματικά ενδογενή αντιοξειδωτικά (βιταμίνες E και C, το συνένζυμο Q, β-καροτένιο και γλουταθειόνη) έχουν τη δυνατότητα να καταστείλουν τη δραστηριότητα των ROS (Fuchs-Tarlovsky 2013). Πρόσφατα, μερικά από αυτά όπως η βιταμίνη A και τα πρόδρομα μόρια της (όπως η βήτα-καροτίνη, το λυκοπένιο, η λουτεΐνη, κλπ) και το σελήνιο, έχουν τραβήξει την προσοχή τόσο των επιστημόνων όσο και του κοινού (Michelsetal. 2007).

Οι Halliwell και Gutteridge (1995) ήταν οι πρώτοι που εισήγαγαν τον όρο αντιοξειδωτικά. Σύμφωνα με αυτούς ως «αντιοξειδωτικό» ορίζεται κάθε ουσία η οποία όταν υπάρχει σε χαμηλές συγκεντρώσεις συγκρινόμενη με αυτή που έχει ένα υπόστρωμα που μπορεί να οξειδωθεί, καθυστερεί σημαντικά ή αναστέλλει την οξείδωση του εν λόγω υποστρώματος. Αργότερα, ο Halliwell (2007) διεύρυνε τον όρο και κάθε ουσία που καθυστερεί, αποτρέπει ή εξαλείφει το οξειδωτικό στρες χαρακτηρίζεται ως αντιοξειδωτικό. Μία καλή αντιοξειδωτική

ουσία, δεν είναι απλά μια ουσία που εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες και ανάγει την ένωση, αλλά ένα μόριο που μπορεί να ασκήσει αντιοξειδωτική δραστηριότητα με την ενεργοποίηση παραγόντων μεταγραφής που επάγουν την έκφραση αντιοξειδωτικών ενζύμων, με αποτέλεσμα τη βελτίωση του οξειδωτικού στρες (Jones, 2006). Για να αξιολογηθεί ένα νέο προϊόν ως αντιοξειδωτικό, ως ένωση ικανή για να αλλάξει την οξειδοαναγωγική κυτταρική κατάσταση, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί μία αντιοξειδωτική κυτταρική ανάλυση δεδομένου ότι η συμμετοχή των διαφόρων συστατικών του κυττάρου είναι κρίσιμης σημασίας για την ανάπτυξη της αντιοξειδωτικής απόκρισης (López-Alarcón&Denicola



2013).

Εικόνα 2. Τα φυσικά αντιοξειδωτικά χωρίζονται σε κατηγορίες. Με πράσινο απεικονίζονται οι λέξεις που αντιπροσωπεύουν τα εξωγενή αντιοξειδωτικά, ενώ με κίτρινο τα ενδογενή αντιοξειδωτικά (από Carocho&Ferreira 2013).

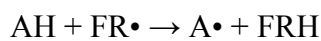
Η ικανότητα των φυσικών προϊόντων για την ικανότητα επαγωγής αντιοξειδωτικής απόκρισης σε κυτταρικό επίπεδο δεν έχει ακόμη αξιολογηθεί. Έχει αποδειχθεί σε πειραματικές μελέτες ότι εξουδετερώνουν ή παγιδεύουν τις ενεργές ρίζες οξυγόνου αποτρέποντας έτσι κυτταρικές βλάβες που προκύπτουν από την αντίδραση της αυτών των ελεύθερων ριζών με τις πρωτεΐνες και τα νουκλεϊκά οξέα (Panetal. 2011). Έχει επίσης αποδεχθεί ότι τα αντιοξειδωτικά μπορούν επιλεκτικά να προκαλέσουν απόπτωση στα καρκινικά κύτταρα, και αναστέλλουν τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων.

Μια σύνοψη μερικών μεγάλων μελετών στις οποίες εξετάστηκαν οι επιδράσεις των αντιοξειδωτικών που σχετίζονται με τα συμπληρώματα διατροφής στη συχνότητα εμφάνισης ή θνησιμότητας εξαιτίας του καρκίνου παρουσιάζεται στον Πίνακα 1. Οι μελέτες αυτές

δημοσιεύτηκαν μεταξύ του 1993-2009 και τα αντιοξειδωτικά που εξετάζονται είναι το β-καροτένιο, η βιταμίνη E και η βιταμίνη C.

2.2.2 Μηχανισμοί δράσης των αντιοξειδωτικών

Ο κλασικός ορισμός των αντιοξειδωτικών ως «κάθε ουσία που καθυστερεί, προλαμβάνει ή απομακρύνει την οξειδωτική βλάβη σε ένα μόριο στόχο» είναι συνήθως κατανοητή ως η ικανότητα των ενώσεων αυτών να εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες, που ενεργούν για παράδειγμα, στο σπάσιμο της αλυσίδας παραγώγων σε συμφωνία με την παρακάτω αντίδραση (López-Alarcón&Denicola 2013):

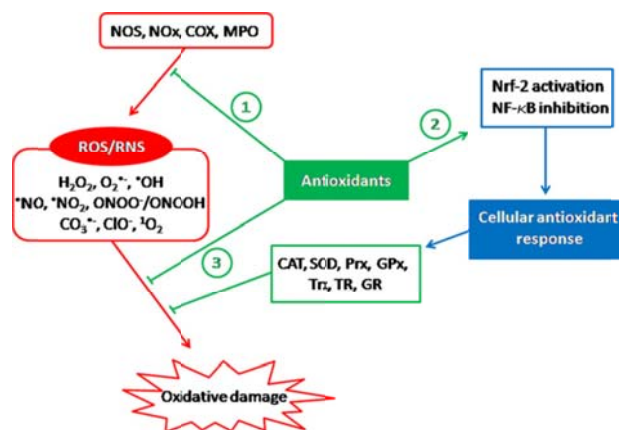


όπου το AH είναι η αντιοξειδωτική ουσία και το FR αντιστοιχεί στην ελεύθερη ρίζα.

Έτσι, η αντίδραση πιο πάνω θεωρείται η βάση του μηχανισμού της κλασικής δράσης των αντιοξειδωτικών και εξηγεί την ικανότητά τους να αναστέλλουν ή να καθυστερούν πολλές καταστροφικές διεργασίες που προκαλούνται από FR σε λιπίδια, πρωτεΐνες, ή DNA. Ωστόσο, η αντίδραση δεν αντιπροσωπεύει όλους τους παράγοντες που επηρεάζουν την αντιοξειδωτική δράση μιας ένωσης ή ενός αντιοξειδωτικού που εμπεριέχεται σε ένα μίγμα. Μεταξύ αυτών των παραγόντων, οι κυριότερες είναι η δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών ως προς τις FR, ο αριθμός των μορίων FR που εξουδετερώνονται από κάθε αντιοξειδωτικό μόριο, τη λιποδιαλυτότητα του αντιοξειδωτικού και την παρουσία δευτερογενών αντιδράσεων.

Τα ROS όπως το υπεروπεροξειδίο, το μονήρες οξυγόνο και οι ρίζες υδροξυλίου θεωρούνται ως οι κύριοι υπεύθυνοι για τις βλαβερές οξειδωτικές αντιδράσεις. Πιο πρόσφατα, νέα είδη ελεύθερων ριζών εντοπίστηκαν σε αυτά που επικεντρώνονται στο άζωτο, ονομάζονται ενεργά είδη αζώτου RNS, και προέρχονται από βιολογικώς παραγόμενη ρίζα, το νιτρικό οξείδιο. Η έννοια των ROS/RNS έχει αρχίσει να μεταβάλλεται. Τα ενζυμικά συστήματα παράγουν ενεργά είδη ενώσεις, όχι μόνο για τη χημική άμυνα ή αποτοξίνωση, αλλά και για την κυτταρική σηματοδότηση και τις βιοσυνθετικές αντιδράσεις. Η παρουσία των τοξικών και ευεργετικών επιδράσεων των ROS/RNS δεν επιτρέπει έναν απλό ορισμό του οξειδωτικού στρες. Την ίδια στιγμή, η παρέμβαση με τα συμπληρώματα αντιοξειδωτικών δεν έδειξε τα αναμενόμενα αποτελέσματα, στην ουσία επειδή οι περισσότερες παθολογίες είναι

πολυπαραγοντικές και το οξειδωτικό στρες είναι ακριβώς ένας από τους πολλούς παράγοντες που συμβάλλουν σε αυτές. Μία νέα έννοια του οξειδωτικού στρες έχει αρχίσει να αναδύεται, που δεν περιορίζονται στις βλάβες του μηχανισμού των μακρομορίων από τις ελεύθερες ρίζες, αλλά σε διαταραχές της κυτταρικής οξειδοαναγωγικής κατάστασης. Με βάση τα νέα δεδομένα σχετικά με τις οδούς οξειδοαναγωγικής σηματοδότησης, διάφορες αντιοξειδωτικές μελέτες παρέμβασης των δεικτών οξειδωτικού στρες, ο Jones (2006) επαναπροσδιόρισε το οξειδωτικό στρες ως «διαταραχή στην οξειδοαναγωγική σηματοδότηση και τον έλεγχο». Είναι σαφές σήμερα ότι ο μηχανισμός δράσης των αντιοξειδωτικών είναι περισσότερο πολύπλοκος από ότι υποπτευόταν στην αρχή. Οι ελεύθερες ρίζες μπορεί να είναι επιβλαβείς για τη ζωή, ανάλογα με τον τύπο της ρίζας που παράγεται, το επίπεδο και τον τόπο της παραγωγής, αλλά την ίδια στιγμή, χαμηλές συγκεντρώσεις αυτών των δραστικών ειδών είναι απαραίτητες για την εκτέλεση των φυσιολογικών λειτουργιών όπως η γονιδιακή έκφραση, η κυτταρική ανάπτυξη και η άμυνα ενάντια στη μόλυνση. Το κυτταρικό δίκτυο οξειδοαναγωγής είναι τέλεια ρυθμισμένο και η διαταραχή του προκαλεί το οξειδωτικό στρες. Έτσι η ιδέα πίσω από τα συμπληρώματα αντιοξειδωτικών είναι η αποκατάσταση της οξειδοαναγωγικής κυτταρικής κατάστασης. Μερικές μελέτες έχουν δείξει ότι τα αντιοξειδωτικά θα μπορούσαν να έχουν επιβλαβείς επιδράσεις στην ανθρώπινη υγεία ανάλογα με την δοσολογία και τη βιοδιαθεσιμότητα. Ως εκ τούτου, είναι απαραίτητο να διερευνηθεί ο μηχανισμός δράσης ενός αντιοξειδωτικού δυναμικού σε κυτταρικό επίπεδο προκειμένου να προεκταθούν οι θεραπευτικές δυνατότητες τους (εικόνα 3)



Εικόνα 3. Οι διαφορετικοί μηχανισμοί δράσης των αντιοξειδωτικών (από López-Alarcón&Denicola 2013)

2.3 Μελέτες επίδρασης των αντιοξειδωτικών ουσιών στον καρκίνο του μαστού

Οι πρωτοβουλίες πολιτικής για τη δημόσια υγεία έχουν επικεντρωθεί στην “χημειοπροφύλαξη” του καρκίνου, όπου φυσικοί ή συνθετικοί χημικοί παράγοντες χρησιμοποιούνται για την αναστολή, καθυστέρηση ή ακόμη και αναστροφή της καρκινογένεσης. Ο όρος «χημειοπροστασία» επινοήθηκε για πρώτη φορά από τον Sporn (1976), με αναφορά στην παρατηρούμενη πιθανότητα της βιταμίνης A και των συνθετικών αναλόγων της στην πρόληψη ορισμένων μορφών καρκίνου, δεδομένου ότι, ένας μεγάλος αριθμός φυσικών και συνθετικών ενώσεων, έχει αποδειχθεί ότι φέρει παρόμοιες ιδιότητες με διαφορετικούς τρόπους δράσης. Κατά τα τελευταία χρόνια, ο όρος «χημειοπροφύλαξη» έχει επίσης χρησιμοποιηθεί σε ένα ευρύτερο πλαίσιο, εξαιτίας των ωφέλιμων επιδράσεων που προκύπτουν από τη μεταβολή του τρόπου ζωής και των διατροφικών προσλήψεων.

Πειραματικές μελέτες έχουν δείξει ότι κάποιες βιταμίνες, όπως οι βιταμίνες A, E και C, μαζί με το φολικό οξύ και τα καροτενοειδή, μπορούν να διαδραματίσουν σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία του καρκίνου του μαστού. Το ενδιαφέρον στη μελέτη αυτών των μορίων έγκειται στις αντιοξειδωτικές ιδιότητες τους, δεδομένου ότι είναι σε θέση να εξουδετερώσουν τα ROS, οι οποίες είναι δυνητικά καρκινογόνες ουσίες που προκαλούν δομικές και χημικές τροποποιήσεις στο DNA, επιδρώντας στη γονιδιακή έκφραση (Halliwell και Gutteridge, 2000). Επιπλέον, ορισμένες από αυτές τις βιταμίνες, για παράδειγμα η βιταμίνη A, συμμετέχει στην κυτταρική διαδικασία διαφοροποίησης, ή όπως στην περίπτωση του φολικού οξέος, της βιταμίνης B12 και της 5'-φωσφορικής πυριδοξάλης (κύρια δραστική μορφή της είναι η βιταμίνη B6) ρυθμίζουν τη σύνθεση DNA και τη μεθυλίωση του (Vera-Ramirezetal. 2013). Επιπλέον, η βιταμίνη D είναι πιθανό να ασκεί σε ένα ορισμένο βαθμό αντινεοπλαστική δραστηριότητα μέσω της βιολογικά ενεργής μορφής της 1,25 (OH)₂D, η οποία δρα ως παράγοντας μεταγραφής στον πυρήνα, διαμορφώνοντας την έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με το μεταβολισμό των μεταλλικών στοιχείων και τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου (Donaldson, 2004; McCulloughetal., 2005). In vitro μελέτες έδειξαν ότι τα καροτένια παρεμποδίζουν την ογκογονική ανάπτυξη των μετασχηματισμένων κυττάρων του μαστού και μπλοκάρουν τον κυτταρικό κύκλο (Greenwaldetal., 2002). Παρακάτω παρατίθενται ορισμένα αντιοξειδωτικά και η σχέση τους με την πρόληψη του καρκίνου του μαστού.

2.3. 1 Σελήνιο

Το σελήνιο είναι ένα ιχνοστοιχείο που βρέθηκε με διάφορα ένζυμα όπως η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx), ένα αντιοξειδωτικό ένζυμο για την αποτοξίνωση του υπεροξειδίου του υδρογόνου, και η αναγωγή της θειορεδοξίνης (TrxR), ένα ένζυμο που εμπλέκεται στη μείωση των δισουλφιδικών πρωτεϊνών. Τόσο τα οργανικά όσο και τα ανόργανα συμπληρώματα σεληνίου έχουν μελετηθεί για τις πιθανές επιπτώσεις τους στις φυσιολογικές λειτουργίες και την ανθρώπινη υγεία, αλλά η βέλτιστη μορφή τους για να χρησιμοποιηθούν σε διαιτητικά συμπληρώματα δεν έχει ακόμη καθοριστεί (Bennettetal. 2012).

Προ κλινικές μελέτες με καλλιέργεια κυττάρων έδειξαν ότι το σελήνιο μπορεί να μειώσει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων, την προώθηση της αναστολής του κυτταρικού κύκλου και επάγει την απόπτωση στα καρκινικά κύτταρα. Πειράματα σε ζώα και σε κυτταρικές καλλιέργειες έδειξαν ότι το σελήνιο μπορεί είτε να αναστείλει τη διαδικασία της καρκινογένεσης λειτουργώντας ως παράγοντας πρόληψης του καρκίνου είτε δεν δείχνουν κάποιο αντικαρκινικό αποτέλεσμα (Bennettetal. 2012). Πρόσφατα, οιHe και συνεργάτες (2013) έδειξαν ότι ένα πολυσακχαριδικό εκχύλισμα (Se-GTPs) πλούσιο σε σελήνιο, που προέρχεται από το Ziyang πράσινο τσάι εμπλουτισμένο με σελήνιο, θα μπορούσε να αναστείλει τον πολλαπλασιασμό των MCF-7 κύτταρων του ανθρώπινου καρκίνου του μαστού. Τα ευρήματα της εργασίας μπορούν να βοηθήσουν στην κατανόηση του τρόπου δράσης του όγκου-ανασταλτικού Se-GTPs και προσφέρουν τη θεωρητική βάση για την πρόληψη ή τη θεραπεία του ανθρώπινου καρκίνου του μαστού με τον πολυσακχαρίτη από το εκχύλισμα του τσαγιού.

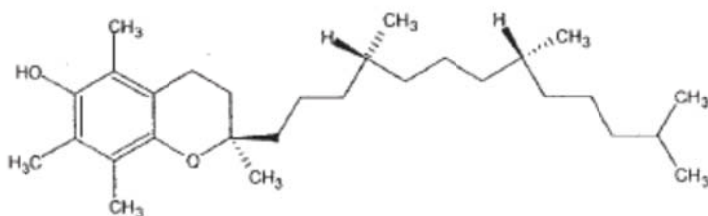
Το σελήνιο έχει μελετηθεί ως ένας ανόργανος χημειο-προληπτικός παράγοντας, δεδομένου ότι αυτό το στοιχείο είναι ένα απαραίτητο μέρος του ενεργού κέντρου των ενζύμων που εμπλέκονται σε αντιδράσεις οξειδοαναγωγής, όπως αναγωγή της θειορεδοξίνης και υπεροξειδάση της γλουταθειόνης. Προωθεί τον πολλαπλασιασμό των φυσικών κυττάρων άμυνας, διεγείρει την ανοσολογική απόκριση, επάγει την αποτοξίνωση ορισμένων καρκινικών ουσιών στο ηπατικό επίπεδο, αναστέλλει τη φλεγμονώδη δράση των προσταγλανδινών και τη μείωση του ρυθμού ανάπτυξης των όγκων. Σε γενικές γραμμές, φαίνεται ότι οι γυναίκες είναι λιγότερο ευαίσθητες στην προστασία που παρέχεται από το σελήνιο, ενόψει της έλλειψης συσχέτισης που βρέθηκε μεταξύ των επιπέδων σεληνίου στο πλάσμα και της συχνότητας εμφάνισης του καρκίνου του μαστού (Blackmoreetal., 2008). Εντούτοις, ορισμένα δεδομένα υποδεικνύουν ότι η προσθήκη σεληνίου σε μια υγιεινή

διατροφή θα μπορούσε να μειώσει το ποσοστό θραύσης των χρωμοσωμάτων σε υγιείς ιστούς γυναικών που φέρουν μετάλλαξη στο BRCA1 γονίδιο, υπεύθυνο για τον καρκίνο του μαστού (Kowalskaetal., 2005).

2.3. 2 Βιταμίνη E

Η βιταμίνη E είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη με αντιοξειδωτική δράση που διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην προστασία της κυτταρικής μεμβράνης από την οξείδωση. Αποτελείται από μια ομάδα από 8 διαφορετικές φυσικές ενώσεις, τις τοκοτριενόλες και τοκοφερόλες (εικόνα 4). Για τη διερεύνηση της αντιοξειδωτικής δράσης της βιταμίνης E έχουν δημοσιευτεί διάφορες επιδημιολογικές μελέτες (μελέτες παρατήρησης και παρέμβασης) που αφορούν τη διερεύνηση των σχέσεων μεταξύ της βιταμίνης E και του καρκίνου του μαστού, συμπεριλαμβανομένων της πρόσληψης βιταμίνης E μέσω δίαιτας, τα επίπεδα ορού βιταμίνης E ή τα επίπεδα της α-τοκοφερόλης στον υποδόριο λιπώδη ιστό. Πιο συγκεκριμένα, ο Schwenke (28) κατέληξε στο συμπέρασμα πως η βιταμίνη E με προέλευση τη διαίτα πιθανό να προστατεύει τις γυναίκες από τον καρκίνο του μαστού, αφού ανέλυσε τη διατροφική έκθεση σε RRR-α-τοκοφερόλη με ή χωρίς την παρουσία άλλων τοκοφερολών ή τοκοτριενόλες. Ωστόσο, δεν υπήρξαν ενδείξεις ότι τα συμπληρώματα βιταμίνης E που παρέχουν προστασία κατά του καρκίνου του μαστού.

Η δημοφιλής υπόθεση των αντιοξειδωτικών προτείνει ότι οι αντιοξειδωτικές θρεπτικές ουσίες προστατεύουν από χρόνιες ασθένειες μειώνοντας οξειδωτική βλάβη. Ωστόσο, αυτή η υπόθεση δεν έχει αποδειχθεί, ούτε έχει υποστηριχθεί με συνέπεια από τα ευρήματα των δημοσιευμένων άρθρων (Klineetal. 2004).



Εικόνα 4. Χημική δομή της φυσικής βιταμίνης E (RRR-α-τοκοφερόλη) (από Klineetal. 2004).

Με βάση τα σημερινά δεδομένα, η χρήση της βιταμίνης E για την πρόληψη του καρκίνου δεν πρέπει να συνιστάται (Bennettetal. 2012). Παρά το γεγονός ότι ορισμένοι πληθυσμοί μπορεί να ωφεληθούν από τη λήψη βιταμίνης E για την πρόληψη του καρκίνου, περαιτέρω έρευνα απαιτείται για να προσδιοριστεί ποιοι ακριβώς πληθυσμοί ασθενών θα επωφεληθούν από τα συμπληρώματα βιταμίνης E και ποια είναι η βέλτιστη δόση.

2.3. 3 Καροτενοειδή

Τα καροτενοειδή είναι μια ομάδα χρωστικών ουσιών, που συντίθενται από φυτά και μικροοργανισμούς και έχουν βρεθεί σε ένα ευρύ φάσμα λαχανικών και φρούτων που έχουν αντιοξειδωτική δράση. Μπορούν να διαχωριστούν σε δύο μεγάλες ομάδες: τα καροτενοειδή-υδρογονάνθρακες γνωστά ως καροτένια που περιέχουν συγκεκριμένες τελικές ομάδες, όπως το λυκοπένιο και το β-καροτένιο και τα οξυγονωμένα καροτινοειδή, όπως η ζεαξανθίνη και η λουτεΐνη (Carocho&Ferreira 2013). Πάνω από 600 καροτενοειδή έχουν εντοπιστεί, ένας μικρός αριθμός από αυτά έχει σημαντική βιολογική σπουδαιότητα, ιδιαίτερα το β-καροτένιο και το λυκοπένιο. Είναι διαθέσιμα σε μια ευρεία ποικιλία από φρούτα και λαχανικά, όπως τα παρακάτω: τα καρότα για το α-καροτένιο, οι γλυκοπατάτες και τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά για το β-καροτένιο, τα εσπεριδοειδή για την β-κρυπτοξανθίνη, τα φυλλώδη λαχανικά για τις λουτεΐνη + ζεαξανθίνη και οι τομάτες για το λυκοπένιο.

Ο ρόλος των καροτενοειδών στην αιτιολογία του καρκίνου του μαστού δεν είναι τελείως γνωστός. Οι περισσότερες, αλλά όχι όλες, παλαιότερες μελέτες που είχαν ως αντικείμενο τα κυκλοφορούντα καροτενοειδή στο αίμα και τον καρκίνο του μαστού έχουν βρει μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ τουλάχιστον ενός καροτενοειδούς, αν και αυτό το συγκεκριμένο καροτενοειδές διέφερε μεταξύ των μελετών. Ο πολυμεταβλητός κίνδυνος για καρκίνο του μαστού ήταν 25-35% λιγότερο για τις γυναίκες που είχαν υψηλότερα ποσοστά β-καροτένιου σε σύγκριση με αυτές που είχαν χαμηλά ποσοστά β-καροτένιου (Tamimietal. 2005). Στην ίδια μελέτη, η αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ α-καροτένιου και καρκίνου του μαστού παρατηρήθηκε. Σε αυτήν την περίπτωση τα ποσοστά του α-καροτένιου ήταν υψηλότερα στους διηθητικούς καρκίνους με μετάσταση. Οι συγγραφείς συμπεραίνουν ότι ορισμένα καροτενοειδή σχετίζονται αντιστρόφως με τον καρκίνο του μαστού. Μολονότι αυτή η συσχέτιση ήταν ισχυρότερη για τοβ-καροτένιο, ο υψηλός βαθμός συγγραμικότητας μεταξύ των καροτενοειδών στο πλάσμα περιορίζει τη δυνατότητα των ερευνητών να καταλήξουν στο ασφαλές συμπέρασμα πως αυτή η συσχέτιση είναι συγκεκριμένη για κάθε καροτενοειδές.

Σε μία παλαιότερη μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Νέα Υόρκη μελετήθηκε η σχέση της ποσότητας των καροτενοειδών στο αίμα με την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού (Tonioletal. 2001). Βρέθηκε πως υπάρχει μια εμφανής αύξηση στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού όταν το β-καροτένιο, η λουτεΐνη, το α-καροτένιο και η β-κρυπτοξανθίνη είναι μειωμένα. Ακόμη, ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού διπλασιάζεται περίπου στα άτομα που τα επίπεδα β-καροτενίου στο αίμα τους είναι στο χαμηλότερο τεταρτημόριο ενώ ο κίνδυνος που αφορά τα άλλα καροτινοειδή ήταν παρόμοιος. Οι παρατηρήσεις αυτές προσφέρουν αποδείξεις ότι μια χαμηλή πρόσληψη καροτενοειδών, λόγω κακής διατροφής ή και έλλειψης συμπληρωμάτων βιταμίνης, μπορεί να σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο του καρκίνου του μαστού.

Η πιο πρόσφατη και περιεκτική ανάλυση των Eliassenetal. (2012) προτείνει ότι οι γυναίκες με υψηλότερα κυκλοφορούντα επίπεδα του α-καροτενίου, του β-καροτενίου, της λουτεΐνης με ζεαξανθίνη, του λυκοπένιου και των ολικών καροτενοειδών μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Πιο συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα αυτής της μεγάλης συγκεντρωτικής ανάλυσης έδειξαν ότι οι γυναίκες με υψηλότερα κυκλοφορούντα επίπεδα καροτενοειδών έχουν μειωμένη πιθανότητα να νοσήσουν από καρκίνο του μαστού. Η στατιστικά σημαντική θετική συσχέτιση μεταξύ των κυκλοφορούντων καροτενοειδών και του κινδύνου που παρατηρήθηκε μεταξύ των υπέρβαρων και παχύσαρκων γυναικών χρήζει περαιτέρω μελέτης. Πρόσθετη έρευνα απαιτείται, προκειμένου να καθοριστεί εάν τα καροτενοειδή είναι ο αιτιώδης παράγοντας για τις παρατηρούμενες συσχετίσεις, δεδομένης της δυνατότητας ότι μία άλλη βιοδραστική ένωση είναι υπεύθυνη για τις παρατηρούμενες συσχετίσεις. Καθώς επίσης και η αβεβαιότητα σχετικά με τα συγκεκριμένα καροτενοειδή που είναι σημαντική, απαιτεί περισσότερη έρευνα γιατί η χρήση ειδικών συμπληρωμάτων καροτενοειδών δεν συνιστάται και μπορεί πράγματι να είναι επιβλαβής μεταξύ των καπνιστών.

Μια διατροφή υψηλή σε καροτενοειδή που θα παρέχονται από φρούτα και λαχανικά προσφέρει πολλά οφέλη για την υγεία, συμπεριλαμβανομένης της ενδεχόμενης μείωσης του κίνδυνου εμφάνισης για καρκίνο του μαστού.

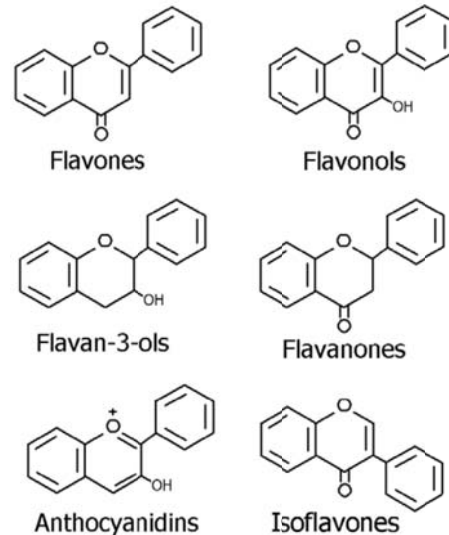
2.3. 4 Φλαβονοειδή

Τα φλαβονοειδή είναι πολυφαινολικές ενώσεις που υπάρχουν στα βότανα, τα μήλα, το τσάι, τα σταφύλια, το μέλι, το κόκκινο κρασί, τα φρούτα και τα λαχανικά (εικόνα 7) και έχουν

βρεθεί να έχουν αντι-φλεγμονώδεις, αντιδιαβητικές, αντιμυκητιασικές, αντιαλλεργικές, αντι-ικές, αντιοξειδωτικές και αντικαρκινικές ιδιότητες. Ταξινομούνται στις ακόλουθες κατηγορίες: φλαβόνες, φλαβονόλες, φλαβανόνες, ανθοκυανιδίνες, ισοφλαβόνες και χαλκόνες (εικόνα 6)

Flavonoid Subclass	Prominent Food Flavonoids	Typical Rich Food Sources*
Flavanol	(+)-Catechin (C) (+)-Gallocatechin (GC) (-)-Epicatechin-3-gallate (ECG) (-)-Epigallocatechin-3-gallate (EGCG)	Teas, red grapes and red wines
Flavones	Apigenin	Green leafy spices, e.g., Parsley
Isoflavones	Genistein Glycitein Biochanin A Formononetin	Soybeans, soy foods and legumes
Flavonols	Quercetin Kaempferol Myricetin	Nearly ubiquitous in foods, e.g., Quercetin
Anthocyanidins	Delphinidin Malvidin Pelargonidin	Red, purple and blue berries

Εικόνα 5. Υποκατηγορίες των φλαβονοειδών και οι τυπικές πλούσιες πηγές τροφίμων τους (από Yaoetal. 2011)

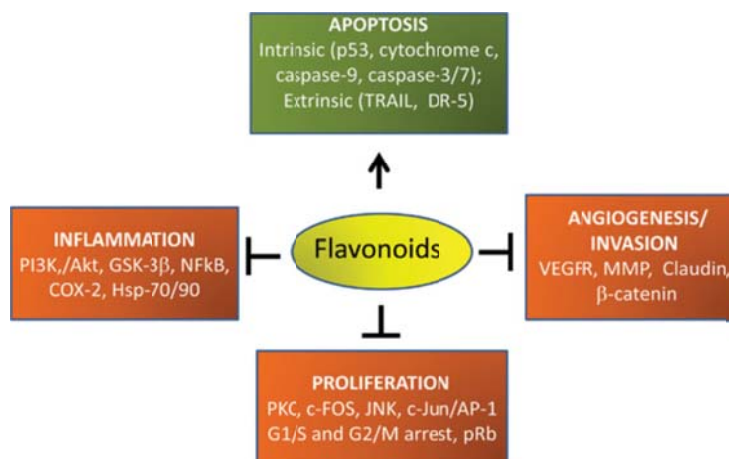


Εικόνα 6. Οι δομές των έξι υποκατηγοριών φλαβονοειδών (από Huietal. 2013).

Τα φλαβονοειδή που παρέχονται στον οργανισμό μέσω της τροφής και έχουν αντικαρκινικές ιδιότητες, είναι γνωστό ότι έχουν και αντιοξειδωτική δράση, εξαιτίας της ικανότητάς τους να καταπολεμούν τις ελεύθερες ρίζες και να αποτρέπουν την έναρξη, προώθηση και εξέλιξη της ανάπτυξης του καρκίνου μέσω επιλεκτικών αλληλεπιδράσεων με πρωτεϊνικές κινάσες σηματοδότησης που εμπλέκονται στην κυτταρική άμυνα(Bennettetal. 2012). Επίσης,

επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου μαστού μέσω της οιστρογονικής οδού, αλλά δρουν και μέσω άλλων βιολογικών οδών συμπεριλαμβανομένων του καρκινογόνου μεταβολισμού, το οξειδωτικό στρες και την επιδιόρθωση του DNA (εικόνα 7). Για παράδειγμα, τα φλαβονοειδή αναστέλλουν την ενεργοποίηση των καρκινογόνων ουσιών από τα κυτοχρώματα και επάγουν την αδρανοποίηση αυτών των καρκινογόνων μεταβολιτών (Khankarietal. 2014). Εμπλέκονται, επίσης, στην οξειδωτική οδό του στρες μέσω δύο διαφορετικών μηχανισμών. Αρχικά, μπορούν να δράσουν ως αντιοξειδωτικά και να καταπολεμήσουν τις ελεύθερες ρίζες, προκειμένου να μειωθεί το οξειδωτικό στρες και ακολούθως, φαίνεται ότι έχουν την ικανότητα να μεταβάλλουν την δραστηριότητα των αντιοξειδωτικών ενζύμων, μειώνοντας έτσι τις δραστικές ρίζες οξυγόνου. Επιπλέον, τα φλαβονοειδή μπορούν να ενεργοποιήσουν τα ένζυμα επιδιόρθωσης του DNA, εμποδίζοντας έτσι την έναρξη του όγκου. Τέλος, οι πολυφαινόλες μεθυλιώνονται μέσω του COMT χρησιμοποιώντας τη S-αδενοσυλμεθειονίνη (SAM).

Η ομάδα των φλαβόνων κατέχει αντικαρκινογονικές και αντικαρκινικές ιδιότητες αναστέλλοντας το μονοπάτι p14ARF-Mdm2-p53 και μειώνοντας τη δραστηριότητα της κινάσης της τυροσίνης στον καρκίνο του μαστού (Liuetal. 2010). Η ομάδα των ισοφλαβόνων φαίνεται να έχει οιστρογονικές και αντικαρκινικές ιδιότητες και έχει αποδειχθεί ότι συνεισφέρει αποτρεπτικά στη λευχαιμία, στον καρκίνο του μαστού και στον καρκίνο του προστάτη(Bennettetal. 2012). Πολλές συνθετικές ισοφλαβόνες έχουν επίσης προκαλέσει αναστολή του ενζύμου της αρωματάσης, το οποίο θα μπορούσε να είναι χρήσιμο για τηνθεραπεία του ορμονο-εξαρτώμενου καρκίνου του μαστού. Οι ισοθειοκυανικές ενώσεις εμφανίζουν προφυλακτική δραστηριότητα σε όγκους του πνεύμονα, του προστάτη, του μαστού, του παχέος εντέρου και του καρκίνου. Η συνήθης κατανάλωση του πράσινου τσαγιού μπορεί να παρέχει κάποιο επίπεδο χημειοπροφύλαξης στον προστάτη και στον καρκίνο του μαστού, καθώς τα φλαβονοειδή (EGCG) που περιέχει, έχουν ανοσο-ενισχυτικές ιδιότητες και δρουν έναντι διαφόρων κυτταρικών γραμμών καρκίνου καθιστώντας τα έτσι χημειοπροληπτικούς παράγοντες κατά του καρκίνου του παχέος εντέρου, του δέρματος, του πνεύμονα, του ήπατος και του μαστού. Η κουρκουμίνη αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων και επάγει την απόπτωση μέσω της διαφοροποίησης του μονοπατιού της βήτα-κατενίνηςσε ανθρώπινα κύτταρα καρκίνου του μαστού (Yao et al. 2011).



Εικόνα 7. Οι μοριακοί στόχοι για τα φλαβονοειδή στην πρόληψη του καρκίνου (από Romagnolo&Selmin 2012).

Ισχυρή προστατευτική επίδραση των ισοφλαβονών αναφέρθηκε σε πληθυσμούς που κατοικούν στη νοτιοδυτική Κίνα σε προεμμηνοπαυσιακές και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έναντι του καρκίνου του μαστού, όπως επίσης και σε μια μελέτη σε γυναίκες της Κορέας, η πρόσληψη ισοφλαβονών μέσω κατανάλωσης σόγιας έδειξε αντίστροφη συσχέτιση με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού μόνο σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες που φέρουν τον οιστρογονικό υποδοχέα (ER) και τον υποδοχέα προγεστερόνης (PR) (Romagnolo&Selmin 2012). Η κατανάλωση ισοφλαβονών σόγιας κατά την εφηβεία και την ενήλικη ζωή σχετίστηκαν με χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού πριν την εμμηνόπαυση. Οι μελέτες παρέμβασης για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού με ισοφλαβόνες σόγιας έχουν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Η συμπλήρωση της καθημερινής διατροφής με ισοφλαβόνες σε υγιείς προεμμηνοπαυσιακές και μετά την εμμηνόπαυση γυναίκες δεν επηρέασε τη μαστογραφική πυκνότητα ή το πάχος του ενδομητρίου. Οι Hui και οι συνεργάτες (2013) προτείνουν πως αν οι φλαβονόλες και οι φλαβόνες προσλαμβάνονται αλλά όχι οι υπόλοιπες υποκατηγορίες φλαβονοειδών ή όλα τα φλαβονοειδή, μπορεί ενδεχομένως να συμβάλουν στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού, ιδιαίτερα μεταξύ των μετα-εμμηνοπαυσιακών γυναικών. Σε άλλη πληθυσμιακή μελέτη βρέθηκε ότι η αυξημένη πρόσληψη λιγνανών και φλαβονοειδών συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού (Finketal. 2007). Όταν τα αποτελέσματα της ταξινομήθηκαν ανάλογα με την εμμηνόπαυση, οι αρνητικές συσχετίσεις περιορίστηκαν στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες και ήταν ιδιαίτερα ισχυρές για τις φλαβόνες, φλαβονόλες, φλαβαν-3-όλες και λιγνάνες. Αυτά τα ευρήματα υποστηρίζουν παρόμοιες αλλά πιο περιορισμένες μειώσεις που παρατηρήθηκαν στην Ελλάδα και την Ιταλία.

Συνολικά, επιδημιολογικές μελέτες δείχνουν ότι τα άτομα που καταναλώνουν τρόφιμα και λαχανικά πλούσια σε αντιοξειδωτικά θα έχουν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στον προστάτη, στο πάγκρεας, στους πνεύμονες, στο μαστό και στο παχύ έντερο(Yaoetal. 2011).

2.3. 5 Ρεσβερατρόλη

Η ρεσβερατρόλη είναι μία πολυφαινόλη που προέρχεται από τα φυτά και βρίσκεται στο κόκκινο κρασί, τα σταφύλια, τα φυστίκια και τα μούρα. Η ποσότητα της ρεσβερατρόλης στις φυσικές τροφές κυμαίνεται από 16 ng / g (μύρτιλλα) σε 14.3 mg / L (κόκκινα κρασιά). Η μορφή trans - ρεσβερατρόλη είναι βιολογικά πιο ενεργή από την cis ισομορφή της.

Πλέον δίνεται αυξανόμενη έμφαση από τους καταναλωτές σχετικά με την κατανάλωση υγιών μέσων για την πρόληψη της εμφάνισης του καρκίνου του μαστού. Υπό το φως αυτής ακριβώς της αλλαγής, η ρεσβερατρόλη βρίσκεται στην πρώτη γραμμή όσον αφορά την έκθεση και τα πιθανά οφέλη για την υγεία. Η ανακάλυψη της ρεσβερατρόλης ως συστατικό στο κόκκινο κρασί και η πιθανή σχέση με την παροχή καρδιο-αγγειακή προστασία έχει προκαλέσει το ενδιαφέρον για να διερευνηθούν περαιτέρω οι ευεργετικές ικανότητες της σε σχέση με την υγεία. Κάποια αλκοολούχα ποτά, κυρίως το κόκκινο κρασί, αποτελούν πλούσια πηγή αντιοξειδωτικών φαινολών, όπως η ρεσβερατρόλη, η οποία έχει αναφερθεί ότι έχει αντι-πολλαπλασιαστικές και προ-αποπτωτικές ιδιότητες που εμποδίζουν την εμφάνιση τόσο των καρδιαγγειακών παθήσεων όσο και του καρκίνου. Το "γαλλικό παράδοξο", προέκυψε από μια επιδημιολογική μελέτη στη Γαλλία, και έδειξε ότι η μέτρια κατανάλωση κόκκινου κρασιού ήταν θετικά συνδεδεμένη με χαμηλότερα ποσοστά στεφανιαίας νόσου, παρά την υψηλή κατανάλωση κορεσμένων λιπών (Renaud & Lorgeril, 1992). Μετά τη δημοσίευση αυτής της μελέτης, οι επιστήμονες είχαν επικεντρωθεί στα συστατικά του κόκκινου κρασιού και στις βιολογικές ιδιότητές τους, προκειμένου να διαλευκανθούν οι μοριακοί μηχανισμοί που διέπουν αυτά τις ευεργετικές επιδράσεις. Όσον αφορά τον καρκίνο του μαστού, η ρεσβερατρόλη είναι το συστατικό του κόκκινου κρασιού που σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο της νόσου, αλλά το ζήτημα του κατά πόσον η ταυτόχρονη πρόσληψη αιθανόλης και πολυφαινολών μπορούν να επηρεάσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, δεν έχει αντιμετωπιστεί. Οι Chan *et al.* (2000), δημοσίευσαν ένα άρθρο που υπογράμμιζε τη συνεργατική δράση μεταξύ αιθανόλης και πολυφαινολών σταφυλιού στην αναστολή του iNOS μονοπατιού, η οποία διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην αιτιολογία και εξέλιξη του καρκίνου. Παρ' όλα αυτά, αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να είναι εξαρτώμενο από τη δόση, δεδομένου ότι η αλκοόλη προκαλεί σοβαρές βλάβες στο σώμα. Ως εκ τούτου, είναι αρκετά

πιθανό ότι η υψηλή κατανάλωση αλκοόλ από το κρασί θα διαταράξει τη δραστηριότητα συνεργασίας μεταξύ αιθανόλης και πολυφαινολών σε αντιοξειδωτικές αντιδράσεις.

Είναι γνωστό ότι μπορεί να αποτρέψει ή να επιβραδύνει την εξέλιξη μιας ευρείας ποικιλίας ασθενειών, συμπεριλαμβανομένων των ισχαιμικών τραυματισμών και της νόσου του Alzheimer, καθώς και να ενισχύσει την ανοχή στο στρες και την πρόληψη του καρκίνου. Επίσης, λειτουργεί ως αντιοξειδωτικό και αντιφλεγμονώδες φάρμακο σε μελέτες με ζώα, προκαλώντας την αναστολή της κυκλοοξυγενάσης-1 και αναστέλλοντας την προσκόλληση των κυττάρων του αίματος στα τοιχώματα των αγγείων. Σε προκλινικές μελέτες, η ρεσβερατρόλη έχει αποδειχθεί ότι αναστέλλει τις ROS και την υπεροξειδωση των λιπιδίων και μειώνει τη φωσφορυλίωση του NF-κβ που ρυθμίζει γονίδια που εμπλέκονται στη φλεγμονή, ογκογένεση και μετάσταση στον καρκίνο του προστάτη. Ακόμη, έχει βρεθεί ότι μειώνει τον αριθμό και το μέγεθος των όγκων του οισοφάγου, του εντέρου και του παχέος εντέρου, και αποτρέπει την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού σε ποντικούς. Η ρεσβερατρόλη μπορεί επίσης να ενεργεί ως φυτοοιστρογόνο ενεργοποιώντας τους οιστρογονικούς υποδοχείς που ρυθμίζουν τη μεταγραφή των γονιδίων-στόχων στα καρκινικά κύτταρα του καρκίνου του μαστού, προκαλώντας απόπτωση και μείωση της γλουταθειόνης, με αναστολή της αρωματάσης και προκαλώντας ταυτόχρονα αγγειογένεση και άλλους μηχανισμούς στα κύτταρα.

Η επαγωγή και η εξέλιξη των καρκίνων του μαστού έχει συχνά σχετιστεί με τα οιστρογόνα, αφού η 17β-οιστραδιόλη (E2) διαδραματίζει κρίσιμο ρόλο στην ανάπτυξη και λειτουργία των αναπαραγωγικών οργάνων καθώς συνδέεται με τους οιστρογονικούς υποδοχείς -α και -β (ER-α και -β) και στη συνέχεια στοχεύει ρυθμιστικές περιοχές γονιδίων διαμορφώνοντας την έκφρασή τους. Ανάλογα με τον υποδοχέα, οι καρκίνοι του μαστού κατηγοριοποιούνται ως ER θετικοί και αρνητικοί. Η ρεσβερατρόλη συνδέεται με τους οιστρογονικούς υποδοχείς (ER) και αναστέλλει τις προνεοπλασματικές βλάβες και όγκους στο μαστό που επάγονται από καρκινογόνες ουσίες, γεγονός που υποδηλώνει την ικανότητα χημειοπροστασία της (Goswami&Das 2009). Επίσης, αναστέλλει την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού με την πρόκληση απόπτωσης των μιτοχονδρίων και διευκολύνει την απόπτωση στα καρκινικά κύτταρα επάγοντας την πυρηνική συσσώρευση της COX-2, μαζί με Ser (15)-φωσφορυλιωμένη p53 και p300. Ως αντιοξειδωτική ουσία, η ρεσβερατρόλη επάγει την αναγωγή της κινόνης (QR), ένα αποτοξινωτικό ένζυμο της φάσης II μέσω του ER-β, προστατεύοντας έτσι από την οξειδωτική βλάβη του DNA.

Μία υψηλή δόση ρεσβερατρόλης έχει κυτταροτοξικές ιδιότητες προς τα κύτταρα του καρκίνου του μαστού λόγω της δομικής ομοιότητάς της με τα φυτοοιστρογόνα καθώς και της ικανότητάς της να επιβραδύνει την πιθανή ανάπτυξη των αιμοφόρων αγγείων (Venugopal&Liu 2012). Σε περιλήψη, οι συγγραφείς (Pandeyetal. 2011) έχουν δείξει ότι η ρεσβερατρόλη είναι σε θέση να καταστείλει την ανάπτυξη του καρκίνου σε βλαστικά κύτταρα μέσω της ρύθμιση της FASέκφρασης και επάγοντας το προ-αποπτωτικό μονοπάτι. Αυτός ο καινούριος μηχανισμός δράσης της ρεσβερατρόλης παρέχει μια ισχυρή λογική για να χρησιμοποιηθεί αυτή η φυτοχημική ουσία για τη χημειοπροφύλαξη, όπως καθώς και για τη χημειοθεραπεία για τον καρκίνο του μαστού.

Με τις κλινικές δοκιμές να αναφέρουν τα οφέλη της ρεσβερατρόλης όσον αφορά τις αντικαρκινικές ιδιότητες, η εμπορική εφαρμογή της χορήγησης της ρεσβερατρόλης έχει προταθεί. Με τη βιοδιαθεσιμότητα να εξακολουθεί να είναι ένα μειονέκτημα, πρέπει να διεξαχθεί περαιτέρω έρευνα για την εύρεση ενός συστήματος που μπορεί να αυξήσει τη βιοδιαθεσιμότητα της ένωσης. Λαμβάνοντας τις προτεινόμενες ευεργετικές για την υγεία ιδιότητες που εμφανίζει αυτή η βιοδραστική ένωση σε συνδυασμό με το να είναι ένα κανονικό συστατικό στη διατροφή του ανθρώπου, η ρεσβερατρόλη είναι μία σημαντική φυτοχημική ένωση και συμβάλλει στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού.

2.3. 6 Βιταμίνη D

Σε παγκόσμιο επίπεδο, ένα ευρύ φάσμα οικολογικών μελετών έχουν συνδέσει τα χαμηλά επίπεδα του φωτός ή την υπεριώδη ακτινοβολία Β (UVB) που είναι η κύρια πηγή της κυκλοφορούσας βιταμίνης D στον άνθρωπο, με υψηλά ποσοστά καρκίνου του μαστού. Σε μια άλλη μελέτη, οι γυναίκες που ήταν τακτικά εκτεθειμένες στο φως του ήλιου ή κατανάλωναν πάνω από το μέσο όρο βιταμίνη D βρέθηκαν να έχουν σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού (Mohretal. 2011). Η υπεριώδης ακτινοβολία Β είναι απαραίτητη για να παραχθεί η βιταμίνη D, η οποία συντίθεται από το δέρμα. Η έκθεση σε UVB και η συμπληρωματική πρόσληψη βιταμίνης D αυξάνει τα επίπεδα της 25-υδροξυβιταμίνης D [25(OH)D] στον ορό του αίματος με τρόπο εξαρτώμενο από την δόση. Η έλλειψη έκθεσης σε ακτινοβολία UVB ή καθημερινή χρήση αντηλιακών μπορεί να οδηγήσει σε ανεπάρκεια βιταμίνης D, εκτός και αν είναι επαρκής η πρόσληψη από το στόμα. Χαμηλά επίπεδα της 25(OH)D στο πλάσμα είναι ο κύριος δείκτης ανεπάρκειας της βιταμίνης D και συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αρκετών τύπων καρκίνου, συμπεριλαμβανομένου του

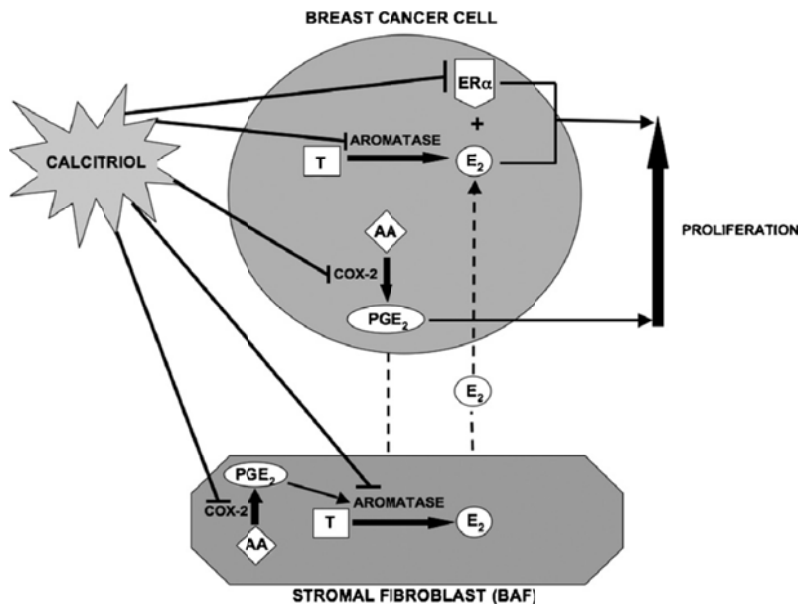
καρκίνου του μαστού (Garlandetal. 2006). Τα φυσιολογικά επιθηλιακά κύτταρα του μαστού έχουν έναν υποδοχέα βιταμίνης D που είναι ιδιαίτερα ευαίσθητος στην 1,25(OH)2D τον πιο δραστικό μεταβολίτη της βιταμίνης D.

Πολυάριθμες εργαστηριακές μελέτες όπως των Penda-Francoetal. (2007), έχουν αποδείξει την ικανότητά της 1,25(OH)2D για την προώθηση της διαφοροποίησης και απόπτωσης των κυττάρων στον καρκίνο του μαστού. Σε άλλες, η υψηλή έκθεση στον ήλιο συσχετίστηκε με ένα σημαντικά χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, βέβαια οι περισσότερες μελέτες δε δίνουν άμεση εκτίμηση του ρόλου της ηλικίας ή/και της ανεπάρκειας οιστρογόνων, αν και παρατηρήθηκε ισχυρότερη σχέση μεταξύ της βιταμίνης D και του κινδύνου καρκίνου του μαστού σε γυναίκες μεγαλύτερης ηλικίας (Bertone-Johnson 2009). Επιπλέον, λίγες μελέτες έχουν εκτιμήσει το πώς η βιταμίνη D μπορεί να σχετίζονται με τον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού σε μη-Καυκάσιους πληθυσμούς. Ο Janowskyκαι οι συνεργάτες (1999) βρήκαν ότι χαμηλότερα επίπεδα της 1,25(OH)2D συνδέονται με μια διπλάσια αύξηση στον καρκίνο του μαστού σε λευκές γυναίκες, αλλά δεν σχετίζεται με τον κίνδυνο σε μαύρες γυναίκες. Οι Mohr και οι συνεργάτες (2011) παρέχουν την πιο πρόσφατη συγκεντρωτική ανάλυση με επιδημιολογικά στοιχεία για τη διερεύνηση της σχέσης μεταξύ των επιπέδων της βιταμίνης D στο πλάσμα του αίματος και του κινδύνου του καρκίνου του μαστού. Τα αποτελέσματα τους υποστηρίζουν την υπόθεση ότι υψηλότερες συγκεντρώσεις της 25(OH)D στο πλάσμα μειώνουν τον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού. Πολυάριθμες εργαστηριακές μελέτες και μελέτες παρατήρησης έχουν αποδείξει την παρουσία ενός προστατευτικού αποτελέσματος της 25(OH)D έναντι του κινδύνου του καρκίνου του μαστού.

Η αύξηση του σχετικού κινδύνου καρκίνου του μαστού με χαμηλή ημερήσια πρόσληψη βιταμίνης D δεν είναι εύκολο να εξηγηθεί. Έχει δειχθεί ότι η καλσιτριόλη (1,25(OH)2D), η οποία είναι η ορμονικός δραστική μορφή της βιταμίνης D, έχει ανασταλτική δράση έναντι διαφορετικών καρκινικών κυττάρων συμπεριλαμβανομένων του μαστού, του παχέος εντέρου, του προστάτη και των λευχαιμικών κυττάρων. Οι μηχανισμοί στους οποίους οφείλεται αυτή η δράση δεν έχουν πλήρως διευκρινιστεί, αλλά περιλαμβάνουν τη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, τη διέγερση της διαφοροποίησης, τη δυσλειτουργία των ερεθισμάτων ανάπτυξης, την αναστολή της αγγειογένεσης και την αυξημένη απόπτωση των κακοήθων κυττάρων(Gisseletal. 2008; Krishnanetal. 2010) (εικόνα 8). Η 1,25(OH)2D αυξάνει τη διαφοροποίηση των ανθρώπινων κυττάρων του μαστού, επιπλέον, προ-κλινικές μελέτες υποδεικνύουν ότι τα παράγωγα της βιταμίνης D μπορεί να μειώσουν την ανάπτυξη καρκίνου του μαστού σε πειραματόζωα. Μερική ή πλήρη ανεπάρκεια στην 1-αλφα-υδροξυλάση

οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή της 1,25(OH)₂D και επομένως δυνητικά ένα αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού.

Εν κατακλείδι, αύξηση της πρόσληψης βιταμίνης D πάνω από 400 IU / ημέρα μπορεί να δρα προληπτικά κατά του καρκίνου του μαστού (Gisseletal. 2008).



Εικόνα 82. Αναστολή της σύνθεσης των οιστρογόνων και σηματοδότησης από καλσιτριόλη (από Krishnanetal. 2010)

3. Σκοπός:

Σκοπός αυτής της πτυχιακής ανασκόπησης, είναι η διερεύνηση της σχέσης επίδρασης των αντιοξειδωτικών τροφών στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού. Τα ερευνητικά ερωτήματα στα οποία αυτή η ανασκόπηση θα δώσει απαντήσεις είναι κατά πόσο τα αντιοξειδωτικά τρόφιμα συμβάλλουν στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού.

4. Υλικό και Μέθοδος:

Η μέθοδος που χρησιμοποιήθηκε ήταν η συστηματική ανασκόπηση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας στις ηλεκτρονικές βάσεις δεδομένων "PUBMED" χρησιμοποιώντας τις λέξεις κλειδιά : «αντιοξειδωτικά» ΚΑΙ «καρκίνος» «antioxidant» AND «breast cancer».

Εντοπίστηκαν αρκετά άρθρα αλλά περιοριστήκαμε σε ανασκοπήσεις , και κλινικές δοκιμές. Έγινε αναζήτηση στις λέξεις κλειδιά σε τίτλο και περίληψη μόνο, ακόλουθος έγινε περιορισμός της αναζήτησης μόνο σε άρθρα που εκδόθηκαν τα τελευταία 10 έτη, μετά έγινε ο περιορισμός αναζήτησης μόνο σε άρθρα που είναι διαθέσιμα δωρεάν .Περαιτέρω περιορισμός έγινε στην αναζήτηση άρθρων που περιγράφουν δεδομένα για ανθρώπους και είναι γραμμένα στην αγγλική γλώσσα. Ακόμη και αυτή η αναζήτηση έδωσε 197 άρθρα, που δεν μπορούν να διαχειριστούν , οπότε μπήκε σαν περιορισμός η αναζήτηση μόνο στις λέξεις κλειδιά των τίτλων , οπότε και ελήφθησαν 4 άρθρα. Τα 4 άρθρα από αυτήν την αναζήτηση θα χρησιμοποιηθούν για να παρουσιαστεί εάν τα αντιοξειδωτικά συνεισφέρουν στην πρόληψη του καρκίνου. Έγινε περιορισμός με "Antioxidant" AND "breast cancer" σε ανασκοπήσεις και μόνο στον τίτλο, για 10 έτη και στα αγγλικά σε ανθρώπους δεν έδωσε καμία εγγραφή, μπήκε σαν περιορισμός η αναζήτηση σε τίτλο και περίληψη.

5. Αποτελέσματα:

Το τελικό δείγμα της ανασκόπησης αποτέλεσαν 4 άρθρα με διεθνή προέλευση που μελετήθηκαν και χρησιμοποιήθηκαν τα σημαντικότερα. Συγκεκριμένα 2 μελέτες αφορούσαν δείγματα γυναικών ηλικίας 45 ετών και μεγαλύτερης ηλικίας, που χορηγήθηκαν φάρμακα όπως η βιταμίνη E , β-καροτίνη , και η ασπιρίνη η κάθε μια ξεχωριστά από 2 διαφορετικούς παράγοντες και μίγμα των τριών ουσιών ενάντια στο εικονικό φάρμακο. Η έρευνα αυτή διήρκησε 10 χρόνια στην Η.Π.Α. Κατά την διάρκεια της έρευνας κάποιες γυναίκες σταμάτησαν το β-καροτένιο φάρμακο μετά από όρο 2,1 χρόνια. (Lee et al 1999, Lee et al 2005). Στην Τρίτη έρευνα χρησιμοποιήθηκα δείγμα ενήλικων ατόμων ηλικίας 55 ετών και άνω με καρδιαγγειακά νοσήματα ή διαβήτη για διάστημα 4,5 χρόνων από όλο το κόσμο. Μια μελέτη με διεθνές υπόβαθρο (Lonn et al 2005). Οι τρεις αυτές έρευνες έγιναν με στόχο την πρωταρχική πρόληψη του καρκίνου και των καρδιαγγειακών παθήσεων

Στο τελικό δείγμα της ανασκόπησης που χρησιμοποιήθηκε ήταν σε γυναίκες τουλάχιστον 40 ετών που έγιναν κατά επιλογή μεταξύ 8171 συμμετεχόντων με την προϋπόθεση ότι δεν πάσχουν από καρκίνο και παρακολούθηθηκαν για περίπου 9,4 χρόνια. Η έρευνα αυτή έγινε στην Η.Π.Α με στόχο τον έλεγχο της αποτελεσματικότητας των παραπάνω παρεμβάσεων στην πρόληψη αγγειακών επεισοδίων μεταξύ γυναικών με ιστορικό καρδιαγγειακής νόσου ή

αυτών που έχουν μεγάλο κίνδυνο εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Σε όλες τις έρευνες, τα δεδομένα συλλέχθηκαν με πειραματική μέθοδο.

Περαιτέρω ανάλυση γίνεται στην συζήτηση πιο κάτω.

Πίνακας 1. Ολοκληρωμένες κλινικές δοκιμές των αντιοξειδωτικών ως προληπτικοί παράγοντες του καρκίνου (από Goodman et al. 2011).

A/A	Συγγραφέας Ονομασία και ημερομηνία μελέτης	Είδος μελέτης	Χώρα	Εργαλείο μέτρησης	Δείγμα	Αποτελέσματα
1	Lee et al. 1999	Πειραματική μελέτη	Η.Π.Α	Παρατήρηση και καταγραφή	39,876 γυναίκες ηλικίας 45 ετών ή μεγαλύτερης ηλικίας που χορηγήθηκαν εικονικό φάρμακο και μείγματος από ασπιρίνη, βιταμίνη E, και β-καροτένιο για 10 χρόνια.	Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική διαφορά μεταξύ των παρεμβάσεων όσο αφορά είτε την πιθανότητα εμφάνισης του καρκίνου είτε σε κάποιο ιστό.
2	Lee et al 2005	πειραματική μελέτη	Η.Π.Α	Παρατήρηση και καταγραφή	39,876 γυναίκες ηλικίας 45 ετών ή μεγαλύτερης ηλικίας με χορήγηση εικονικού	Δεν υπήρξε επίδραση της βιταμίνης E στην συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου ή στην ανάπτυξη τους σε συγκεκριμένο ιστό ακόμη και μετά το σταμάτημα της β- καροτίνης.

3	Lonn et al.2005	Πειραματική μελέτη	Διεθνής μελέτη	Παρατήρηση και καταγραφή	9541 άτομα. Ενήλικες 55+ ετών με καρδιαγγειακά νοσήματα ή διαβήτη που παρακολούθηθη καν για μέσο διάστημα 4,5 έτη.	Δεν υπήρξε επίδραση της βιταμίνης E στην συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου ή στην ανάπτυξη τους σε συγκεκριμένο ιστό
4	Lin et al. 2009	Πειραματική μελέτη	Η.Π.Α	Παρατήρηση και καταγραφή	7627 γυναίκες τουλάχιστον 40 ετών επιλέγονται από 8171 συμμετέχοντες στην CVD μελέτη προϋπόθεση ότι δεν πάσχουν από καρκίνο. Μέσος όρος παρακολούθησης 9,4 χρόνια.	Δεν υπήρχαν στατιστικά σημαντικές επιδράσεις του κάθε αντιοξειδωτικού ξεχωριστά ή στη συνδυασμένη χρήση των 3 αντιοξειδωτικών στην συνολική συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου. - Στατιστικά σημαντικά αποτελέσματα σε συγκεκριμένους ιστούς αφορούσαν τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης μη – Hodgkin λεμφώματα σε ασθενείς της ομάδας β-καροτένιου και αυξημένη συχνότητα εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα στην ομάδα της βιταμίνη-C.

6. Συζήτηση

Η εμφάνιση καρκίνου του μαστού τόσο και σε άντρες όσο και σε γυναίκες είναι εμφανές και προκαλεί αλλαγή στην ψυχολογική διάθεση κάθε ατόμου. Έτσι λοιπόν για την αποφυγή του σημείου αυτού, οι σωστές συνήθειες στο τρόπο ζωής του κάθε ατόμου και ο τακτικός ιατρικός έλεγχος πρέπει να είναι μια καθορισμένη συνήθεια του τρόπου ζωής στον κάθε άτομο προσωπικά, για την αποφυγή ή ακόμη και την έγκυρη διάγνωση της νόσου αυτής.

Με την ολοκλήρωση της πτυχιακής μου εργασίας, φαίνεται ότι υπάρχει ιδιαίτερο ενδιαφέρον για το ζήτημα αυτό κατά πόσον το διατροφικό πρότυπο μπορεί να επηρεάσει την πρόγνωση σε μια γυναίκα για την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού, αλλά και την πρόγνωση μετά από την εμφάνιση της νόσου (Pierce, 2009).

Αναφέρεται ότι είναι πιθανό ότι η ευεργετική ή οι βλαβερές συνέπειες των διατροφικών ανοίγματα περιορίζονται σε υποομάδες γυναικών που ορίζονται από συγκεκριμένα χαρακτηριστικά.

Παρά τις τεράστιες προσπάθειες που έχουν καταβληθεί μέχρι σήμερα δεν υπάρχει ισχυρή και καθιερωμένη συσχέτιση μεταξύ της διατροφής και του κίνδυνου του καρκίνου του μαστού, με την εξαίρεση της κατανάλωσης αλκοόλ (Susan G.Komen, 2006). Εξαιτίας της αληθοφανούς υπόθεσης, και βασιζόμενοι σε πειραματικά δεδομένα, επιπλέον έρευνα σε αυτό το πεδίο της γνώσης είναι απαραίτητη.

Διάφοροι πιθανοί συγχυτικοί παράγοντες και παγίδες θα μπορούσαν να ευθύνονται για αυτή την προφανή έλλειψη σύνδεσης μεταξύ συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού και διατροφικών παραγόντων. Κατά συνέπεια, ο πειραματικός σχεδιασμός των νέων μελετών θα πρέπει να βασίζεται σε διατροφικές συνήθειες αντί για τη μελέτη ενιαίων διαιτητικών παραγόντων, προκειμένου να αξιολογηθούν οι πιθανές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των θρεπτικών συστατικών που θα μπορούσαν να τροποποιήσουν σημαντικά τις επιπτώσεις τους στον κίνδυνο για καρκίνο του μαστού. Παρά τις προφυλάξεις, το σφάλμα μέτρησης παραμένει πολύ υψηλό για να είναι δυνατό να ανιχνευτούν μικρές συσχετίσεις που υποθετικά υπάρχουν μεταξύ διατροφής και κινδύνου καρκίνου του μαστού. Βελτιωμένα διατροφικά εργαλεία αξιολόγησης και νέες αναλυτικές μέθοδοι είναι αναγκαία για να ξεπεραστεί το σφάλμα μέτρησης και να εξασφαλιστούν οι συνθήκες για την εξαγωγή ενός μη αμφιλεγόμενου συμπεράσματος.

Εντούτοις, η υψηλή πρόσληψη λαχανικών και φρούτων έχει αναφερθεί να σχετίζεται αντίστροφα με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου σε πολλές περιοχές του ανθρώπινου σώματος. Ωστόσο, η σχέση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών με τον κίνδυνο του καρκίνου του μαστού είναι αδύναμη και ασαφής. Έχει ειπωθεί ότι οι αντιοξειδωτικές ουσίες που βρίσκονται στα φρούτα και στα λαχανικά ερμηνεύουν αυτήν την αντίστροφη σχέση, η οποία οδήγησε σε έρευνες επίδρασης των αντιοξειδωτικών βιταμινών στον κίνδυνο εμφάνισης ποικιλίας καρκίνων, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου του μαστού. Οι βιταμίνες A, C και E έχουν αντιοξειδωτική δράση, για παράδειγμα η βιταμίνη A ρυθμίζει τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίηση και οι βιταμίνες C και E μπορούν να ενισχύσουν την ανοσολογική λειτουργία (Wang et al. 2009). Συνολικά, τα στοιχεία για τη συσχέτιση μεταξύ πρόσληψης αντιοξειδωτικών και του κίνδυνου του καρκίνου του μαστού είναι ασθενή και αντιφατικά. Επιπλέον, οι συσχετίσεις αυτές δεν υποστηρίζονται από μελέτες παρέμβασης. Ομοίως, οι συσχετίσεις των συγκεντρώσεων των βιταμινών A, C και E στο αίμα και στον ιστό του μαστού με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι αμφιλεγόμενες.

Αρκετές κλινικές μελέτες που χρησιμοποιούν τα αντιοξειδωτικά και φυσικές ενώσεις έχουν διεξαχθεί για να εξακριβωθεί αν οι ενώσεις αυτές έχουν αντικαρκινικές ή χημειοπροληπτικές ιδιότητες. Αν και στο παρελθόν η γνώση μας προερχόταν από τις *in vitro* μελέτες ή τις προκλινικές δοκιμές με σελήνιο, βιταμίνη E, ή καροτένιο, αυτές έχουν δείξει ότι οι συγκεκριμένες ενώσεις παρουσιάζουν φαρμακολογικές και βιολογικές επιδράσεις, όπως αυτές των αντικαρκινικών παραγόντων, ωστόσο όταν πρόκειται για μεγαλύτερες κλινικές δοκιμές, οι παραπάνω ενώσεις έχουν αποτύχει να δείξουν ελπιδοφόρα αποτελέσματα. Φυσικές ενώσεις όπως τα φλαβονοειδή έχουν προταθεί ως πολλά υποσχόμενα αντιοξειδωτικά και ως παράγοντες αντί-καρκινογένεσης. Αυτές οι ενώσεις μπορούν να καταναλώνονται από τα φρούτα και τα λαχανικά. Ωστόσο, η ιδέα ότι η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών από μόνη της συνδέεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου εξακολουθεί να μην έχει οριστικά αποδειχτεί.

Είναι πιθανό ότι η καθαρή επίδραση μιας ορισμένης διατροφικής έκθεσης τροποποιείται ανάλογα με τα ειδικά γενετικά χαρακτηριστικά μιας συγκεκριμένης ομάδας του πληθυσμού. Αυτή η νέα προσέγγιση έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια και έχει ονομαστεί «Διατροφογενετική» και νοείται ως μια νέα προσέγγιση που επικεντρώνεται στη μελέτη του συμπλόκου αλληλεπίδρασης μεταξύ των γενετικών χαρακτηριστικών ενός ατόμου ή ενός καθορισμένου πληθυσμού και τη διατροφή τους (Karut, 2008). Έρευνα

σχετικά με τις αλληλεπιδράσεις γονίδιου-διατροφής θα μας επιτρέψει επίσης να διασαφηνιστούν οι μοριακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στην πρόληψη του καρκίνου του μαστού. Με αποτέλεσμα, να βελτιωθεί η κατανόηση του μοριακού υπόβαθρου του μετασχηματισμού των κυττάρων του μαστού και αυτό στην συνέχεια να αποτελεί ευκαιρία για την ανάπτυξη αποτελεσματικών προτάσεων για την πρόληψη και τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού.

Συμπερασματικά, καμία ακριβής σύνδεση μεταξύ ενός θρεπτικού ή αντιοξειδωτικού παράγοντα και του κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου του μαστού έχει βρεθεί μέχρι σήμερα. Επιδημιολογικά και οικολογικά στοιχεία αναδεικνύουν το σημαντικό ρόλο των διατροφικών συνηθειών όσον αφορά τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού, αν και η ανεπάρκεια των σύγχρονων επιστημονικών εργαλείων και των σχεδίων μελέτης συντηρούν συνεχιζόμενες διαμάχες. Μετατροπές στον πειραματικό σχεδιασμό και στις μελέτες που βασίζονται στις αλληλεπιδράσεις γονιδίων με τη διατροφή μπορεί να συμπληρώσουν τις γνώσεις μας και ενδεχομένως να ρίξουν φως στη σύνδεση μεταξύ της διατροφής και του καρκίνου του μαστού, γεγονός που θα αποτελέσει ένα σημαντικό βήμα προς την αποτελεσματική διατροφική παρέμβαση για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού και τη βελτίωση της θεραπείας.

7. Περιορισμοί μελέτης:

Το γεγονός ότι στη παρούσα ανασκόπηση δεν εντοπίστηκαν μελέτες στην ελληνική γλώσσα αποτελεί ένα περιορισμό. Επίσης όπως φαίνεται και πιο πάνω στο υλικό και μέθοδος η αναζήτηση των άρθρων μου έγινε για τα τελευταία 10 χρόνια που επίσης αποτελεί ακόμα ένα περιορισμό.

1. Γενικό Συμπέρασμα και Εισηγήσεις:

Στην περίπτωση του καρκίνου του μαστού, για τον οποίο δεν έχουν βρεθεί ισχυρές συσχετίσεις μεταξύ της διατροφής και του κινδύνου, είναι πιθανό ότι η επίδραση μιας ορισμένης διατροφικής έκθεσης τροποποιείται ανάλογα με τα ειδικά γενετικά χαρακτηριστικά μιας συγκεκριμένης ομάδας του πληθυσμού. Αυτή η νέα προσέγγιση έχει προσελκύσει το ενδιαφέρον τα τελευταία χρόνια και έχει ονομαστεί «Διατροφογενετική» και

νοείται ως μια νέα θεωρία που επικεντρώνεται στη μελέτη του συμπλόκου αλληλεπίδρασης μεταξύ των γενετικών χαρακτηριστικών ενός ατόμου ή ενός καθορισμένου πληθυσμού και τη διατροφή του. Ωστόσο, επιδημιολογικά και οικολογικά στοιχεία υποδεικνύουν το σημαντικό ρόλο που διαδραματίζουν οι διατροφικές συνήθειες όσον αφορά τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Πειραματικές τροποποιήσεις στο σχεδιασμό και στις μελέτες που έχουν ως αντικείμενο τις αλληλεπιδράσεις μεταξύ γονιδίων και διατροφής μπορεί να συμπληρώσουν τις γνώσεις μας και ενδεχομένως να ρίξουν φως σχετικά με τη σύνδεση μεταξύ της διατροφής και του καρκίνου του μαστού, η οποία θα αποτελέσει ένα σημαντικό βήμα προς την αποτελεσματική παρέμβαση στη διατροφή για την πρόληψη του καρκίνου του μαστού και τη βελτίωση της θεραπείας.

Βιβλιογραφική αναφορά:

American Cancer Society Breast cancer facts & figures 2011-2012,
<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@epidemiologysurveillance/documents/document/acspc-030975.pdf>.

Bennett L.L., Rojas S., Seefeldt T. 2012, Role of Antioxidants in the Prevention of Cancer, *Journal of Experimental & Clinical Medicine* 4(4): 215–222.

Bertone-Johnson E. R. 2009, Vitamin D and breast cancer, *Annals of Epidemiology* 19(7): 462–7.

Blackmore K. M., Lesosky M., Barnett H., Raboud J. M., Vieth R., Knight J. A. 2008, Vitamin D from dietary intake and sunlight exposure and the risk of hormone-receptor-defined breast cancer, *Am. J. Epidemiol.* 168: 915–924.

Carocho M., Ferreira I.C.F.R. 2013, A review on antioxidants, prooxidants and related controversy: natural and synthetic compounds, screening and analysis methodologies and future perspectives, *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association* 51: 15–25.

Chan M.M., Mattiacci J.A., Hwang H.S., Shah A., Fong D. 2000, Synergy between ethanol and grape polyphenols, quercetin, and resveratrol, in the inhibition of the inducible nitric oxide synthase pathway, *Biochem, Pharmacol.* 60: 1539–1548.

Jones D.P. 2006, Redefining oxidative stress, *Antioxid. Redox Signal.* 8: 1865–1879.

Donaldson M. S. 2004. Nutrition and cancer: A review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutr. J.* 3: 19–40.

Eliassen H.A., Hendrickson S.J., Brinton L.A., Buring J.E., Campos H., Dai Q., Dorgan J.F., Franke A.A., Gao Yu-T., Goodman M.T., Hallmans G., Helzlsouer K.J., Hoffman-Bolton J., Hultén K., Sesso H.D., Sowell A.L., Tamimi R.M., Toniolo P., Wilkens L.R., Winkvist A., Zeleniuch-Jacquotte A., Zheng W., Hankinson S. E. 2012, Circulating carotenoids and risk of breast cancer: pooled analysis of eight prospective studies, *Journal of the National Cancer Institute* 104(24): 1905–16.

Fink B. N., Steck S. E., Wolff M. S., Britton J.A., Kabat G. C., Schroeder J. C., Teitelbaum S.L., Neugut A.I., Gammon, M. D. (2007), Dietary flavonoid intake and breast cancer risk among women on Long Island, *American Journal of Epidemiology* 165(5): 514–23.

Fuchs-Tarlovsky V. 2013, Role of antioxidants in cancer therapy, *Nutrition* 29(1): 15–21.

Garland C. F., Garland F. C., Gorham E. D., Lipkin M., Newmark H., Mohr S. B., Holick M. F. 2006) , The role of vitamin D in cancer prevention, *American Journal of Public Health* 96(2): 252–61.

George S.M., Irwin M.L., Smith A.W., Neuhaus M.L., Reedy J., McTiernan A., Alfano C.M., Bernstein L., Ulrich C.M., Baumgartner K.B., Moore S.C., Albanes D., Mayne S.T., Gail M H., Ballard-Barbash R. 2011, Postdiagnosis diet quality, the combination of diet quality and recreational physical activity, and prognosis after early-stage breast cancer, *Cancer Causes & Control* 22(4): 589–98.

Gissel T., Rejnmark L., Mosekilde L., Vestergaard P. 2008, Intake of vitamin D and risk of breast cancer--a meta-analysis, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 111(3-5): 195–9.

Goodman M., Bostick R. M., Kucuk O., Jones D. P. 2011, Clinical trials of antioxidants as cancer prevention agents: Past, present, and future, *Free Radical Biology and Medicine* 51(5): 1068–1084.

Goswami S.K., Das D. K. 2009, Resveratrol and chemoprevention, *Cancer Letters* 284(1),: 1–6.

Greenwald P., Milner J.A., Anderson D.E., McDonald S. S. 2002, Micronutrients in cancer chemoprevention, *Cancer Metastasis Rev.* 21: 217–230.

Halliwell B., Gutteridge J.M.C. 2000. Free radicals and antioxidants in the year 2000, A historical look to the future, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 899: 136–147.

Halliwell B., 2007, Biochemistry of oxidative stress. *Biochem, Soc. Trans.* 35: 1147– 1150.

Halliwell B., Gutteridge J.M. 1995, The definition and measurement of antioxidants in biological systems, *Free Radic. Biol. Med.* 18: 125–126.

- He N., Shi X., Zhao Y., Tian L., Wang D., Yang X. 2013, Inhibitory Effects and Molecular Mechanisms of Selenium-Containing Tea Polysaccharides on Human Breast Cancer MCF-7 Cells. *J. Agric, Food Chem* 61: 579–588.
- Holmes C., Hyman M. 2003, Diagnosis and treatment of breast cancer in the elderly, *Cancer J Clin* 53:227-244.
- Hui C., Qi X., Qianyong Z., Xiaoli P., Jundong Z., Mantian M. 2013, Flavonoids, flavonoid subclasses and breast cancer risk: a meta-analysis of epidemiologic studies, *PloS One* 8(1): 1-8.
- Janowsky E.C., Lester G.E., Weinberg C.R., Millikan R.C., Schildkraut J.M., Garrett P.A., Hulka B.S. 1999, Association between low levels of 1,25-dihydroxyvitamin D and breast cancer risk, *Public Health Nutr.* 2:283–291.
- Khankari N.K., Bradshaw P.T., McCullough L.E., Teitelbaum S.L., Steck S.E., Fink B.N., Xu X., Ahn J., Ambrosone C.B., Crew K.D., Terry M.B., Neugut A.I., Chen J., Santella R.M., Gammon, M. D. 2014, Genetic variation in multiple biologic pathways, flavonoid intake, and breast cancer, *Cancer Causes & Control* 25(2): 215–226.
- Klaunig J., Kamendil L.M. 2004, The role of stress in carcinogenesis, *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 44:239–67.
- Kline K., Yu W., Sanders B.G. 2004, Vitamin E and Breast Cancer, *International Research Conference on Food, Nutrition, and Cancer* 3458–3462.
- Kowalska E., Narod S.A., Huzarski T., Zajaczek S., Huzarska J., Gorski B., Lubinski J. 2005, Increased rates of chromosome breakage in BRCA1 carriers are normalized by oral selenium supplementation, *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 14: 1302–1306.
- Krishnan A.V, Swami S., Feldman D. 2010, Vitamin D and breast cancer: inhibition of estrogen synthesis and signaling, *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* 121(1-2): 343–348.
- Lacey L., Devesa S., Brinton L. 2002, Recent trends in breast cancer incidence and mortality, *Environ Mol Mutagen* 39:82-88.
- Liu HL, Jiang WB, Xie MX. 2010, Flavonoids: recent advances as anticancer drugs, *Recent Pat Anticancer Drug Discov.* 5:152-164.

- Lobo V., Phatak A., Chandra N. 2010, Free radicals and functional foods: impact on human health, *Pharmacogn.Rev.* 4: 118–126.
- López-Alarcón C., Denicola A. 2013, Evaluating the antioxidant capacity of natural products: a review on chemical and cellular-based assays, *Analytica chimica acta* 763: 1–10.
- Sporn M.B., Dunlop N.M., Newton D.L., Smith J.M. 1976, *Prevention of chemical carcinogenesis by vitamin A and its synthetic analogs (retinoid)*, *Fed. Proc.* 35: 1332–1338.
- McCullough M.L., Rodriguez C., Diver W.R., Feigelson H.S., Stevens V.L., Thun M.J., Calle E.E. 2005, Dairy, calcium, and vitamin D intake and postmenopausal breast cancer risk in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 14: 2898–2904.
- Michels K. B., Mohllajee A. P., Roset-Bahmanyar E., Beehler G.P., Moysich K.B. 2007, Diet and breast cancer: a review of the prospective observational studies, *Cancer*, 109(12): 2712–2749.
- Mohr S.B., Gorham E.D., Alcaraz J.E., Kane C.J., Macera C.A., Parsons J.K., Wingard D.L., Garland C. F. 2011, Serum 25-hydroxyvitamin D and prevention of breast cancer: pooled analysis, *Anticancer Research* 31(9): 2939–2948.
- Pan S.Y., Zhou J., Gibbons L., Morrison H., Wen S.W. 2011, Antioxidants and breast cancer risk- a population-based case-control study in Canada, *BMC Cancer* 11(1): 372.
- Pandey P.R., Okuda H., Watabe M., Pai S.K., Liu W., Kobayashi A., Xing F., Fukuda K., Hirota S., Sugai T., Wakabayashi G., Koeda K., Kashiwaba M., Suzuki K., Chiba T., Endo M., Fujioka T., Tanji S., Mo Y.-Y., Cao D., Wilber A.C., Watabe K. 2011, Resveratrol suppresses growth of cancer stem-like cells by inhibiting fatty acid synthase, *Breast Cancer Research and Treatment* 130(2): 387–98.
- Pendas-Franco N., Gonzalez-Sancho J.M., Suarez Y., Aguilera O., Steinmeyer A., Gamallo C., Berciano M.T., Lafarga M., Munoz A. 2007, Vitamin D regulates the phenotype of human breast cancer cells, *Differentiation* 75: 193-207.
- Renaud S., de Lorgeril M. 1992, Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease, *Lancet.* 339: 1523–1526.

Romagnolo D.F., Selmin O.I. 2012, Flavonoids and cancer prevention: a review of the evidence, *Journal of nutrition in gerontology and geriatrics* 31(3): 206–238.

Tamimi R.M., Hankinson S.E., Campos H., Spiegelman D., Zhang S., Colditz G. A., Willett W.C., Hunter D.J. 2005, Plasma carotenoids, retinol, and tocopherols and risk of breast cancer, *American Journal of Epidemiology* 161(2): 153–60.

Thomson C.A. 2012, Diet and breast cancer: understanding risks and benefits. Nutrition in clinical practice, *official publication of the American Society for Parenteral and Enteral Nutrition* 27(5): 636–50.

Toniolo P., Van Kappel L., Akhmedkhanov A., Ferrari P., Kato I., Shore R.E., Riboli E. 2001, Serum carotenoids and breast cancer, *American Journal of Epidemiology* 153(12): 1142–1147.

Valko M., Izakovic M., Mazur M., Rhodes C.J., Telser J. 2004, Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol. Cell. Biochem.* 266: 37–56.

Venugopal R. Liu R.H. 2012, Phytochemicals in diets for breast cancer prevention: The importance of resveratrol and ursolic acid. *Food Science and Human Wellness* 1(1): 1–13.

Vera-Ramirez L., Ramirez-Tortosa M. C., Sanchez-Rovira P., Ramirez-Tortosa C. L., Granados-Principal S., Lorente J.A., Quiles J.L. 2013, Impact of diet on breast cancer risk: a review of experimental and observational studies, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 53(1): 49–75.

Yao H., Xu W., Shi X., Zhang Z. 2011, Dietary flavonoids as cancer prevention agents. *Journal of Environmental Science and Health, Part C, Environmental Carcinogenesis & Ecotoxicology Reviews* 29(1): 1–31.