



Σχολή Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας  
Τμήμα Βιοϊατρικών Επιστημών



Εργαστήριο Χημείας, Βιοχημείας, Κοσμητολογίας

ΠΡΟΠΤΥΧΙΑΚΗ ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

## Τα τρόφιμα που δυνητικά μπορεί να προκαλέσουν καρκίνο

GRADUATE THESIS

### The foods that can potentially cause cancer



Εικόνα 1: Food Boost

ΟΝΟΜΑ ΦΟΙΤΗΤΗ(ΤΩΝ)/NAME OF STUDENTS

Βασιλική Παπαδημητράκη

Vasiliki Papadimitraki

ΟΝΟΜΑ ΕΙΣΗΓΗΤΗ/NAME OF THE SUPERVISOR

Μαρία Τράπαλη

Maria Trapali

ΑΙΓΑΛΕΩ/AIGALEO 2022



Faculty of Health and Caring Professions  
Department of Biomedical Sciences



Laboratory of Chemistry, Biochemistry, Cosmetology

GRADUATE THESIS

**The foods that can  
potentially cause cancer**

NAME OF STUDENT

Vasiliki Papadimitraki

vasilikipapad1999@gmail.com

FIRST SUPERVISOR

MARIA TRAPALI

SECOND SUPERVISOR

CHRISTINA FOUNTZOULA

THIRD SUPERVISOR

PETROS KARKALOUSOS

AIGALEO 2022

## Επιτροπή εξέτασης

Ημερομηνία εξέτασης: 11 Ιουλίου 2022.

Όνόματα εξεταστών

Υπογραφή

1<sup>ος</sup> Εξεταστής Τράπαλη Μαρία

2<sup>ος</sup> Εξεταστής Καρκαλούσος Πέτρος

3<sup>ος</sup> Εξεταστής Φούντζουλα Χριστίνα

## **Δήλωση συγγραφέα προπτυχιακής διπλωματικής εργασίας**

Ο/η κάτωθι υπογεγραμμένος/η Παπαδημητράκη Βασιλική του Γεωργίου, με αριθμό μητρώου 62117054 φοιτητής/τρια του Τμήματος Βιοϊατρικών Επιστημών της Σχολής Επιστημών Υγείας και Πρόνοιας του Πανεπιστημίου Δυτικής Αττικής, δηλώνω ότι:

«Είμαι συγγραφέας αυτής της πτυχιακής/διπλωματικής εργασίας και ότι κάθε βοήθεια την οποία είχα για την προετοιμασία της είναι πλήρως αναγνωρισμένη και αναφέρεται στην εργασία. Επίσης, οι όποιες πηγές από τις οποίες έκανα χρήση δεδομένων, ιδεών ή λέξεων, είτε ακριβώς είτε παραφρασμένες, αναφέρονται στο σύνολό τους, με πλήρη αναφορά στους συγγραφείς, τον εκδοτικό οίκο ή το περιοδικό, συμπεριλαμβανομένων και των πηγών που ενδεχομένως χρησιμοποιήθηκαν από το διαδίκτυο. Επίσης, βεβαιώνω ότι αυτή η εργασία έχει συγγραφεί από μένα αποκλειστικά και αποτελεί προϊόν πνευματικής ιδιοκτησίας τόσο δικής μου, όσο και του Ιδρύματος. Παράβαση της ανωτέρω ακαδημαϊκής μου ευθύνης αποτελεί ουσιώδη λόγο για την ανάκληση του πτυχίου μου».

Η δηλούσα

Παπαδημητράκη Βασιλική

## **Ευχαριστίες**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω, τους επιβλέποντες καθηγητές μου, οι οποίοι κατά την διάρκεια εκπόνησης της πτυχιακής μου εργασίας, με ωθούσαν να συνεχίσω, με τις κατευθυντήριες οδηγίες τους.

## **Αφιερώσεις**

Θα ήθελα να την αφιερώσω με τιμή και τον απόλυτο σεβασμό, στην αγαπημένη μου οικογένεια, η οποία ήταν και είναι πάντοτε στο πλευρό μου σε κάθε μου βήμα.



## Περίληψη

Ο καρκίνος αποτελεί τη κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, ενώ οι διατροφικές συνήθειες φαίνεται να διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στον κίνδυνο ανάπτυξής του. Στα πρώτα χρόνια της έρευνας των διατροφικών προτύπων, λίγες ουσιαστικές συσχετίσεις με τον καρκίνο παρατηρήθηκαν σε επιδημιολογικές μελέτες, ενώ η ανάπτυξη του καρκίνου περιλαμβάνει μεταλλάξεις γονιδιώματος που προέρχονται τόσο από ογκογονίδια όσο και ογκοκατασταλτικά γονίδια. Σε αυτό το δυναμικό πλαίσιο, ένας μικρός αριθμός χαρακτηριστικών μοιράζονται οι περισσότεροι (και ίσως όλοι) τύποι ανθρώπινου καρκίνου. Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση των τροφίμων που προκαλούν καρκίνο. Παρόλο που η επιδημιολογική βιβλιογραφία είναι κορεσμένη με μελέτες για τα διατροφικά πρότυπα και τον καρκίνο, και νέα διατροφικά πρότυπα αναπτύσσονται γρήγορα, παραμένουν μεγάλα ερωτήματα σχετικά με το εάν είναι δυνατόν να προτείνεται ένα συνολικό «υγιεινό» διατροφικό πρότυπο για την πρόληψη του καρκίνου. Ταυτόχρονα, η πλειονότητα της έρευνας για τους υδατάνθρακες και τον κίνδυνο καρκίνου αναγνωρίζει τώρα τις διαιτητικές ίνες ως πιθανό προστατευτικό παράγοντα έναντι της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου, ενώ υπάρχει επείγουσα ανάγκη για πρόσθετες προοπτικές μελέτες, ιδιαίτερα για τύπους καρκίνου εκτός από το καρκίνο του παχέος εντέρου και για την τριτογενή πρόληψη του καρκίνου. Τα τρέχοντα επιστημονικά στοιχεία επισημαίνουν τα τρόφιμα και συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά ως κρίσιμους παράγοντες για την ανάπτυξη όγκου του μαστού, ενώ είναι απαραίτητο να σημειωθεί ότι το φαγητό δεν είναι και δεν μπορεί να θεωρηθεί απλό και παθητικό καύσιμο των μηχανημάτων ανθρώπινης υγείας.

**Λέξεις-Κλειδιά:** τρόφιμα, καρκίνος, διατροφικά πρότυπα, υδατάνθρακες, θρεπτικά συστατικά, επεξεργασμένα τρόφιμα





## **Abstract**

Cancer is the leading cause of death worldwide, and eating habits appear to play an important role in the risk of developing it. In the early years of research into dietary patterns, few significant correlations with cancer were observed in epidemiological studies, and cancer development involves genome mutations derived from both oncogenes and tumor suppressor genes. In this dynamic context, most (and perhaps all) types of human cancer share a small number of characteristics. The aim of this study is to review the literature on foods that cause cancer. Although the epidemiological literature is saturated with studies on dietary patterns and cancer, and new dietary patterns are evolving rapidly, big questions remain as to whether a comprehensive "healthy" dietary model for cancer prevention can be proposed. At the same time, the majority of research on carbohydrates and cancer risk now recognizes dietary fiber as a potential protective factor against colon carcinogenesis, and there is an urgent need for additional prospective studies, especially for types of cancer other than colorectal cancer. for tertiary cancer prevention. Current scientific evidence identifies foods and specific nutrients as critical factors for breast tumor growth, and it is important to note that food is not and cannot be considered a simple and passive fuel for human health machinery.

**Keywords:** food, cancer, dietary patterns, carbohydrates, nutrients, processed foods

## Περιεχόμενα

Ευχαριστίες .....	v
Αφιέρωσεις .....	vi
Περίληψη .....	viii
Abstract .....	x
Κατάλογος Εικόνων .....	
Πρόλογος .....	1
Στόχος .....	3
Κεφάλαιο 1 Επιπολασμός του καρκίνου .....	4
1.1 Ορισμός καρκίνου .....	4
1.2 Αιτίες που προκαλούν καρκίνο.....	5
1.3 Παράγοντες κινδύνου .....	6
1.4 Πρόληψη του καρκίνου .....	8
Κεφάλαιο 2 Διατροφικά πρότυπα και κίνδυνος καρκίνου .....	13
2.1 Επισκόπηση ανάλυσης διατροφικών προτύπων .....	13
2.2 Μοτίβα βασισμένα σε κατευθυντήριες γραμμές.....	18
2.3 Μοτίβα βασισμένα σε βιολογικούς δείκτες.....	20
2.4 Βαθμολογία οξειδωτικού ισοζυγίου .....	21
2.5 Δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων .....	22
2.6 Βιολογικοί μηχανισμοί.....	22
Κεφάλαιο 3: Διατροφή με υδατάνθρακες και κίνδυνος καρκίνου .....	24
3.1 Πρόσληψη υδατανθράκων .....	24
3.2 Πρωτογενής πρόληψη του καρκίνου: Απλοί υδατάνθρακες.....	26
3.2.1 Καρκίνος παχέος εντέρου .....	26
3.2.2 Καρκίνος του προστάτη .....	26
3.2.3 Καρκίνοι του μαστού και άλλοι γυναικείοι αναπαραγωγικοί καρκίνοι.....	27
3.3 Πρωτογενής πρόληψη του καρκίνου: Διαιτητικές ίνες και άλλοι σύνθετοι υδατάνθρακες.....	28
3.3.1 Καρκίνος παχέος εντέρου .....	28
3.3.2 Καρκίνος του προστάτη .....	28
3.4 Καρκίνοι Κεφαλής και Τραχήλου.....	29
Κεφάλαιο 4: Αποκάλυψη του ρόλου της τροφής στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού .	31
4.1 Τα τρόφιμα ως επιγενετικός οδηγός στον καρκίνο του μαστού.....	31

4.2 Κατανόηση του ρόλου των τροφίμων στη ρύθμιση και τον μεταβολισμό του καρκίνου του μαστού.....	35
4.2.1 Τρανσκριπτομική .....	35
4.2.2 Πρωτεομική .....	37
4.2.3 Μεταβολομική.....	38
4.3 Μεταγονιδιωματική στην καρκινογένεση του μαστού .....	39
Κεφάλαιο 5 Κατανάλωση εξαιρετικά επεξεργασμένων τροφίμων και κίνδυνος καρκίνου .....	41
5.1 Βαθμός επεξεργασίας τροφίμων .....	41
5.2 Διαπίστωση υπόθεσης για την κατανάλωση εξαιρετικά επεξεργασμένων τροφίμων.....	42
5.3 Στατιστική ανάλυση για την κατανάλωση εξαιρετικά επεξεργασμένων τροφίμων .....	43
5.4 Αποτελέσματα για την κατανάλωση εξαιρετικά επεξεργασμένων τροφίμων .....	45
5.5 Ανάλυση και ερμηνεία μελετών σχετικά με την ανάπτυξη καρκίνου κατά την κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων .....	47
Συμπεράσματα.....	50
Βιβλιογραφία .....	



## Πρόλογος

Ο καρκίνος είναι η κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, αντιπροσωπεύοντας σχεδόν 10 εκατομμύρια θανάτους το 2020 ή σχεδόν έναν στους έξι θανάτους. Οι πιο συχνοί καρκίνοι είναι ο καρκίνος του μαστού, του πνεύμονα, του παχέος εντέρου και του ορθού και του προστάτη. Περίπου το ένα τρίτο των θανάτων από καρκίνο οφείλεται στη χρήση καπνού, στον υψηλό δείκτη μάζας σώματος, στην κατανάλωση αλκοόλ, στη χαμηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών και στην έλλειψη σωματικής δραστηριότητας. Ακόμη, οι λοιμώξεις που προκαλούν καρκίνο, όπως ο ιός των ανθρωπίνων θηλωμάτων (HPV) και η ηπατίτιδα, ευθύνονται για περίπου το 30% των περιπτώσεων καρκίνου σε χώρες χαμηλού και χαμηλότερου μεσαίου εισοδήματος. Πολλοί καρκίνοι μπορούν να θεραπευτούν εάν εντοπιστούν έγκαιρα και αντιμετωπιστούν αποτελεσματικά (Who.int. 2022).

Σύμφωνα με το World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research, περίπου το ένα τρίτο των πιο κοινών νεοπλασμάτων θα μπορούσε να αποφευχθεί με την αλλαγή του τρόπου ζωής και των διατροφικών συνηθειών στις ανεπτυγμένες χώρες. Επομένως, η επίτευξη μιας ισορροπημένης και διαφοροποιημένης διατροφής (μαζί με την αποφυγή της χρήσης καπνού και τη μείωση της πρόσληψης του αλκοόλ) θα πρέπει να θεωρείται ένας από τους σημαντικότερους τροποποιήσιμους παράγοντες κινδύνου στην πρωτογενή πρόληψη του καρκίνου. Ταυτόχρονα, τις τελευταίες δεκαετίες, οι δίαιτες σε πολλές χώρες έχουν στραφεί προς μια δραματική αύξηση της κατανάλωσης εξαιρετικά επεξεργασμένων τροφίμων. Αφού υποβληθούν σε πολλαπλές φυσικές, βιολογικές ή/και χημικές διεργασίες, αυτά τα προϊόντα διατροφής θεωρούνται μικροβιολογικά ασφαλή, βολικά, εξαιρετικά εύγευστα και οικονομικά προσιτά. Η αξιολόγηση της ατομικής πρόσληψης τροφής, των οικιακών δαπανών φαγητού ή των πωλήσεων σούπερ μάρκετ έχει προτείνει ότι τα υπερεπεξεργασμένα τρόφιμα συμβάλλουν μεταξύ 25% και 50% της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης. Αυτή η διατροφική τάση μπορεί να είναι ανησυχητική και αξίζει έρευνα. Πολλά χαρακτηριστικά των εξαιρετικά επεξεργασμένων τροφίμων μπορεί να εμπλέκονται στην πρόκληση ασθενειών, ιδιαίτερα καρκίνου. Πρώτον, τα εξαιρετικά επεξεργασμένα τρόφιμα έχουν συχνά υψηλότερη περιεκτικότητα σε ολικά λιπαρά, κορεσμένα λιπαρά και προστιθέμενη ζάχαρη και αλάτι, μαζί με χαμηλότερη πυκνότητα φυτικών ινών και βιταμινών (Fiolet et al, 2018).

Στα πρώτα χρόνια της έρευνας των διατροφικών προτύπων, λίγες ουσιαστικές συσχετίσεις με τον καρκίνο παρατηρήθηκαν σε επιδημιολογικές μελέτες. Πολλά διατροφικά πρότυπα και δείκτες έχουν αναπτυχθεί για να αντικατοπτρίζουν τις διατροφικές οδηγίες άλλων χωρών ή οργανισμών (για παράδειγμα, ο δείκτης υγιεινής διατροφής του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας (ΠΟΥ)) ή για να επικεντρωθούν συγκεκριμένα σχετικά με τις κατευθυντήριες γραμμές πρόληψης χρόνιων ασθενειών. Άλλες βαθμολογίες διατροφικών προτύπων επικεντρώνονται σε πολιτισμικούς τρόπους διατροφής που πιστεύεται ότι είναι υγιεινοί (για παράδειγμα, η μεσογειακή διατροφή και οι χορτοφαγικές ή vegan δίαιτες) ή σε βιολογικούς δείκτες ή διαδικασίες που είναι γνωστό ότι εμπλέκονται στην καρκινογένεση (για παράδειγμα, βαθμολογίες που σχετίζονται σε φλεγμονώδες δυναμικό διατροφής, οξειδωτική ισορροπία, μεταβολισμό οιστρογόνων και υπερινσουλιναιμία ή γλυκαιμικό δείκτη) (Steck et al, 2020).

Η ανάπτυξη του καρκίνου περιλαμβάνει μεταλλάξεις γονιδιώματος που προέρχονται τόσο από ογκογονίδια όσο και ογκοκατασταλτικά γονίδια, και επιστημονικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι τόσο το κέρδος της λειτουργίας του πρώτου όσο και η απώλεια λειτουργίας του δεύτερου απαιτούνται για την εμφάνιση της νόσου. Σε αυτό το δυναμικό πλαίσιο, ένας μικρός αριθμός χαρακτηριστικών μοιράζονται οι περισσότεροι (και ίσως όλοι) τύποι ανθρώπινου καρκίνου. Ως εκ τούτου, έξι βασικές αλλαγές στην κυτταρική φυσιολογία προτάθηκαν και αναφέρονται ως «καρκινικά χαρακτηριστικά»: αυτάρκεια σε σήματα ανάπτυξης, αναισθησία στην ανασταλτική ανάπτυξη (αντιανάπτυξη). σήματα, διαφυγή προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου (απόπτωση), απεριόριστο δυναμικό αναπαραγωγής, παρατεταμένη αγγειογένεση και εισβολή και μετάσταση στους ιστούς. Αυτές οι έξι βιολογικές ικανότητες είναι σταθερές σε διαφορετικούς τύπους καρκίνου, αλλά αποκτώνται μέσω διαφορετικών μηχανισμών και με διαφορετική χρονολογική σειρά. Τα τρόφιμα μπορούν να στοχεύσουν τόσο σε ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια και να τροποποιήσουν τα επίπεδα μεθυλίωσης τους, αλλά μπορούν επίσης και να επηρεάσουν τις χημικές τροποποιήσεις ιστόνης, τις μη κωδικοποιητικές οδούς RNA και τον μεταβολισμό της μικροχλωρίδας (Regal et al, 2021).

## Στόχος

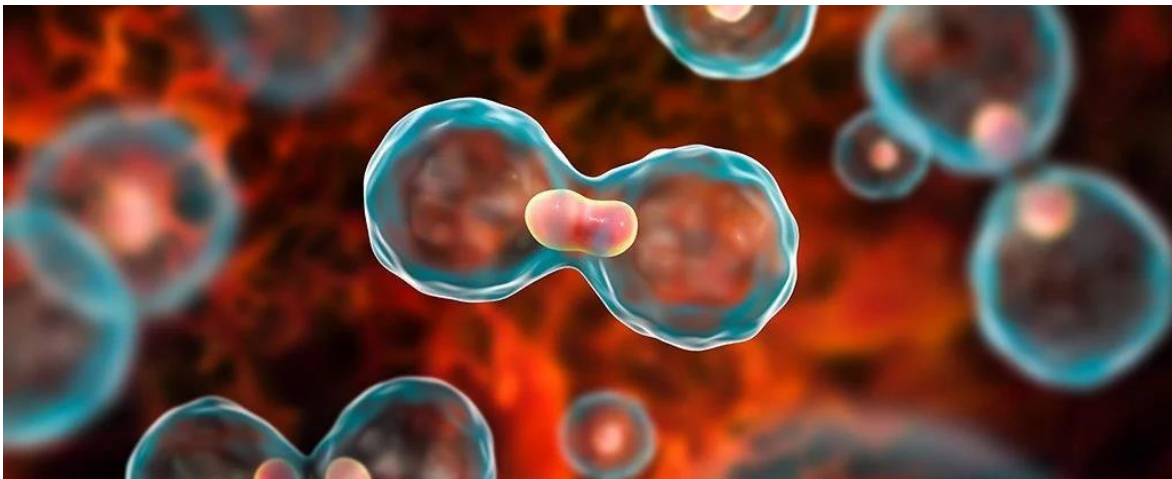
Στόχος της παρούσας μελέτης είναι η βιβλιογραφική ανασκόπηση των τροφίμων που προκαλούν καρκίνο. Πιο συγκεκριμένα, γίνεται αναφορά στον επιπολασμό του καρκίνου, στις αιτίες που προκαλούν καρκίνο, στους παράγοντες κινδύνου και στην πρόληψη του καρκίνου. Ακόμη, αναλύθηκαν τα διατροφικά πρότυπα και ο κίνδυνος καρκίνου με την επισκόπηση ανάλυσης διατροφικών προτύπων, τα μοτίβα βασισμένα σε κατευθυντήριες γραμμές, σε βιολογικούς δείκτες, στη βαθμολογία οξειδωτικού ισοζυγίου, στις δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων και στους βιολογικούς μηχανισμούς. Επίσης, έγινε αναφορά στην διατροφή με υδατάνθρακες και τον κίνδυνο καρκίνου και πιο συγκεκριμένα στην πρόσληψη υδατανθράκων, στην πρωτογενή πρόληψη του καρκίνου με τις διαιτητικές ίνες και άλλους σύνθετους υδατάνθρακες. Ακόμη, αναλύθηκε ο ρόλος της τροφής στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού και πιο συγκεκριμένα, τα τρόφιμα ως επιγενετικός οδηγός στον καρκίνο του μαστού και η κατανόηση του ρόλου των τροφίμων στη ρύθμιση και τον μεταβολισμό του καρκίνου του μαστού. Τέλος, έγινε αναφορά στην κατανάλωση εξαιρετικά επεξεργασμένων τροφίμων και τον κίνδυνο καρκίνου και πιο συγκεκριμένα στον βαθμό επεξεργασίας τροφίμων, στη διαπίστωση υπόθεσης για την κατανάλωση εξαιρετικά επεξεργασμένων τροφίμων, στη στατιστική ανάλυση για την κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων, στα αποτελέσματα και στην ανάλυση και ερμηνεία μελετών σχετικά με την ανάπτυξη καρκίνου κατά την κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων.



# Κεφάλαιο 1 Επιπολασμός του καρκίνου

## 1.1 Ορισμός καρκίνου

Ο καρκίνος είναι ένας γενικός όρος για μια μεγάλη ομάδα ασθενειών που μπορεί να επηρεάσουν οποιοδήποτε μέρος του σώματος. Άλλοι όροι που χρησιμοποιούνται είναι κακοήθεις όγκοι και νεοπλάσματα. Ένα καθοριστικό χαρακτηριστικό του καρκίνου είναι η ταχεία δημιουργία μη φυσιολογικών κυττάρων που αναπτύσσονται πέρα από τα συνηθισμένα όριά τους και τα οποία μπορούν στη συνέχεια να εισβάλουν σε παρακείμενα μέρη του σώματος και να εξαπλωθούν σε άλλα όργανα. η τελευταία διαδικασία αναφέρεται ως μετάσταση. Οι ευρέως διαδεδομένες μεταστάσεις είναι η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο (Who.int. 2022).



Εικόνα 1 Δημιουργία καρκινικών κυττάρων (Science alert.com, 2020). Πηγή: <https://www.sciencealert.com/cancer>

Ο καρκίνος είναι η κύρια αιτία θανάτου παγκοσμίως, αντιπροσωπεύοντας σχεδόν 10 εκατομμύρια θανάτους το 2020. Οι πιο συχνές το 2020 (όσον αφορά τα νέα κρούσματα καρκίνου) ήταν:

- στήθος (2,26 εκατομμύρια περιπτώσεις).
- πνεύμονας (2,21 εκατομμύρια περιπτώσεις);
- κόλον και ορθό (1,93 εκατομμύρια περιπτώσεις).
- προστάτη (1,41 εκατομμύρια περιπτώσεις);
- δέρμα (μη-μελάνωμα) (1,20 εκατομμύρια περιπτώσεις)
- στομάχι (1,09 εκατομμύρια περιπτώσεις) (Ferlay et al, 2020).

Οι πιο συχνές αιτίες θανάτου από καρκίνο το 2020 ήταν:

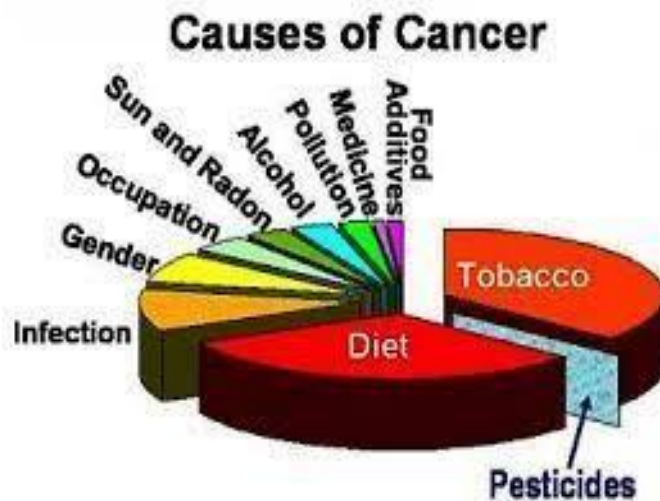
- πνεύμονας (1,80 εκατομμύρια θάνατοι);
- κόλον και ορθό (916.000 θάνατοι)·
- συκώτι (830.000 θάνατοι);
- στομάχι (769.000 θάνατοι)· και
- μαστού (685.000 θάνατοι).

Κάθε χρόνο, περίπου 400.000 παιδιά εμφανίζουν καρκίνο. Οι πιο συχνοί καρκίνοι διαφέρουν μεταξύ των χωρών. Ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας είναι ο πιο συχνός σε 23 χώρες (Ferlay et al, 2020).

## 1.2 Αιτίες που προκαλούν καρκίνο

Ο καρκίνος προκύπτει από τη μετατροπή φυσιολογικών κυττάρων σε καρκινικά κύτταρα σε μια διαδικασία πολλαπλών σταδίων που γενικά εξελίσσεται από μια προκαρκινική βλάβη σε έναν κακοήγη όγκο. Αυτές οι αλλαγές είναι το αποτέλεσμα της αλληλεπίδρασης μεταξύ των γενετικών παραγόντων ενός ατόμου και τριών κατηγοριών εξωτερικών παραγόντων, όπως:

- φυσικές καρκινογόνες ουσίες, όπως η υπεριώδης και η ιονίζουσα ακτινοβολία·
- χημικές καρκινογόνες ουσίες, όπως ο αμίαντος, συστατικά του καπνού του τσιγάρου, το αλκοόλ, η αφλατοξίνη (μολυσματικός παράγοντας των τροφίμων) και το αρσενικό (μόλυνση του πόσιμου νερού)
- βιολογικές καρκινογόνες ουσίες, όπως λοιμώξεις από ορισμένους ιούς, βακτήρια ή παράσιτα (Who.int. 2022) (**Εικόνα 2**).



**Εικόνα 2** Αιτίες που προκαλούν καρκίνο (Sfa.sk, 2015). Πηγή: <https://sfa.sk/public/custom/critical-thinking/cancer-disease-causes-to-cancer.php>

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας (ΠΟΥ), μέσω του ερευνητικού του οργανισμού για τον καρκίνο, του Διεθνούς Οργανισμού Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC), διατηρεί μια ταξινόμηση των καρκινογόνων παραγόντων (Who.int. 2022).

Η συχνότητα εμφάνισης καρκίνου αυξάνεται δραματικά με την ηλικία, πιθανότατα λόγω της συσσώρευσης κινδύνων για συγκεκριμένους καρκίνους που αυξάνονται με την ηλικία. Η συνολική συσσώρευση κινδύνου συνδυάζεται με την τάση οι μηχανισμοί κυτταρικής επιδιόρθωσης να είναι λιγότερο αποτελεσματικοί καθώς το άτομο μεγαλώνει (Who.int. 2022).

### 1.3 Παράγοντες κινδύνου

Η χρήση καπνού, η κατανάλωση αλκοόλ, η ανθυγιεινή διατροφή, η σωματική αδράνεια και η ατμοσφαιρική ρύπανση αποτελούν παράγοντες κινδύνου για καρκίνο και άλλες μη μεταδοτικές ασθένειες (de Martel et al, 2020).

Ορισμένες χρόνιες λοιμώξεις αποτελούν παράγοντες κινδύνου για καρκίνο. Αυτό είναι ένα ιδιαίτερο ζήτημα σε χώρες χαμηλού και μεσαίου εισοδήματος. Περίπου το 13% των καρκίνων που διαγνώστηκαν το 2018 παγκοσμίως αποδίδονταν σε καρκινογόνες λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού, του ιού των ανθρώπινων θηλωμάτων (HPV), του ιού της ηπατίτιδας Β, του ιού της ηπατίτιδας C και του ιού Epstein-Barr (de Martel et al, 2020).

Οι οίτις ηπατίτιδας Β και C και ορισμένοι τύποι HPV αυξάνουν τον κίνδυνο για καρκίνο του ήπατος και του τραχήλου της μήτρας, αντίστοιχα. Η μόλυνση από τον ιό HIV αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του τραχήλου της μήτρας έξι φορές και αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης επιλεγμένων άλλων καρκίνων, όπως το σάρκωμα Kaposi (de Martel et al, 2020).

Μεταξύ 30 και 50% των καρκίνων μπορούν επί του παρόντος να προληφθούν αποφεύγοντας τους παράγοντες κινδύνου και εφαρμόζοντας υπάρχουσες στρατηγικές πρόληψης βασισμένες σε στοιχεία. Το βάρος του καρκίνου μπορεί επίσης να μειωθεί μέσω της έγκαιρης ανίχνευσης του καρκίνου και της κατάλληλης θεραπείας και φροντίδας των ασθενών που αναπτύσσουν καρκίνο. Πολλοί καρκίνοι έχουν μεγάλες πιθανότητες ίασης εάν διαγνωστούν έγκαιρα και αντιμετωπιστούν κατάλληλα (de Martel et al, 2020).

## 1.4 Πρόληψη του καρκίνου

Ο κίνδυνος καρκίνου μπορεί να μειωθεί με:

- διατήρηση ενός υγιούς σωματικού βάρους
- υγιεινή διατροφή, συμπεριλαμβανομένων φρούτων και λαχανικών·
- σωματική δραστηριότητα σε τακτική βάση·
- αποφυγή ή μείωση της κατανάλωσης αλκοόλ·
- εμβολιασμό κατά του HPV και της ηπατίτιδας Β
- αποφυγή έκθεσης στην υπεριώδη ακτινοβολία (η οποία προκύπτει κυρίως από έκθεση στον ήλιο και συσκευές τεχνητού μαυρίσματος) ή/και χρήση μέτρων αντηλιακής προστασίας·
- εξασφάλιση ασφαλούς και κατάλληλης χρήσης της ακτινοβολίας στην υγειονομική περίθαλψη (για διαγνωστικούς και θεραπευτικούς σκοπούς)·
- ελαχιστοποίηση της επαγγελματικής έκθεσης σε ιονίζουσα ακτινοβολία· και μείωση της έκθεσης στην εξωτερική ατμοσφαιρική ρύπανση και την ατμοσφαιρική ρύπανση εσωτερικών χώρων, συμπεριλαμβανομένου του ραδονίου (ένα ραδιενεργό αέριο που παράγεται από τη φυσική διάσπαση του ουρανίου, το οποίο μπορεί να συσσωρευτεί σε κτίρια - σπίτια, σχολεία και χώρους εργασίας) (Ferlay et al, 2020) (Εικόνα 3).

# Ways to reduce your cancer risk



	<b>Do not smoke</b> or use any form of tobacco		Avoid too much sun, use <b>sun protection</b>
	Make your home <b>smoke-free</b>		<b>Reduce indoor and outdoor air pollution</b>
	Enjoy a <b>healthy diet</b>		Be <b>physically active</b>
	<b>Breastfeeding</b> reduces the mother's cancer risk		<b>Limit alcohol intake</b>
	<b>Vaccinate</b> your children against Hepatitis B and HPV		Take part in organized <b>cancer screening programmes</b>

**Εικόνα 3** Τρόποι για μείωση του καρκίνου (Who.int. 2022). Πηγή:

[https://m.facebook.com/WHOSEARO/posts/1725015230962443/?locale2=el\\_GR&\\_rdr](https://m.facebook.com/WHOSEARO/posts/1725015230962443/?locale2=el_GR&_rdr)

Η θνησιμότητα από καρκίνο μειώνεται όταν τα κρούσματα ανιχνεύονται και αντιμετωπίζονται έγκαιρα. Υπάρχουν δύο συστάσεις της έγκαιρης ανίχνευσης: η έγκαιρη διάγνωση και ο προσυμπτωματικός έλεγχος (Ferlay et al, 2020).

Όταν εντοπιστεί έγκαιρα, ο καρκίνος είναι πιο πιθανό να ανταποκριθεί στη θεραπεία και μπορεί να οδηγήσει σε μεγαλύτερη πιθανότητα επιβίωσης με λιγότερη νοσηρότητα, καθώς και σε λιγότερο δαπανηρή θεραπεία. Σημαντικές βελτιώσεις μπορούν να γίνουν στη ζωή των καρκινοπαθών με την έγκαιρη ανίχνευση του καρκίνου και την αποφυγή καθυστερήσεων στη φροντίδα (Ferlay et al, 2020).

Η έγκαιρη διάγνωση αποτελείται από τρία στοιχεία:

- επίγνωση των συμπτωμάτων διαφορετικών μορφών καρκίνου και της σημασίας της αναζήτησης ιατρικής συμβουλής όταν παρατηρούνται μη φυσιολογικά ευρήματα·
- πρόσβαση σε υπηρεσίες κλινικής αξιολόγησης και διάγνωσης· και
- έγκαιρη παραπομπή σε υπηρεσίες θεραπείας.

Η έγκαιρη διάγνωση των συμπτωματικών καρκίνων είναι σχετική σε όλα τα περιβάλλοντα και στην πλειονότητα των καρκίνων. Τα προγράμματα για τον καρκίνο θα πρέπει να σχεδιάζονται για να μειώνουν τις καθυστερήσεις και τα εμπόδια στη διάγνωση, τη θεραπεία και την υποστηρικτική φροντίδα (Ferlay et al, 2020).

Ο προσυμπτωματικός έλεγχος στοχεύει στον εντοπισμό ατόμων με ευρήματα που υποδηλώνουν συγκεκριμένο καρκίνο ή προκαρκινικό καρκίνο πριν εμφανίσουν συμπτώματα. Όταν εντοπίζονται ανωμαλίες κατά τη διάρκεια του προσυμπτωματικού ελέγχου, θα πρέπει να ακολουθήσουν περαιτέρω εξετάσεις για την καθιέρωση οριστικής διάγνωσης, όπως και η παραπομπή για θεραπεία εάν αποδειχθεί ότι υπάρχει καρκίνος (Who.int. 2022).

Τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου είναι αποτελεσματικά για ορισμένους αλλά όχι όλους τους τύπους καρκίνου και γενικά είναι πολύ πιο περίπλοκα και απαιτούν περισσότερους πόρους από την έγκαιρη διάγνωση, καθώς απαιτούν ειδικό εξοπλισμό και αφοσιωμένο προσωπικό. Ακόμη και όταν καθιερώνονται προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου, τα προγράμματα έγκαιρης διάγνωσης εξακολουθούν να είναι απαραίτητα για τον εντοπισμό των περιπτώσεων καρκίνου που εμφανίζονται σε άτομα που δεν πληρούν τα κριτήρια ηλικίας ή παράγοντα κινδύνου για τον προσυμπτωματικό έλεγχο (Who.int. 2022).

Η επιλογή ασθενών για προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου βασίζεται στην ηλικία και τους παράγοντες κινδύνου για την αποφυγή υπερβολικών ψευδώς θετικών μελετών. Παραδείγματα μεθόδων προσυμπτωματικού ελέγχου είναι:

- ✓ Τεστ HPV (συμπεριλαμβανομένης της εξέτασης HPV DNA και mRNA), ως προτιμώμενη μέθοδος για τον προσυμπτωματικό έλεγχο του καρκίνου του τραχήλου της μήτρας. Και
- ✓ μαστογραφικός έλεγχος για καρκίνο του μαστού για γυναίκες ηλικίας 50-69 ετών που διαμένουν σε περιβάλλοντα μεισχυρά ή σχετικά ισχυρά συστήματα υγείας.
- ✓ Απαιτείται διασφάλιση ποιότητας τόσο για τα προγράμματα προσυμπτωματικού ελέγχου όσο και για τα προγράμματα έγκαιρης διάγνωσης (Who.int. 2022).

Η σωστή διάγνωση του καρκίνου είναι απαραίτητη για την κατάλληλη και αποτελεσματική θεραπεία γιατί κάθε τύπος καρκίνου απαιτεί συγκεκριμένο θεραπευτικό σχήμα. Η θεραπεία συνήθως περιλαμβάνει χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία ή/και συστηματική θεραπεία (χημειοθεραπεία, ορμονικές θεραπείες, στοχευμένες βιολογικές θεραπείες). Η σωστή επιλογή ενός θεραπευτικού σχήματος λαμβάνει υπόψη τόσο τον καρκίνο όσο και το άτομο που θεραπεύεται. Η ολοκλήρωση του πρωτοκόλλου θεραπείας σε καθορισμένο χρονικό διάστημα είναι σημαντική για την επίτευξη του προβλεπόμενου θεραπευτικού αποτελέσματος (Who.int. 2022).

Ο καθορισμός των στόχων της θεραπείας είναι ένα σημαντικό πρώτο βήμα. Ο πρωταρχικός στόχος είναι γενικά η θεραπεία του καρκίνου ή η σημαντική παράταση της ζωής. Η βελτίωση της ποιότητας ζωής του ασθενούς είναι επίσης ένας σημαντικός στόχος. Αυτό μπορεί να επιτευχθεί με την υποστήριξη της σωματικής, ψυχοκοινωνικής και πνευματικής ευεξίας του ασθενούς και την παρηγορητική φροντίδα στα τελικά στάδια του καρκίνου (Who.int. 2022).

Ορισμένοι από τους πιο κοινούς τύπους καρκίνου, όπως ο καρκίνος του μαστού, ο καρκίνος του τραχήλου της μήτρας, ο καρκίνος του στόματος και ο καρκίνος του παχέος εντέρου, έχουν υψηλές πιθανότητες ίασης όταν ανιχνεύονται έγκαιρα και αντιμετωπίζονται σύμφωνα με τις βέλτιστες πρακτικές. Ορισμένοι τύποι καρκίνου, όπως το σεμίνωμα των όρχεων και οι διαφορετικοί τύποι λευχαιμίας και λεμφώματος στα παιδιά, έχουν επίσης υψηλά ποσοστά ίασης εάν παρέχεται κατάλληλη θεραπεία, ακόμη και όταν υπάρχουν καρκινικά κύτταρα σε άλλες περιοχές του σώματος. Ωστόσο, υπάρχει σημαντική διαφοροποίηση στη διαθεσιμότητα θεραπείας μεταξύ χωρών διαφορετικών επιπέδων εισοδήματος. Η ολοκληρωμένη θεραπεία αναφέρεται ότι είναι διαθέσιμη σε



περισσότερο από το 90% των χωρών υψηλού εισοδήματος αλλά σε λιγότερο από το 15% των χωρών χαμηλού εισοδήματος (Ferlay et al, 2020).

Η παρηγορητική φροντίδα είναι θεραπεία για την ανακούφιση, αντί για τη θεραπεία, των συμπτωμάτων και του πόνου που προκαλείται από τον καρκίνο και για τη βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών και των οικογενειών τους. Ακόμη, μπορεί να βοηθήσει τους ανθρώπους να ζήσουν πιο άνετα. Χρειάζεται ιδιαίτερα σε μέρη με υψηλή αναλογία ασθενών σε προχωρημένα στάδια καρκίνου όπου υπάρχει μικρή πιθανότητα ίασης (Ferlay et al, 2020).

Η ανακούφιση από σωματικά, ψυχοκοινωνικά και πνευματικά προβλήματα μέσω της παρηγορητικής φροντίδας είναι δυνατή για περισσότερο από το 90% των ασθενών με προχωρημένα στάδια καρκίνου. Οι αποτελεσματικές στρατηγικές δημόσιας υγείας, που περιλαμβάνουν φροντίδα στην κοινότητα και στο σπίτι, είναι απαραίτητες για την παροχή ανακούφισης από τον πόνο και παρηγορητικής φροντίδας στους ασθενείς και τις οικογένειές τους. Τέλος, η βελτιωμένη πρόσβαση στη μορφίνη από το στόμα συνιστάται ανεπιφύλακτα για τη θεραπεία του μέτριου έως σοβαρού καρκινικού πόνου, τον οποίο υποφέρουν πάνω από το 80% των ατόμων με καρκίνο στην τελική φάση (Ferlay et al, 2020).

## **Κεφάλαιο 2 Διατροφικά πρότυπα και κίνδυνος καρκίνου**

### **2.1 Επισκόπηση ανάλυσης διατροφικών προτύπων**

Η διατροφή είναι ένας καθιερωμένος παράγοντας κινδύνου για πολλαπλούς τύπους καρκίνου. Πράγματι, η μελέτη μεμονωμένων θρεπτικών συστατικών ή φυτοχημικών έχει αποκαλύψει συσχετίσεις μεταξύ ορισμένων διατροφικών παραγόντων και του κινδύνου καρκίνου. Ωστόσο, τα μεμονωμένα διατροφικά συστατικά αλληλοσυσχετίζονται και αλληλεπιδρούν μεταξύ τους για να επηρεάσουν τον κίνδυνο ασθένειας. Αντίθετα, η εξέταση της δίαιτας στο σύνολό της, όπως γίνεται στην έρευνα διατροφικών προτύπων, θα μπορούσε να αποφέρει ισχυρότερες εκτιμήσεις και αποτελέσματα που μπορούν να μεταφραστούν πιο εύκολα σε διατροφικές κατευθυντήριες γραμμές (Steck et al, 2020).

Ο χαρακτηρισμός των διατροφικών προτύπων ή δεικτών εξαρτάται από τη γνώση της πρόσληψης τροφής, ποτών ή θρεπτικών συστατικών ή από κάποιον συνδυασμό αυτών των παραγόντων (για παράδειγμα, ο δείκτης HEI και διατροφικών φλεγμονωδών δεικτών (DII)), που προέκυψε είτε από ερωτηματολόγια που αναφέρθηκαν μόνοι τους είτε από ερωτηματολόγια που χορηγήθηκαν από τους ερευνητές. ή διατροφικές ανακλήσεις ή αρχεία. Για τις περισσότερες από τις επιδημιολογικές μελέτες σχετικά με τα διατροφικά πρότυπα και τον καρκίνο, χρησιμοποιήθηκε ένα αυτοαναφερόμενο ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφής (FFQ) για την αξιολόγηση της συνήθους ή συνήθους προηγούμενης δίαιτας. Τα FFQ μπορούν να περιλαμβάνουν περίπου 60.200 είδη φαγητού ή ποτού, και μερικά περιλαμβάνουν μεγέθη μερίδων. Αν και το σφάλμα μέτρησης στις μεθόδους διατροφικής αξιολόγησης έχει συζητηθεί ευρέως, η ικανότητα κατάταξης των ατόμων με βάση τη σχετική πρόσληψη διατροφικών παραγόντων χρησιμοποιώντας ένα FFQ θεωρείται γενικά αποδεκτή. Η χρήση δεδομένων πρόσληψης τροφής (και όχι δεδομένων πρόσληψης θρεπτικών ουσιών) σε πολλά από τα υπάρχοντα διατροφικά πρότυπα μετριάξει τις ανησυχίες σχετικά με το σφάλμα μέτρησης που εισάγεται με τη χρήση βάσεων δεδομένων σύνθεσης τροφίμων για τη μετατροπή της τροφής σε πρόσληψη θρεπτικών συστατικών (Hébert et al, 2014).

Ωστόσο, ένας εκπληκτικά μικρός όγκος εργασίας έχει δημοσιευθεί σχετικά με τις επιπτώσεις του σφάλματος μέτρησης στην εσφαλμένη ταξινόμηση των διατροφικών προτύπων και τις σχετικές συνέπειες στις εκτιμήσεις κινδύνου για καρκίνο, ενώ αυτός είναι ένας τομέας που χρειάζεται μελλοντική έρευνα (Steck et al, 2020).

Συνήθως, η ανάλυση διατροφικών προτύπων χωρίζεται σε δύο μεγάλες ομάδες με βάση το εάν τα πρότυπα καθορίζονται εμπειρικά ή χρησιμοποιώντας κριτήρια που καθορίζονται από τον ερευνητή. Τα διατροφικά μοτίβα εκ των υστέρων καθοδηγούνται από τα δεδομένα στον πληθυσμό της μελέτης και προσδιορίζονται χρησιμοποιώντας στατιστικές τεχνικές, ενώ τα διατροφικά πρότυπα κατασκευάζονται με βάση ένα προκαθορισμένο σύνολο κριτηρίων για τη μέτρηση της τήρησης ενός συγκεκριμένου τρόπου διατροφής πριν ή ανεξάρτητα από τη συλλογή δεδομένων για έναν δεδομένο πληθυσμό (Steck et al, 2020).

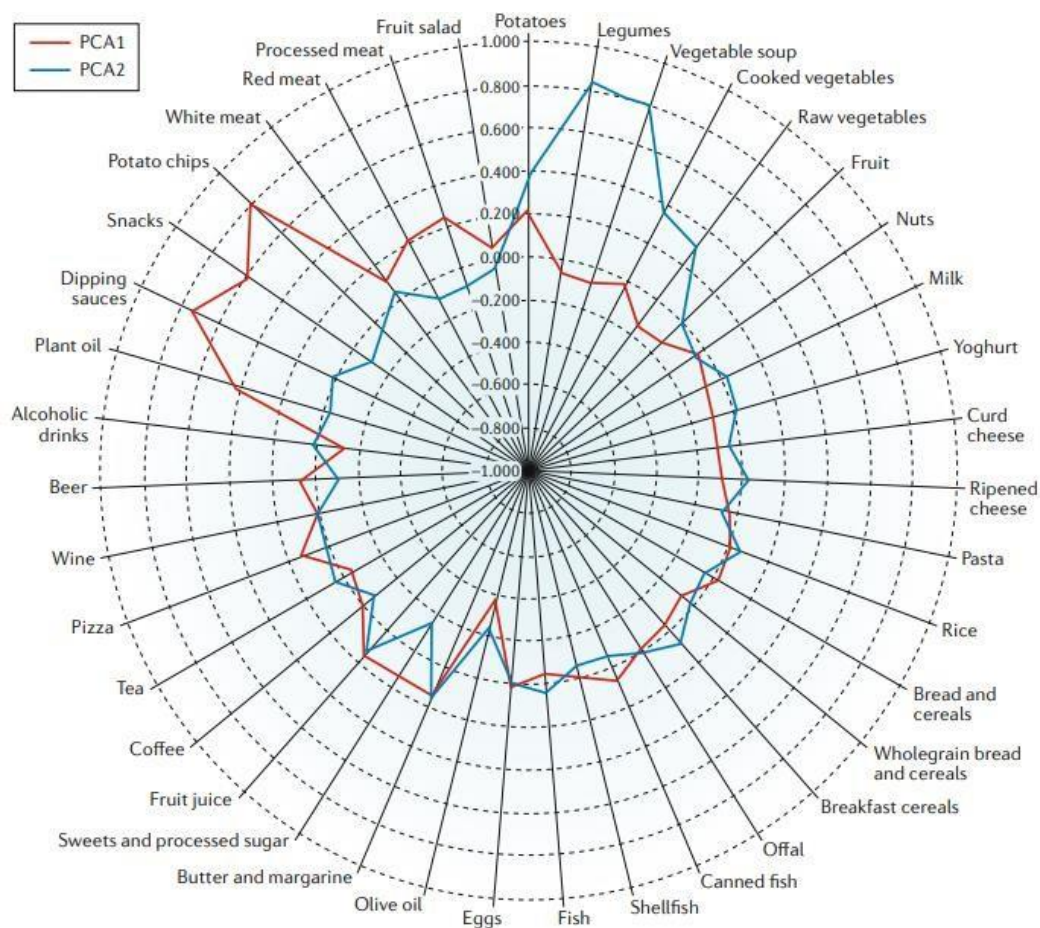
Τα διατροφικά μοτίβα ή δείκτες περιλαμβάνουν διάφορα στοιχεία που μπορούν να βαθμολογηθούν χρησιμοποιώντας απλές δυαδικές προσεγγίσεις για τη συνάντηση (1) ή τη μη τήρηση (0) μιας κατευθυντήριας γραμμής (όπως με τη βαθμολογία της μεσογειακής διατροφής (MDS)). Αν και οι περισσότερες βαθμολογίες διατροφικών προτύπων περιέχουν βαθμολογίες συστατικών για λαχανικά, φρούτα, όσπρια, ξηρούς καρπούς ή/και σπόρους, δημητριακά και κρέας, υπάρχουν διαφορές και στους δύο τύπους τροφίμων που υπολογίζονται σε κάθε συστατικό (για παράδειγμα, δημητριακά ολικής αλέσεως έναντι όλων των δημητριακών) και στα άλλα συστατικά που περιλαμβάνονται (για παράδειγμα, γαλακτοκομικά προϊόντα, ψάρια, αλκοόλ, νάτριο) (Steck et al, 2020).

Οι μέθοδοι που βασίζονται σε δεδομένα για την κατασκευή διατροφικών προτύπων χρησιμοποιούν στατιστικές τεχνικές, όπως η ανάλυση του κύριου συστατικού (PCA), η παραγοντική ανάλυση ή η ανάλυση συστάδων, για να προσδιορίσουν εμπειρικά πρότυπα διατροφικής πρόσληψης που εξηγούν τη διακύμανση της πρόσληψης εντός δεδομένου πληθυσμού μελέτης. Από αυτές τις τεχνικές, η PCA που είναι μια μέθοδος μείωσης των διαστάσεων που προσδιορίζει τα υποκείμενα μοτίβα στα δεδομένα διατροφικής πρόσληψης με βάση τη μεγιστοποίηση της διακύμανσης μεταξύ των διαφορετικών διατροφικών παραγόντων, έχει χρησιμοποιηθεί συχνότερα στη βιβλιογραφία διατροφικής επιδημιολογίας (Steck et al, 2020).

Αν και ο αριθμός των συστατικών και η στάθμιση και η επισήμανση των διατροφικών προτύπων μπορεί να διαφέρουν πολύ μεταξύ των μελετών, οι πιο συχνά αναγνωρισμένες δίαιτες περιλαμβάνουν ανθυγιεινά διατροφικά πρότυπα (συχνά χαρακτηρίζονται ως «δυτικές» δίαιτες) και υγιεινά διατροφικά πρότυπα (συχνά χαρακτηρίζονται ως «συνετή» δίαιτες). Το δυτικό διατροφικό πρότυπο αποτελείται συχνά από κόκκινα και

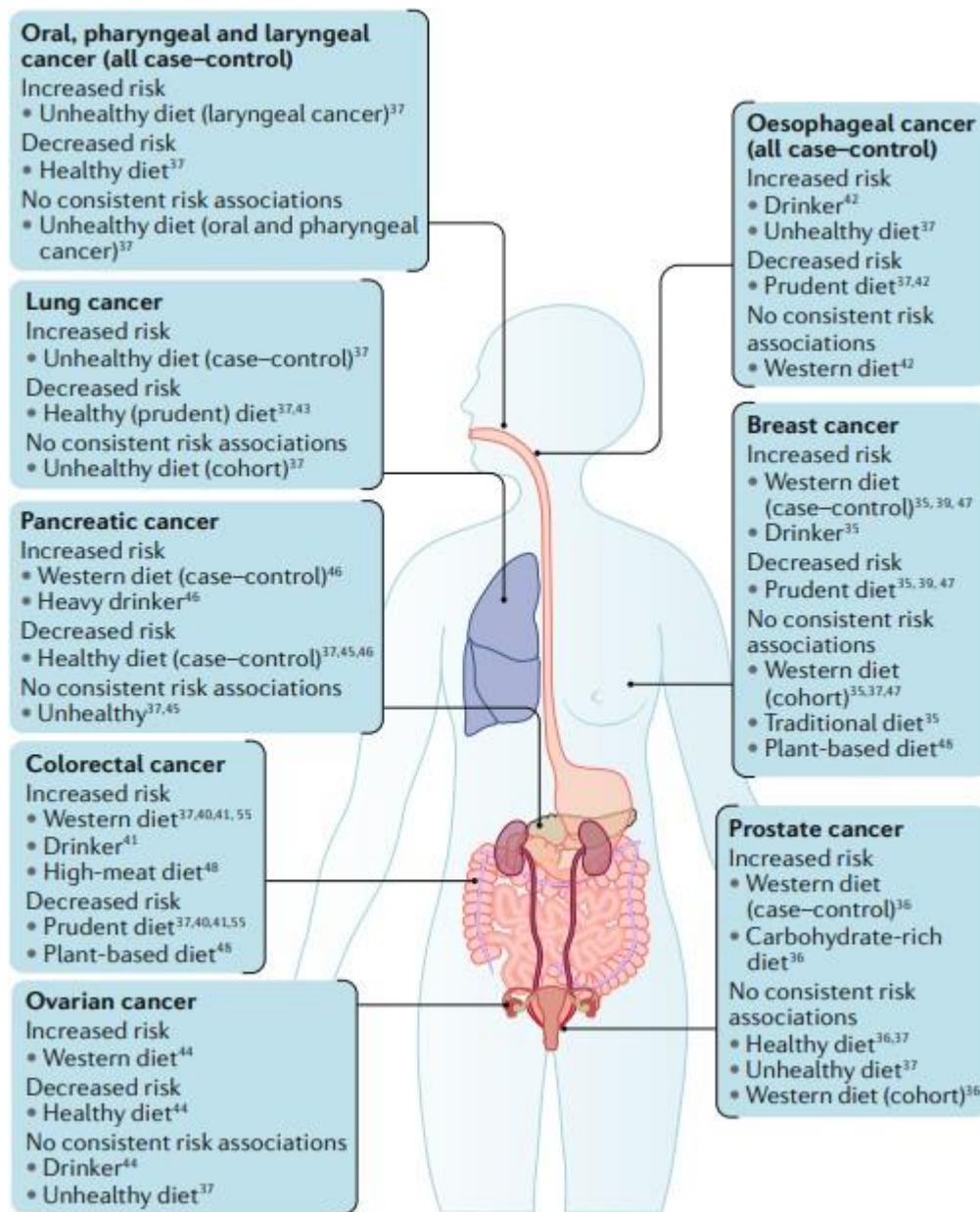
επεξεργασμένα κρέατα, ζαχαρούχα ποτά, επεξεργασμένους υδατάνθρακες και αλμυρά σνακ, ενώ η συνετή ή υγιεινή διατροφή είναι συνήθως βαριά στα λαχανικά και τα φρούτα (Steck et al, 2020).

Στην **Εικόνα 4**, τα διαγράμματα ραντάρ παρέχουν μια απεικόνιση των κύριων συστατικών που προκύπτουν και των αντίστοιχων παραγόντων για καθεμία από τις ομάδες τροφίμων που περιλαμβάνονται σε μελέτες δυτικών και συνετών διατροφικών προτύπων. Το διάγραμμα ραντάρ δείχνει τα φορτία παραγόντων ομάδων τροφίμων από αναλύσεις βασικών συστατικών (PCAs) που χαρακτηρίζουν ένα δυτικό διατροφικό πρότυπο (PCA1, κόκκινο) και ένα συνετό διατροφικό πρότυπο (PCA2, μπλε). Γραμμές που είναι πιο κοντά στο 1.000 αντιπροσωπεύουν φορτία θετικών παραγόντων (υψηλότερη πρόσληψη) για αυτές τις ομάδες τροφίμων ενώ γραμμές πιο κοντά στο -1.000 αντιπροσωπεύουν φορτία αρνητικών παραγόντων (χαμηλότερη πρόσληψη). Το δυτικό διατροφικό πρότυπο χαρακτηριζόταν από υψηλή πρόσληψη πατατών, σνακ, σάλτσες, φυτικά έλαια, κόκκινο κρέας, επεξεργασμένο κρέας και πατάτες, με χαμηλή πρόσληψη ελαιόλαδου. Το συνετό διατροφικό πρότυπο χαρακτηριζόταν από υψηλή πρόσληψη οσπρίων, λαχανόσουπες, πατάτες, μαγειρεμένα λαχανικά και ωμά λαχανικά (Steck et al, 2020).



Εικόνα 4 Γραφική παράσταση ραντάρ που απεικονίζει αναλύσεις βασικών συστατικών (Steck et al, 2020).

Ένας αριθμός από μελέτες περιπτώσεων ελέγχου και μελέτες καθώς και συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις αυτών των μελετών (Εικόνα 5) έχουν διερευνήσει τις συσχετίσεις μεταξύ διαφόρων εκ των υστέρων διατροφικών προτύπων και του κινδύνου καρκίνου (Albuquerque et al, 2013).



Εικόνα 5 διατροφικά πρότυπα και κίνδυνος καρκίνου (Steck et al, 2020).

Σύμφωνα με την Εικόνα 5, διάφορες μελέτες περιπτώσεων ελέγχου έχουν αναφέρει ότι τα διατροφικά μοτίβα σχετίζονται είτε με αυξημένο είτε με μειωμένο κίνδυνο διαφόρων τύπων καρκίνου, ενώ ορισμένες μελέτες δεν αναφέρουν σταθερές συσχετίσεις κινδύνου. Ένα δυτικό διατροφικό πρότυπο συσχετίζεται σταθερά με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου, ενώ τα στοιχεία για καρκίνους του μαστού του προστάτη και του παγκρέατος τείνουν να διαφέρουν ανάλογα με το σχεδιασμό της μελέτης (Alizadeh et al, 2017).

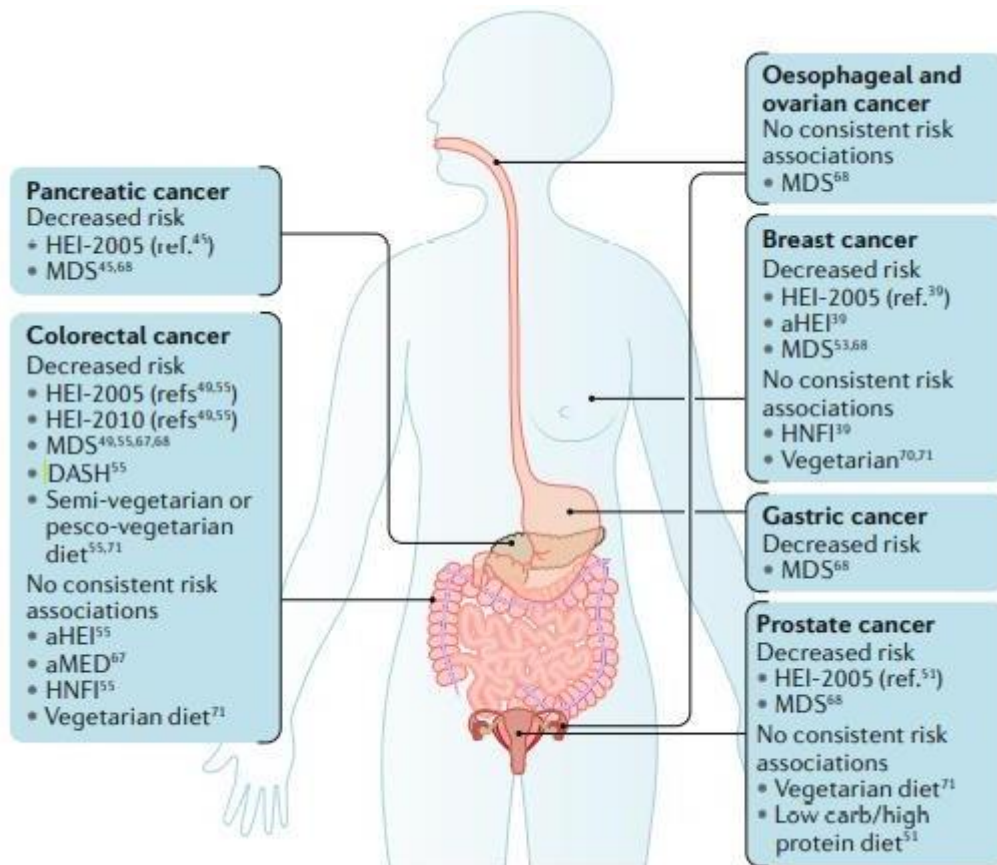
Ένα συνετό ή υγιεινό διατροφικό πρότυπο έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού του παχέος εντέρου και του πνεύμονα, ενώ συσχετίζονται με το πάγκρεας και οι καρκίνοι του προστάτη είτε είναι ασυνεπείς μεταξύ των σχεδίων μελέτης είτε περιορίζονται σε μελέτες περιπτώσεων ελέγχου. Το πρότυπο κατανάλωσης αλκοόλ έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού, του παχέος εντέρου, του παγκρέατος και του οισοφάγου (Schwingshackl et al, 2018).

## **2.2 Μοτίβα βασισμένα σε κατευθυντήριες γραμμές**

Στη βιβλιογραφία επιδημιολογίας του καρκίνου, τα διατροφικά μοτίβα που βασίζονται σε ειδικές οδηγίες για κάθε χώρα περιλαμβάνουν τον Δείκτη Υγιεινής Διατροφής (Healthy Eating Index (HEI)), τον Δείκτη Υγιεινών Σκανδιναβικών Τροφίμων (Healthy Nordic Food Index (HNFI)), και τον Δείκτη Υγιεινής Διατροφής ΠΟΥ (WHO Healthy Diet Indicator), ενώ τα κύρια πρότυπα που βασίζονται σε κατευθυντήριες οδηγίες πρόληψης χρόνιων ασθενειών περιλαμβάνουν την εναλλακτική δίαιτα (alternate HEI (aHEI)) και τις Διατροφικές Προσεγγίσεις για τη Διακοπή της Υπέρτασης (Dietary Approaches to Stop Hypertension (DASH)) (Steck et al, 2020).

Πολλαπλές συστηματικές ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις έχουν αναφέρει τη συσχέτιση μεταξύ διαφόρων εκδοχών του HEI και του κινδύνου καρκίνου, με σχετικά σταθερές αντίστροφες συσχετίσεις που αναφέρθηκαν μεταξύ κινδύνου και συμμόρφωσης. Η aHEI δημιουργήθηκε για να καθορίσει την ποιότητα της διατροφής με βάση τα στοιχεία για την πρόληψη χρόνιων ασθενειών και προοριζόταν ως εναλλακτικό του HEI. Οι αξιοσημείωτες διαφορές περιλαμβάνουν χωριστές κατηγορίες για αλκοόλ και ξηρούς καρπούς ή/και όσπρια, διαφοροποίηση μεταξύ λευκού και κόκκινου και/ή επεξεργασμένου κρέατος και συμπερίληψη μακροχρόνιας χρήσης πολυβιταμινών (Mekary et al, 2015).

Από μεμονωμένους καρκίνους, ο καρκίνος του παχέος εντέρου έχει μελετηθεί περισσότερο. Εδώ, συνεπείς συσχετίσεις αντίστροφου κινδύνου με το HEI έχουν αναφερθεί σε τρεις μελέτες, ενώ τα ευρήματα από δύο μελέτες για τον κίνδυνο aHEI και καρκίνου του παχέος εντέρου ήταν μικτά. Οι συσχετίσεις μεταξύ του κινδύνου για καρκίνο του παχέος εντέρου και του καρκίνου του παχέος εντέρου έτειναν να είναι ισχυρότερες στους άνδρες από τις γυναίκες και μεγαλύτερες για τον καρκίνο του περιφερικού από ό,τι για τον εγγύς καρκίνο του παχέος εντέρου (Steck et al, 2020).



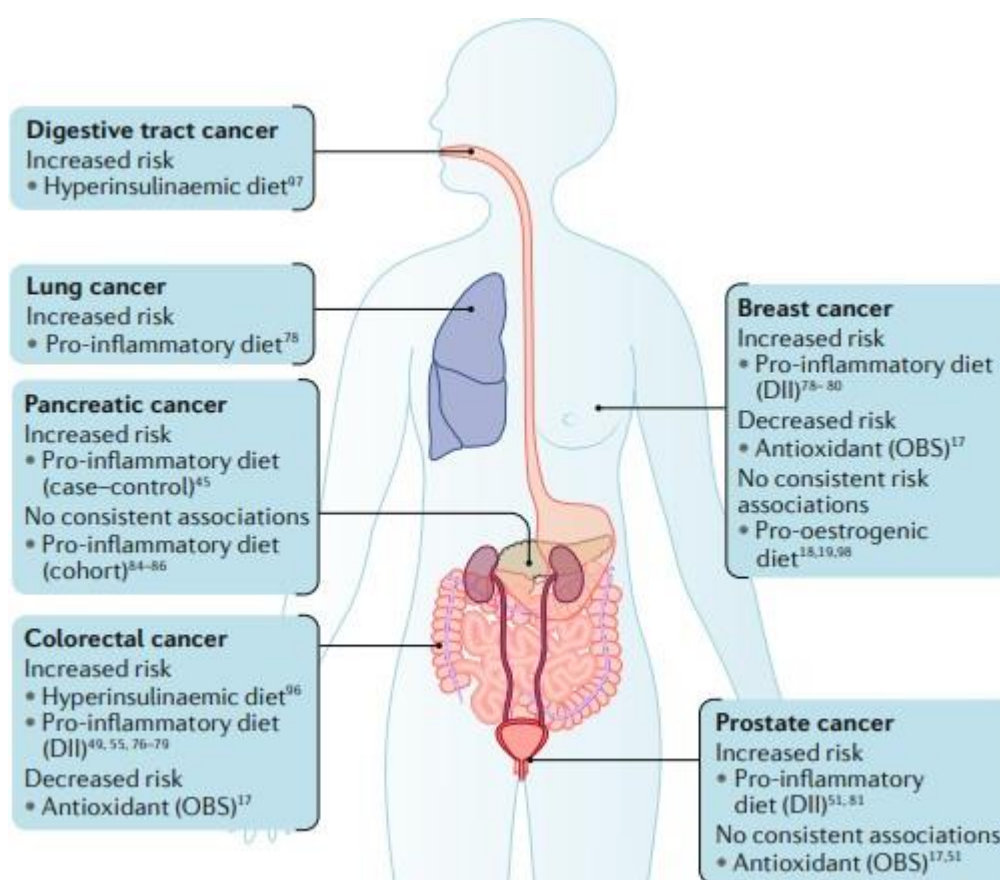
**Εικόνα 6** Διατροφικά πρότυπα και κίνδυνος καρκίνου (Steck et al, 2020).

Σύμφωνα με την **Εικόνα 4**, τα στοιχεία από συστηματικές ανασκοπήσεις υποδηλώνουν ότι τα διατροφικά πρότυπα σχετίζονται είτε με αυξημένο είτε με μειωμένο κίνδυνο διαφόρων τύπων καρκίνου, με ορισμένες αναφορές να υποδηλώνουν ότι δεν υπάρχουν σταθερές συσχετίσεις κινδύνου. Τα στοιχεία είναι ισχυρότερα για τον καρκίνο του παχέος εντέρου, ενώ φαίνεται μειωμένος κίνδυνος καρκίνου του μαστού, του προστάτη και του παγκρέατος (Steck et al, 2020).



### 2.3 Μοτίβα βασισμένα σε βιολογικούς δείκτες

Μερικοί διατροφικοί δείκτες έχουν αναπτυχθεί για την αξιολόγηση της ποιότητας της διαίτας με βάση την επίδραση διαφόρων διατροφικών παραγόντων σε συγκεκριμένες βιολογικές διεργασίες ή μονοπάτια. Στην επιδημιολογική βιβλιογραφία, αρκετοί δείκτες που σχετίζονται με βιολογικούς μηχανισμούς στον καρκίνο, όπως φλεγμονή, αντίσταση στην ινσουλίνη, οξειδωτικό στρες και μεταβολισμός οιστρογόνων, έχουν συσχετιστεί με τον κίνδυνο καρκίνου (Εικόνα 7).



Εικόνα 7 Συσχετίσεις μεταξύ διατροφικών προτύπων που βασίζονται σε βιολογικές διεργασίες και κινδύνου καρκίνου (Steck et al, 2020).

Τα διατροφικά πρότυπα που βασίζονται σε βιολογικές διεργασίες περιλαμβάνουν δίαιτες με προφλεγμονώδες δυναμικό όπως μετράται με τον διαιτητικό φλεγμονώδες δείκτη (DII), αντιοξειδωτική ικανότητα όπως αξιολογείται από το σκορ οξειδωτικής ισορροπίας (OBS), υπερινσουλιναϊμικό δυναμικό και προ-οιστρογόνο δυναμικό. Με βάση πολλές μετα-αναλύσεις, υψηλότερες βαθμολογίες DII συσχετίζονται σταθερά με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου του μαστού, του προστάτη και του πνεύμονα, ενώ

αναφέρονται ασυνεπή αποτελέσματα για τον καρκίνο του παγκρέατος ανάλογα με το σχεδιασμό της μελέτης. Το OBS έχει συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού και του παχέος εντέρου, ενώ οι συσχετίσεις για τον καρκίνο του προστάτη είναι ασυνεπείς. Μια υπερινσουλιαιμική διαίτα έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου και του πεπτικού συστήματος σε δύο μελέτες. Ένα προοιστρογόνο διατροφικό πρότυπο έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του μαστού σε μία στις τρεις μελέτες (Guinter et al, 2018).

Διάφοροι άλλοι διατροφικοί δείκτες που σχετίζονται με τη φλεγμονή έχουν αναπτυχθεί και αναφερθεί σε λίγες μελέτες. Το εμπειρικό διατροφικό φλεγμονώδες μοτίβο (EDIP) είναι μια βαθμολογία με βάση τα τρόφιμα που αναπτύχθηκε χρησιμοποιώντας μειωμένη παλινδρόμηση κατάταξης (RRR) σε ένα υποδείγμα της Μελέτης Νοσηλευτών Υγείας με δεδομένα για φλεγμονώδεις βιοδείκτες ορού (Tabung et al, 2017).

Το EDIP έχει συσχετιστεί θετικά με τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου αλλά όχι με τον κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών. Ένας άλλος δείκτης, που επινόησε το διατροφικό μοτίβο της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, αναπτύχθηκε επίσης χρησιμοποιώντας RRR και έχει συσχετιστεί θετικά με τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου (Cho et al, 2018).

#### **2.4 Βαθμολογία οξειδωτικού ισοζυγίου**

Ακόμη, το οξειδωτικό στρες μπορεί να προκαλέσει βλάβες στο DNA που, εάν δεν αντιστοιχιστούν, μπορεί να συμβάλει σε αυξημένο κίνδυνο καρκίνου. Ο δείκτης οξειδωτικής ισορροπίας (OBS) έχει οριστεί με πολλούς τρόπους, που κυμαίνονται από τη συμπερίληψη συστατικών και συχνά περιλαμβάνουν τόσο διαιτητικούς όσο και μη διαιτητικούς παράγοντες τρόπου ζωής που έχουν αντιοξειδωτικές ή προοξειδωτικές επιδράσεις. Στον αλγόριθμο βαθμολόγησης χρησιμοποιείται ένα μείγμα προκαθορισμένων και εξαρτώμενων από τον πληθυσμό σημείων αποκοπής (Steck et al, 2020).

Υπάρχουν περιορισμένα στοιχεία για συσχέτιση μεταξύ του OBS και του αυξημένου κινδύνου καρκίνου του προστάτη. Ωστόσο, μια ολοκληρωμένη ανασκόπηση που δημοσιεύθηκε το 2019 ανέφερε σημαντικά μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου (δύο μελέτες) και καρκίνου του μαστού (μία μελέτη) σε άτομα με υψηλές βαθμολογίες «αντιοξειδωτικών» στο OBS. Έτσι, τα δεδομένα για το OBS και τους

μεμονωμένους καρκίνους είναι περιορισμένα και οι συσχετισμοί συχνά αντικατοπτρίζουν άλλους παράγοντες κινδύνου που σχετίζονται με τον τρόπο ζωής, όπως το κάπνισμα, η παχυσαρκία και η χρήση μη στεροειδών αντιφλεγμονωδών φαρμάκων (Steck et al, 2020).

## **2.5 Δίαιτες χαμηλών υδατανθράκων**

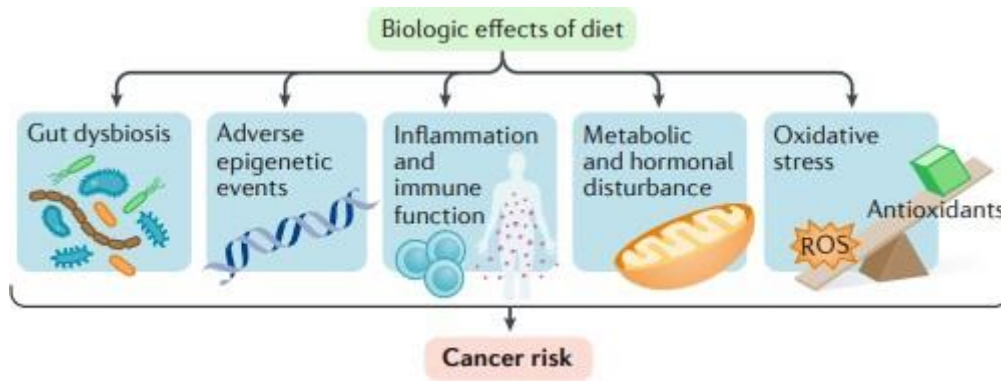
Η ινσουλίνη και οι αυξητικοί παράγοντες που μοιάζουν με ινσουλίνη ρυθμίζουν τον μεταβολισμό των υδατανθράκων και της ενέργειας και εμπλέκονται στον κίνδυνο καρκίνου. Αναδυόμενα στοιχεία συνδέουν τις κετογονικές δίαιτες (χαμηλές σε υδατάνθρακες και πλούσιες σε λιπαρά) με την πρόληψη του καρκίνου. Η κετογονική δίαιτα περιορίζει την ημερήσια πρόσληψη υδατανθράκων σε 20-50 g/ημέρα, γεγονός που οδηγεί σε μείωση της έκκρισης ινσουλίνης και αλλαγή στην οξειδωση του λίπους ως καύσιμο μέσω της μετατροπής των λιπαρών οξέων σε κετονοσώματα. Η κετογονική δίαιτα έχει μελετηθεί σε ασθενείς με καρκίνο, αλλά υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σχετικά με τη συσχέτισή της με την πρόληψη του καρκίνου στους ανθρώπους. Τα περισσότερα από τα διαθέσιμα δεδομένα προέρχονται από αναφορές περιπτώσεων ή μελέτες σκοπιμότητας που επικεντρώθηκαν σε μεγάλο βαθμό στην ασφάλεια ή την ανεκτικότητα της κετογονικής δίαιτας. Μέχρι σήμερα, είναι διαθέσιμη μόνο μία τυχαίοποιημένη δοκιμή, η οποία αναφέρει ευνοϊκές επιδράσεις της κετογονικής δίαιτας στη σωματική λειτουργία και στην επιθυμία για φαγητό σε γυναίκες με καρκίνο του ενδομητρίου ή των ωοθηκών (Cohen et al, 2018).

Ένα διατροφικό πρότυπο χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες και υψηλής πρωτεΐνης, κατασκευασμένο από την αναλογία ενέργειας που προέρχεται από διαιτητικούς υδατάνθρακες και πρωτεΐνες, έχει επίσης περιγραφεί στην επιδημιολογική βιβλιογραφία. Ωστόσο, το διατροφικό πρότυπο χαμηλών υδατανθράκων και υψηλής πρωτεΐνης δεν συσχετίστηκε με κίνδυνο εμφάνισης του μαστού, του παχέος εντέρου, της κεφαλής και του λαιμού ή με καρκίνους του αναπνευστικού και οι συσχετίσεις με τον κίνδυνο καρκίνου του προστάτη είναι ανάμεικτες (Potter et al, 2016).

## **2.6 Βιολογικοί μηχανισμοί**

Τα διατροφικά πρότυπα αποσκοπούν στην αξιολόγηση της ποιότητας της διατροφής στο σύνολό της και, ως εκ τούτου, η χρήση τους θεωρείται ως μια ολιστική προσέγγιση στη διατροφική έρευνα. Ωστόσο, η απόφαση σχετικά με το ποια συστατικά πρέπει να συμπεριληφθούν ή να αποκλειστούν στα διατροφικά μοτίβα συχνά καθορίζεται από τα

στοιχεία για τις επιμέρους επιδράσεις των διαφόρων συστατικών. Έτσι, η αναγωγική προσέγγιση στη διατροφική επιστήμη είναι συχνά απαραίτητος για την κατασκευή διατροφικών προτύπων. Οι βιολογικοί μηχανισμοί που διέπουν τις συσχετίσεις μεταξύ διαφορετικών διατροφικών προτύπων και κινδύνου καρκίνου είναι πιθανό να οφείλονται στις βιολογικές επιδράσεις (είτε συνεργιστικές είτε προσθετικές) των διαφόρων διατροφικών συστατικών. Έχουν προταθεί αρκετοί αλληλένδετοι βιολογικοί μηχανισμοί, συμπεριλαμβανομένης της μικροχλωρίδας του εντέρου και των μεταβολιτών τους, της επιγενετικής, της φλεγμονής και της ανοσολογικής λειτουργίας και της μεταβολικής ή ορμονικής διαταραχής (Εικόνα 8). Οι επιδράσεις αυτών των βιολογικών μηχανισμών στον κίνδυνο καρκίνου έχουν καλά χαρακτηριστεί και συσσωρευμένα στοιχεία υποδηλώνουν ότι η διατροφή μπορεί να τροποποιήσει αυτούς τους μηχανισμούς (Steck et al, 2020).



Εικόνα 8 Πιθανοί μηχανισμοί που υποστηρίζουν τις συσχετίσεις μεταξύ διατροφής και καρκίνου (Steck et al, 2020).

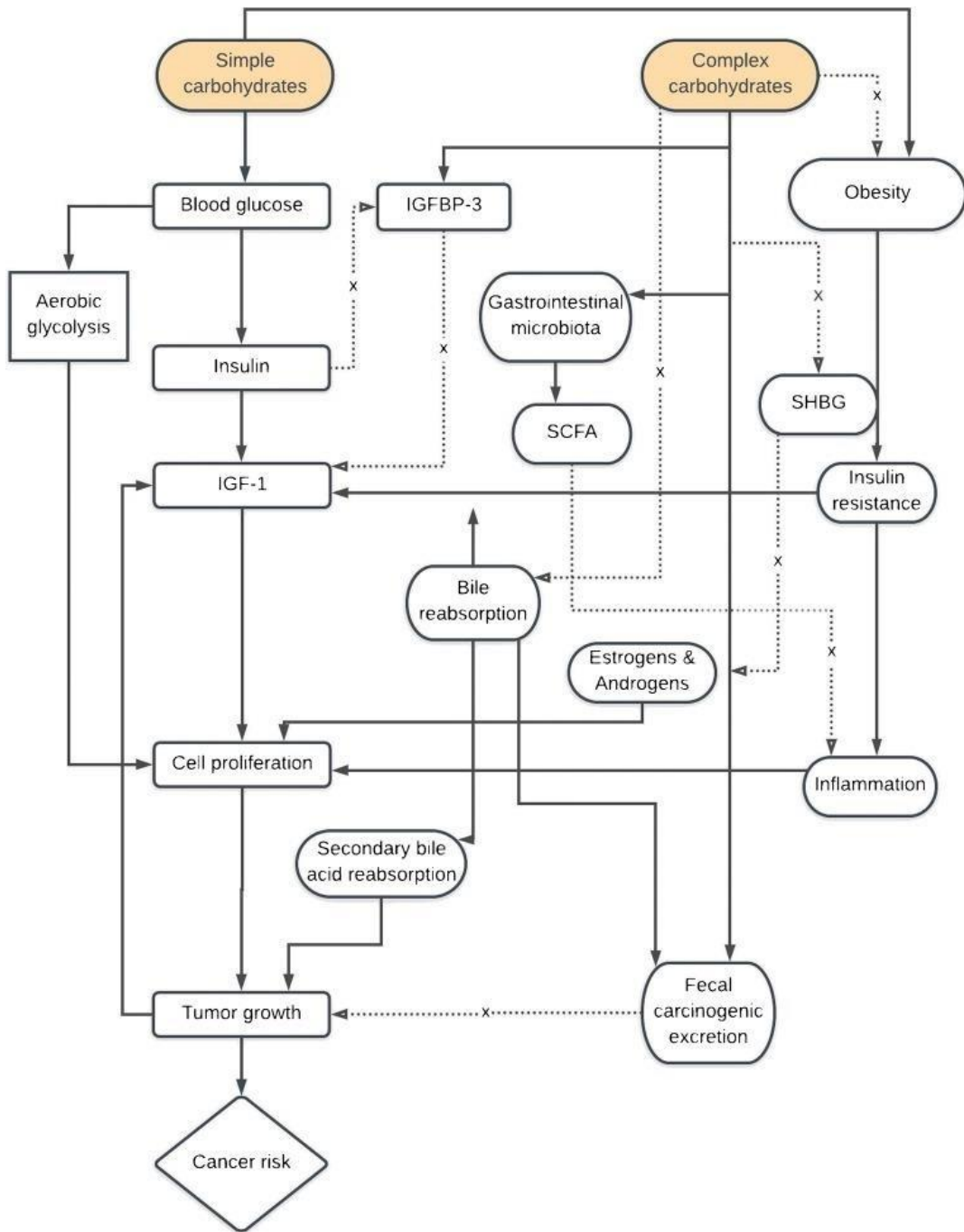
Οι βιολογικοί μηχανισμοί που στηρίζουν τις συσχετίσεις μεταξύ διαφορετικών διατροφικών προτύπων και κινδύνου καρκίνου πιθανότατα οφείλονται στις βιολογικές επιδράσεις (είτε συνεργιστικές είτε προσθετικές) των διαφόρων διατροφικών συστατικών. Ένας αριθμός αλληλένδετων βιολογικών μηχανισμών έχει αναφερθεί ότι ρυθμίζονται από συγκεκριμένα διατροφικά πρότυπα, συμπεριλαμβανομένων των προφίλ μικροβίων και των μεταβολιτών που μπορούν να επιδείξουν κατασταλτικές ή ογκογόνες ιδιότητες. (Steck et al, 2020).

## Κεφάλαιο 3: Διατροφή με υδατάνθρακες και κίνδυνος καρκίνου

### 3.1 Πρόσληψη υδατανθράκων

Η πρόσληψη υδατανθράκων είναι μια πτυχή της δίαιτας που έχει υποτεθεί ότι ρυθμίζει τον κίνδυνο καρκίνου ανάλογα με την ποσότητα και τον τύπο που καταναλώνεται. Οι υδατάνθρακες είναι μια ευρεία κατηγορία βιομορίων, τα οποία, στις μονοσακχαριδικές τους μορφές, λειτουργούν ως προτιμώμενα κυτταρικά ενεργειακά υποστρώματα. Εκτός από την ακατέργαστη λειτουργία τους, οι υδατάνθρακες ασκούν ένα ολοκληρωμένο σύνολο επιδράσεων σε κυτταρικό, φυσιολογικό και οικολογικό επίπεδο. Αξιοσημείωτες μεταξύ αυτών είναι οι μικροβιακές και επιγενετικές τροποποιήσεις, καθώς και οι ενδοκρινικές και συστηματικές αλλοιώσεις που προκύπτουν από την κατανάλωσή τους, οι οποίες ενδέχεται να επηρεάσουν τον κίνδυνο και την εξέλιξη του καρκίνου. Παρά το γεγονός ότι η *in vitro* έρευνα και η έρευνα σε ζώα παρείχαν στοιχεία μηχανισμών μέσω των οποίων οι υδατάνθρακες μπορεί να επηρεάσουν τον κίνδυνο καρκίνου, τα επιδημιολογικά στοιχεία που συνδέουν τους διαιτητικούς υδατάνθρακες με την ανάπτυξη και εξέλιξη του καρκίνου παραμένουν ασαφή. Στην ανασκόπηση των Vieytes et al, 2019, παρουσιάζεται μια επισκόπηση των μηχανιστικών πλαισίων μέσω των οποίων οι υδατάνθρακες υποτίθεται ότι ασκούν την επιρροή τους στον κίνδυνο καρκίνου (**Εικόνα 9**) (Vieytes et al, 2019).

Στην **Εικόνα 9**, οι απλοί και οι σύνθετοι υδατάνθρακες έχουν διαφορετικούς μηχανισμούς που επάγουν μεταβλητές οδούς σηματοδότησης, οι οποίες μπορεί να επηρεάσουν τον κίνδυνο καρκίνου. Οι απλοί υδατάνθρακες μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ενεργοποιώντας τον άξονα ινσουλίνης-IGF-1 και χρησιμοποιώντας αερόβια γλυκόλυση ως την κύρια οδό συλλογής ενέργειας (γνωστή ως φαινόμενο Warburg). Αντίθετα, οι σύνθετοι υδατάνθρακες μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο διαταράσσοντας τον άξονα ινσουλίνης/IGF-1, σβήνοντας βιοδιαθέσιμους ανδρογόνους και οιστρογόνους παράγοντες, αυξάνοντας την απέκκριση καρκινογόνων με τα κόπρανα και ρυθμίζοντας τη γαστρεντερική μικροχλωρίδα. Τα μαύρα βέλη υποδεικνύουν τη διέγερση μιας διαδρομής, οι διακεκομμένες γραμμές υποδεικνύουν την αναστολή μιας διαδρομής και οι διακεκομμένες γραμμές υποδηλώνουν αρνητική ανάδραση (Vieytes et al, 2019).



Εικόνα 9 Τοποθετημένα μηχανιστικά πλαίσια που εμπλέκουν διατροφικούς υδατάνθρακες και κίνδυνο καρκίνου (Vieytes et al, 2019).

### **3.2 Πρωτογενής πρόληψη του καρκίνου: Απλοί υδατάνθρακες**

Η κατανάλωση απλών σακχάρων, γλυκαιμικού δείκτη (GI) και γλυκαιμικού φορτίου (GL), έχει υποθεθεί ότι αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου, αν και τα ευρήματα ήταν ανάμικτα. Οι Makarem et al, 2017 δεν ανέφεραν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ του GI ή των συνολικών υδατανθράκων και του κινδύνου αρκετών καρκίνων που σχετίζονται με το λίπος. Ωστόσο, οι ακόλουθες υποενότητες είναι αφιερωμένες στην ανασκόπηση της τρέχουσας έρευνας που εξετάζει τους απλούς υδατάνθρακες και τον πρωταρχικό κίνδυνο διαφόρων τύπων καρκίνου (Makarem et al, 2017).

#### **3.2.1 Καρκίνος παχέος εντέρου**

Μια οικολογική ανάλυση σε δεδομένα παρατήρησης που συλλέχθηκαν σε 39 ευρωπαϊκές χώρες ανέφερε ασθενείς και μέτριες θετικές συσχετίσεις μεταξύ της κατανάλωσης επεξεργασμένης ζάχαρης και της συχνότητας εμφάνισης CRC σε άνδρες και γυναίκες, αντίστοιχα. Έγινε υπόθεση ότι ο συνεργιστικός συνδυασμός αντίστασης στην ινσουλίνη και κατανάλωσης τροφίμων με υψηλή περιεκτικότητα σε GL ήταν υπεύθυνος για την πρόκληση υπερινσουλιναιμίας, η οποία μπορεί να ενισχύσει τους αυξητικούς παράγοντες και τη μιτογόνο απόκριση. Η υπόθεση βασίστηκε επίσης σε μια σειρά από άλλα συνοδά κριτήρια, κυρίως αυτό της αυξημένης γλυκόζης πλάσματος νηστείας, της κεντρικής παχυσαρκίας και της έλλειψης τροφών πλούσιων σε φυτικές ίνες που καταναλώνονται (Grasgruber et al, 2018).

#### **3.2.2 Καρκίνος του προστάτη**

Οι μελέτες που εξέτασαν τη σχέση μεταξύ της υψηλής κατανάλωσης απλών υδατανθράκων και του κινδύνου για καρκίνο του προστάτη ήταν ασυνεπείς. Ενώ ορισμένες μελέτες πρότειναν μια θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης απλών υδατανθράκων και του κινδύνου για καρκίνο του προστάτη, άλλες ανέφεραν μηδενικές συσχετίσεις. Διαπιστώθηκε σημαντικά μειωμένο κίνδυνο προχωρημένου καρκίνου του προστάτη που σχετίζεται με υψηλότερη κατανάλωση φρουκτόζης. Αντίθετα, έχει αναφερθεί ότι η χαμηλότερη κατανάλωση μονοσακχαριτών αντιστοιχούσε με 31% μειωμένο κίνδυνο συμπτωματικού καρκίνου του προστάτη (δηλαδή εμφάνιση συμπτωμάτων του κατώτερου ουροποιητικού συστήματος ή άλλων συμπτωμάτων που σχετίζονται με κακοήθεια). Μια άλλη μετα-ανάλυση από δεν βρήκε σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της συνολικής πρόσληψης υδατανθράκων και του κινδύνου του καρκίνου του προστάτη, ακόμη και όταν διαστρωμάτωση βάσει του σχεδιασμού της

μελέτης (case-control και cohort). Αυτά τα ευρήματα τεκμηριώθηκαν περαιτέρω και αναφέρθηκαν σημαντικές συσχετίσεις μεταξύ της διατροφικής κατανάλωσης υδατανθράκων και του κινδύνου για προχωρημένο και μη προηγμένο καρκίνο του προστάτη σε δεδομένα από 22 μελέτες (Fan et al, 2018).

### **3.2.3 Καρκίνοι του μαστού και άλλοι γυναικείοι αναπαραγωγικοί καρκίνοι**

Τα δεδομένα σχετικά με τον κίνδυνο καρκίνων του γυναικείου αναπαραγωγικού συστήματος σε σχέση με την πρόσληψη απλών υδατανθράκων, ήταν ασυνεπή. Οι οικολογικές ενώσεις έδειξαν μέτρια θετική γραμμική σχέση μεταξύ της κατανάλωσης επεξεργασμένης ζάχαρης και του καρκίνου του μαστού. Τα αποτελέσματα έδειξαν αύξηση 8% στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού και 40% αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του ενδομητρίου, με βάση τρεις μελέτες. Μια μελέτη που εξέτασε τον κίνδυνο καρκίνου των ωοθηκών ανέφερε σημαντική θετική συσχέτιση. Μια μεταγενέστερη, ενημερωμένη μετα-ανάλυση συγκέντρωσε δεδομένα από έξι προοπτικές μελέτες που εξέταζαν τις συσχετίσεις με τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Τα αποτελέσματα πρότειναν μηδενικές συσχετίσεις τόσο σε προεμμηνοπαυσιακές όσο και σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ένας υποκείμενος περιορισμός μεταξύ αυτών των μελετών ήταν η έλλειψη διαστρωμάτωσης από την κατάσταση του υποδοχέα οιστρογόνου (ER) στις αναλύσεις (Mulholland et al, 2013).



### **3.3 Πρωτογενής πρόληψη του καρκίνου: Διαιτητικές ίνες και άλλοι σύνθετοι υδατάνθρακες**

#### **3.3.1 Καρκίνος παχέος εντέρου**

Παραθέτοντας στοιχεία ετερόκλητης συχνότητας εμφάνισης καρκίνου του παχέος εντέρου μεταξύ των αγροτικών πληθυσμών της Αφρικής και της Δύσης υποστηρίχθηκε ότι η πρόσληψη φυτικών ινών είναι υπεύθυνη για αυτές τις παρατηρήσεις, δεδομένης της πανταχού παρούσας και σημαντικά υψηλότερης κατανάλωσης που παρουσίαζε η προηγούμενη ομάδα. Από τότε, αρκετές διαχρονικές μελέτες έχουν επιβεβαιώσει το αξίωμά του και άφθονες πειραματικές μελέτες έχουν προτείνει πιθανούς μηχανισμούς. Τα πρώιμα ευρήματα που εμπλέκουν το βάρος των κοπράνων και τον εντερικό χρόνο διέλευσης ως κρίσιμους προγνωστικούς κινδύνους για καρκίνο του παχέος εντέρου υποδηλώνουν κρίσιμο ρόλο για τις αδιάλυτες φυτικές ίνες και κατέδειξαν το ρόλο της λιγνίνης ως σαρωτής νιτροδών αλάτων. Η μειωμένη επαναρρόφηση της χολής, η ενισχυμένη απέκκριση καρκινογόνων με τα κόπρανα και η προώθηση της γαστρεντερικής μικροχλωρίδας, συγκεκριμένα η παραγωγή ειδών που παράγουν λιπαρά οξέα βραχείας αλυσίδας (SCFA) και μεγαλύτερη οικολογική ποικιλομορφία, είναι επίσης γενικά αποδεκτοίως προτεινόμενοι μηχανισμοί που προσδίδουν οφέλη (O'Keefe, 2016).

Η αρχική επιδημιολογική έρευνα που εξέταζε τις φυτικές ίνες και την πρωτογενή πρόληψη του κινδύνου CRC ήταν ανάμεικτη. Μια μετα-ανάλυση από τους Park et al, 2016 δεν ήταν σε θέση να εξακριβώσει μια σημαντική αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρόσληψης φυτικών ινών και του κινδύνου CRC. Η ανάλυση της μελέτης προσδιόρισε μια σημαντική αντίστροφη συσχέτιση για τις ίνες, αλλά σε στρωματοποιημένες αναλύσεις, αυτή ήταν σημαντική μόνο για τους άνδρες. Οι Park et al, 2016 αντιμετώπισαν την αλληλεπίδραση των ινών φύλου σε μια μεταγενέστερη μελέτη στην ίδια κοόρτη, αποδεικνύοντας ότι η σχέση μεταξύ διαιτητικών ινών και κινδύνου CRC στις γυναίκες συγχέεται από την εμμηνοπαυσιακή ορμονοθεραπεία (MHT). Η χρήση MHT προσδιορίστηκε ότι σχετίζεται ανεξάρτητα με 19% μείωση του κινδύνου CRC (Park et al, 2016).

#### **3.3.2 Καρκίνος του προστάτη**

Μια μελέτη από το Seventh Day Adventist Cohort έδειξε σημαντικά μεγαλύτερη ικανότητα δέσμευσης στεροειδών ορμονών και απέκκριση κοπράνων στην ομάδα vegan που

κατανάλωνε τις μεγαλύτερες ποσότητες διαιτητικών ινών και, συγκεκριμένα, του τύπου αδιάλυτων ινών λιγνίνης. Αυτό υποστήριξε την υπόθεση ότι ο κίνδυνος καρκίνου του προστάτη θα μπορούσε να μετριαστεί μέσω της τροποποίησης των ανδρογόνων από τις διαιτητικές ίνες. Κλινικές μελέτες έχουν δείξει μια επίδραση των διαιτητικών ινών στα επίπεδα τεστοστερόνης. Η διατροφική παρέμβαση χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά/πλούσια σε φυτικές ίνες/υψηλής περιεκτικότητας σε σύνθετους υδατάνθρακες έδειξε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων της ινσουλίνης και της σφαιρίνης που δεσμεύει τη σεξουαλική ορμόνη (SHBG) σε δείγματα πριν από την παρέμβαση. Τα δείγματα μετά την παρέμβαση έδειξαν υψηλότερα επίπεδα SHBG και χαμηλότερα επίπεδα ινσουλίνης, υποδηλώνοντας πιθανή μείωση του κινδύνου καρκίνου του προστάτη. Η μελέτη περιελάμβανε επίσης μια παρέμβαση άσκησης και μια συνολική μείωση της κατανάλωσης ζωικής πρωτεΐνης, η οποία μπορεί να έχει συγκεχυμένα αποτελέσματα (Sheng et al, 2015).

Πιο πρόσφατες αναλύσεις σε επιδημιολογικά δεδομένα πρότειναν μηδενική σχέση μεταξύ της πρόσληψης φυτικών ινών και του κινδύνου καρκίνου του προστάτη. Η ανάλυση 17 μελετών παρατήρησης ανέφερε σημαντική προστατευτική συσχέτιση μεταξύ του κινδύνου φυτικών ινών και καρκίνου του προστάτη όταν εξετάζονται μόνο μελέτες περιπτώσεων ελέγχου. Κατά την εξέταση των μελετών, η συσχέτιση ήταν μηδενική (Sheng et al, 2015).

### **3.4 Καρκίνοι Κεφαλής και Τραχήλου**

Μια συγκεντρωτική ανάλυση επτά μεμονωμένων μελετών περιπτώσεων ελέγχου που συμμετείχαν στο International Head and Neck Cancer Epidemiology Consortium (INHANCE) χαρακτήρισε τα διατροφικά πρότυπα και αξιολόγησε τη συσχέτισή τους με καρκίνους του στοματοφάρυγγα και του λάρυγγα. Τα αποτελέσματα της ανάλυσής τους αποκάλυψαν ότι ένα μοτίβο «αντιοξειδωτικών και φυτικών ινών» συσχετίστηκε με σημαντική αντίστροφη συσχέτιση με αυτούς τους τύπους καρκίνου. Σε μια παρόμοια ανάλυση διατροφικών προτύπων που εξέταζε περιπτώσεις και μάρτυρες ανδρών με καρκίνο του στόματος, του φάρυγγα ή του λάρυγγα στην Ουρουγουάη, φάνηκαν αυξημένες πιθανότητες για όσους κατατάσσονται ψηλά στα πρότυπα «με βάση το κρέας» και «αμυλούχα». Είναι ενδιαφέρον ότι ο πρώτος παράγοντας χαρακτηριζόταν από υψηλά φορτία αμύλου και διαιτητικών ινών, γεγονός που θα έθετε υπό αμφισβήτηση την προστατευτική δράση

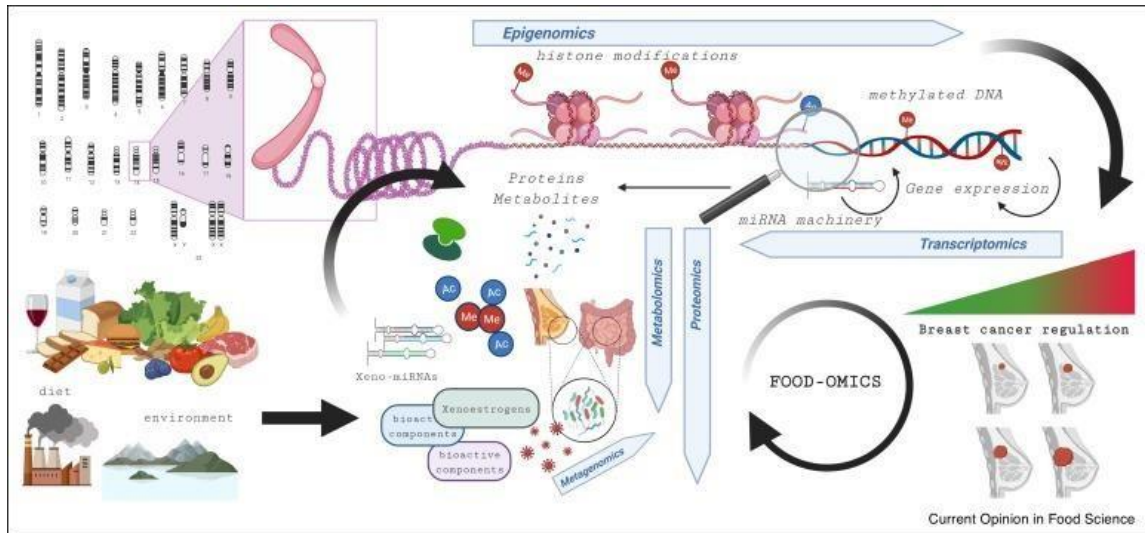
αυτών των θρεπτικών συστατικών. Ωστόσο, ο πίνακας φόρτωσης παράγοντα για το «αμυλούχο μοτίβο» αποκάλυψε σημαντική φόρτωση από το λευκό ψωμί και τις εκλεπτυσμένες πηγές, υπονοώντας πιθανή σύγχυση. Οι ερευνητές αναγνώρισαν την ασυνέπεια και ζήτησαν περαιτέρω έρευνα. Οι Kawakita et al, 2017 ανέφεραν μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρόσληψης φυτικών ινών και των καρκίνων του στοματοφάρυγγα και του λάρυγγα σε δέκα συγκεντρωτικές μελέτες INHANCE περιπτώσεων ελέγχου. Παρά τα αποτελέσματα, η σημαντική ετερογένεια μεταξύ των σχεδίων της μελέτης ήταν ένας περιορισμός (Kawakita et al, 2017).

Η πιο ολοκληρωμένη μελέτη για σύνθετους υδατάνθρακες και τον κίνδυνο καρκίνου κεφαλής και τραχήλου μέχρι σήμερα προέρχεται από τους Lam et al., των οποίων η ανάλυση στη κοόρτη NIH-AARP Diet and Health Study αποκάλυψε μια σημαντική αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ φυτικών ινών και δημητριακών ολικής αλέσεως με το κεφάλι και το λαιμό κίνδυνος καρκίνου κατά την περίοδο παρακολούθησης 11 ετών. Τα αποτελέσματα δεν άλλαξαν κατά τη στρωματοποίηση με βάση τις ίνες και τους τύπους κόκκων, αλλά παρατηρήθηκε τροποποίηση της επίδρασης ανά φύλο, όπου δεν υπήρχε σημαντική συσχέτιση στους άνδρες (Lam et al, 2011).

## **Κεφάλαιο 4 Αποκάλυψη του ρόλου της τροφής στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού**

### **4.1 Τα τρόφιμα ως επιγενετικός οδηγός στον καρκίνο του μαστού**

Επιστημονικά στοιχεία έχουν δείξει ότι γενετικές αλλοιώσεις και επίκτητες επιγενετικές ανωμαλίες συν-συμμετέχουν για να προκαλέσουν ανώμαλη λειτουργία ή έκφραση γονιδίου που είναι βασικά χαρακτηριστικά στον καρκίνο. Με αυτή την έννοια, το επιγονιδίωμα μπορεί να οριστεί ως η πλήρης καταγραφή όλων των χημικών τροποποιήσεων του DNA που ρυθμίζουν την έκφραση των γονιδίων και είναι κληρονομήσιμες χωρίς να επηρεάζουν την αλληλουχία του γονιδιώματος. Αυτές οι τροποποιήσεις φέρνουν διαφορετικούς φαινότυπους, συμβάλλοντας στην ανθρώπινη ποικιλομορφία και εξέλιξη. Διάφορες μελέτες έχουν προτείνει ένα ρόλο για τις διατροφικές ενώσεις ως δυναμικούς επιγενετικούς τροποποιητές του κινδύνου καρκίνου του μαστού. Επιπλέον, υπάρχουν σημαντικές παραλλαγές στον επιγονότυπο μεταξύ των υποτύπων όγκων του μαστού και ως εκ τούτου η πιθανή απόκριση στις ενώσεις των τροφίμων θα ήταν επίσης διαφορετική. Πέρα από τη γονιδιωματική, οι αναλύσεις σε όλο το γονιδίωμα των επιγενετικών σημάτων (δηλαδή της επιγονιδιωματικής) διευρύνουν την κατανόηση των αλληλεπιδράσεων καρκίνου-διατροφής και παρέχουν νέες εναλλακτικές λύσεις για διάγνωση, πρόγνωση και θεραπεία. Οι επιγενετικοί μηχανισμοί κατά τη διάρκεια της ογκογένεσης περιλαμβάνουν τη μεθυλίωση του DNA, τις τροποποιήσεις ιστόνης, την αναδιαμόρφωση της χρωματίνης και τη ρύθμιση των μη κωδικοποιημένων RNA (κυρίως miRNAs). Αυτοί οι επιγενετικοί τελεστές σε συνδυασμό με τις γενετικές βλάβες/χρωματίνης είναι υπεύθυνοι για τη μεταβολή της γονιδιακής ρύθμισης, την ενεργοποίηση ογκογονιδίων και τη σίγαση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων στον καρκίνο του μαστού και εμπλέκονται ακόμη και στην αντοχή/ευαισθησία στα φάρμακα. Ένας κατάλογος τεχνολογιών αιχμής που χρησιμοποιούνται στην επιγονιδιωματική έρευνα του καρκίνου του μαστού παρέχεται και συζητείται περαιτέρω σε μια ανασκόπηση, μαζί με μια λίστα επιγενετικά ρυθμιζόμενων γονιδίων. Σε αντίθεση με τις μεταλλάξεις, τα επιγενετικά χαρακτηριστικά είναι αναστρέψιμα και ανοίγουν την πόρτα σε νέα φάρμακα ή φυτοχημικά που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού (Regal et al, 2021).



**Εικόνα 10** Η επίδραση των τροφίμων και των θρεπτικών συστατικών στην ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού μπορεί να χαρακτηριστεί από πολλαπλές τεχνολογίες omics που εφαρμόζονται σε διαφορετικά επίπεδα ογκογένεσης (Regal et al, 2021).

Προτείνεται ότι η διαίτα μπορεί να επηρεάσει τη μεθυλίωση του DNA με διαφορετικούς μηχανισμούς, συμπεριλαμβανομένων των αλλοιώσεων υποστρωμάτων και συμπαραγόντων ή/και αλλαγής της δραστηριότητας διαφόρων εμπλεκόμενων ενζύμων όπως οι μεθυλοτρανσφεράσες του DNA (DNMTs). Ωστόσο, ο βαθμός στον οποίο τα τρόφιμα επηρεάζουν τη μεθυλίωση είναι ασαφής. Μια βασική πρόοδος σε αυτόν τον τομέα προέκυψε από την απόδειξη ότι το όξινο θειώδες νάτριο μπορούσε να μετατρέψει την κυτοσίνη σε ουρακίλη, ενώ η μεθυλιωμένη κυτοσίνη θα παραμείνει αμετάβλητη. Χάρη στην επεξεργασία του όξινου θειώδους DNA, οι τεχνολογίες προσδιορισμού αλληλουχίας επόμενης γενιάς (NGS) επέτρεψαν τη δημιουργία ολοκληρωμένων προφίλ μεθυλίωσης DNA (μεθυλώματα) με μέτρηση νουκλεοτιδίων 5-μεθυλοκυτοσίνης σε όλο το γονιδίωμα, σε ανάλυση ενός νουκλεοτιδίου. Ωστόσο, το συνήθως υψηλό κόστος αυτών των τεχνολογιών εξακολουθεί να περιορίζει την εφαρμογή τους. Σε σχέση με αυτό, οι συστοιχίες μεθυλίωσης υψηλής απόδοσης επέτρεψαν την ποσοτική εξέταση επιλεγμένων θέσεων μεθυλίωσης, ελαχιστοποιώντας το κόστος ανά δείγμα και είναι πιο προσιτές για μεγάλους πληθυσμούς δειγμάτων, όπως αυτοί που χρησιμοποιούνται σε κοόρτες μελέτης συσχέτισης σε επίπεδο γονιδιώματος (GWAS). Η αλληλουχία μεθυλίωσης καλύπτει εκατομμύρια θέσεις μεθυλίωσης, ενώ οι συστοιχίες μεθυλίωσης συνήθως έχουν προφίλ περίπου μισό εκατομμύριο έως ένα εκατομμύριο από αυτές. Αυτό το φαινόμενο βρέθηκε ότι στοχεύει κυρίως δινουκλεοτίδια κυτοσίνης-φωσφορικής-γουανίνης (CpG) και

αναφέρεται ως μεθυλίωση CpG. Στα καρκινικά κύτταρα του μαστού, ορισμένοι προαγωγείς γονιδίων υπερμεθυλιώνονται στα CpG-νησιά τους, οδηγώντας σε αδρανοποίηση της έκφρασής τους αλλάζοντας την ανοιχτή ευχρωματική διαμόρφωση σε συμπαγή ετεροχρωματική διαμόρφωση[24].

Η δυνατότητα συσχέτισης μεταξύ των σημάδιων μεθυλίωσης του DNA και του κινδύνου καρκίνου του μαστού υποστηρίζεται από πολλές μελέτες που δημοσιεύονται για το θέμα. Υπό αυτή την έννοια, έχει προταθεί ότι τα προφίλ μεθυλίωσης αρχίζουν να αλλάζουν στον διηθητικό καρκίνο του μαστού χρόνια πριν καν ανιχνευτεί κλινικά ο όγκος και ότι τα σημάδια μεθυλίωσης μπορούν να εφαρμοστούν σε μοντέλα πρόβλεψης και ανάλυση επιβίωσης. Επίσης, η αντίσταση του ER-θετικού καρκίνου του μαστού στην ενδοκρινική θεραπεία όπως η ταμοξιφαίνη ή οι αναστολείς αρωματάσης έχει συσχετιστεί με μεμονωμένους και πολυμεταβλητούς δείκτες μεθυλίωσης του DNA, ανεξάρτητα από την κατάσταση του αυλού [29]. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν ότι η αντοχή μπορεί να εντοπιστεί πριν από την ενδοκρινική θεραπεία. Σε μια μελέτη σε όλο το γονιδίωμα που πραγματοποιήθηκε το 2011 από τους Fang et al με σχεδόν διακόσια δείγματα ιστού όγκου του μαστού, βρέθηκε μια υπογραφή στο μεθυλόμιο που μπορεί να προβλέψει τη μετάσταση. Είναι αρκετά ενδιαφέρον ότι η υπογραφή ήταν έγκυρη ανεξάρτητα από άλλους δείκτες καρκίνου του μαστού (Fang et al, 2011).

Πολύ πρόσφατα σε μια ισπανική μελέτη το 2020, οι Lorenzo et al, 2020 έδειξαν υψηλότερα επίπεδα μεθυλίωσης ZNF577 σε γυναίκες με μεγαλύτερη προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή ή σε συγκεκριμένες τροφές όπως τα λαχανικά και τα ψάρια. Το επίπεδο μεθυλίωσης του ZNF577 είχε προηγουμένως επισημανθεί ως πιθανό επιγενετικό σημάδι καρκίνου του μαστού που σχετίζεται με την παχυσαρκία. Δεδομένου ότι η μεσογειακή διατροφή έχει προταθεί ως ένα ευεργετικό διατροφικό πρότυπο για την προαγωγή της υγείας, όπως φαίνεται από προηγούμενες παρόμοιες μελέτες που υποδηλώνουν διαφορετικές θέσεις μεθυλίωσης, τα ευρήματα των Lorenzo et al, 2020 θα μπορούσαν να θεωρηθούν αντίθετα και απαιτούν περαιτέρω διερεύνηση (Lorenzo et al, 2020).

Σε μια πρόσφατη μελέτη συσχέτισης σε επίπεδο επιγονιδιώματος, αξιολογήθηκε η σχέση μεταξύ της ποιότητας της διατροφής και της μεθυλίωσης του DNA του αίματος, χρησιμοποιώντας το Illumina Infinium HumanMethylation450 Beadchip (Illumina Inc.), το οποίο επιτρέπει την αξιολόγηση >450k θέσεων μεθυλίωσης σε μία μόνο ανάλυση. Τα

αποτελέσματά τους, με μια ομάδα ανακάλυψης 4355 γυναικών αποκάλυψαν 24 μεθυλιωμένο DNA διαφορεικά συνδεδεμένο με το λίπος, τη φλεγμονή και τη δυσγλυκαιμία. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, η παχυσαρκία και η φλεγμονή έχουν συσχετιστεί με πολλαπλές λειτουργίες χαρακτηριστικών του καρκίνου. Πέρα από τη σημασία της συνολικής ποιότητας της διατροφής, ορισμένες φυτικές διαιτητικές ενώσεις έχουν προταθεί ως αντικαρκινικά μόρια. Η γνώση σχετικά με τους άμεσους μηχανισμούς για τις ευεργετικές τους επιδράσεις στον καρκίνο του μαστού είναι πολύ περιορισμένη, ωστόσο, τα επιστημονικά στοιχεία δείχνουν συγκεκριμένα πρότυπα μεθυλίωσης του DNA. Αυτή είναι η περίπτωση της ρεσβερατρόλης και του πτεροστιλβενίου, φυσικών συστατικών διαφορετικών μούρων όπως σταφύλια ή βατόμουρα (Regal et al, 2021).

Μια πρόσφατη μελέτη η χρήση καλλιέργειας κυττάρων μαστού έδειξε ότι η ρεσβερατρόλη συχνά στοχεύει στη μεθυλίωση των ίδιων γονιδίων με ίδιες οικογένειες γονιδίων ή γονίδια των ίδιων λειτουργικών κατηγοριών. Μια μελέτη μεθυλίωσης σε όλο το γονιδίωμα αναγνώρισε περισσότερα από διακόσια γονίδια με σημαντικές αλλαγές σε συγκεκριμένες θέσεις σε κύτταρα καρκίνου του μαστού MCF-7 που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ginsenoside Rg3, έναν στεροειδές μεταβολίτη σαπωνίνης του ginseng. Επίσης η σουλφοραφάνη (SFN), μια πλούσια σε θείο ένωση που βρίσκεται συνήθως στα σταυρανθή λαχανικά, θα μπορούσε να αποκαταστήσει τις αλλαγές που προκαλούνται από την οιστραδιόλη στα επίπεδα μεθυλίωσης των MCF-7 ER θετικών ανθρώπινων καρκινικών κυττάρων του μαστού, αναστρέφοντας τις δυσμενείς επιπτώσεις της (Huang et al, 2020).

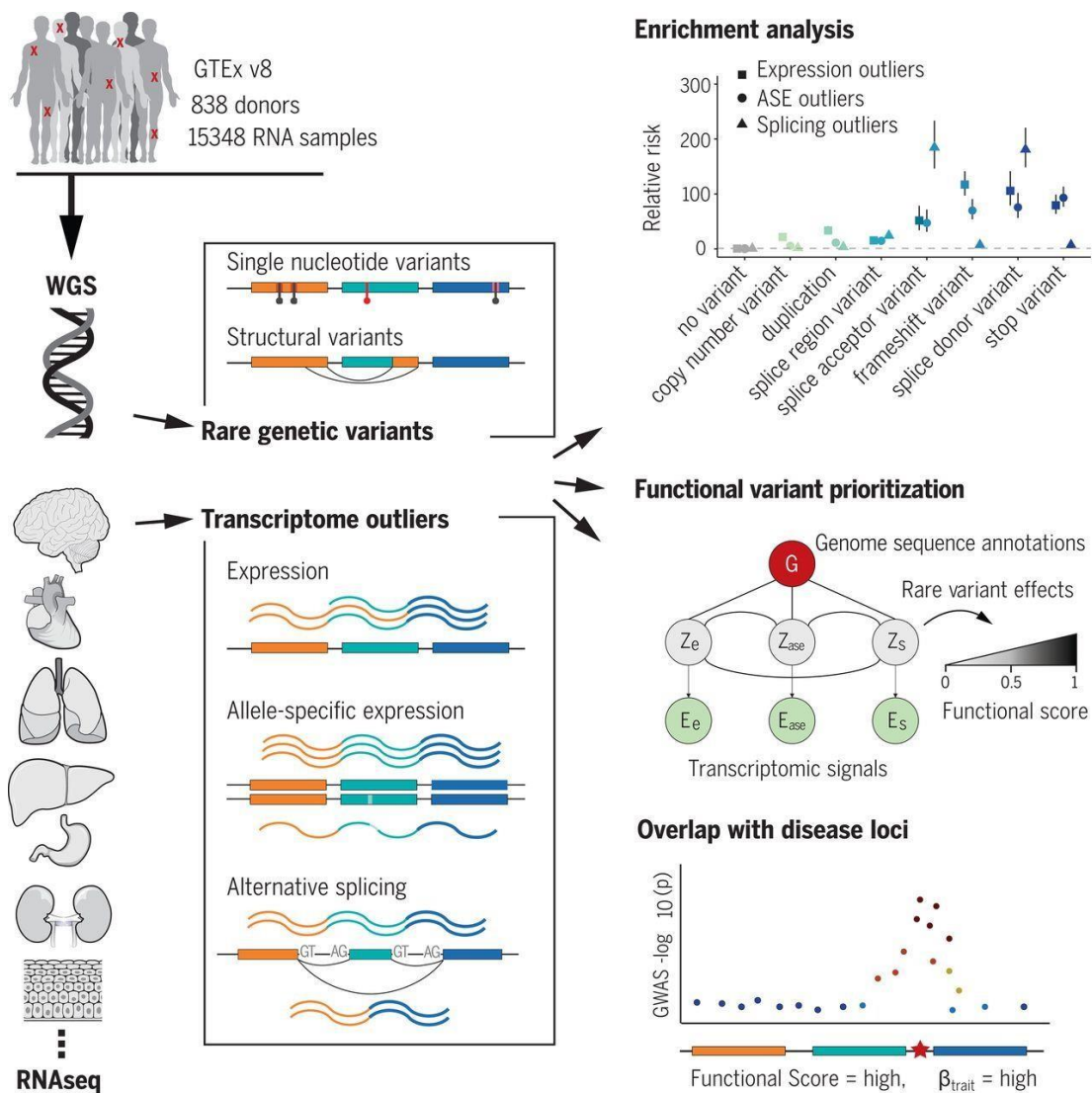
## **4.2 Κατανόηση του ρόλου των τροφίμων στη ρύθμιση και τον μεταβολισμό του καρκίνου του μαστού**

Τα λεγόμενα μεταγονιδιωμικά εργαλεία (μεταγραφομική, πρωτεομική, μεταβολομική) έχουν υποστεί αξιοσημείωτη ανάπτυξη τις τελευταίες δεκαετίες, προσφέροντας μια καταπληκτική ευκαιρία για ολιστική ανάλυση και γενετική και μεταβολική κατανόηση των ασθενειών. Η ενσωμάτωση αυτών των μεγάλης κλίμακας προσεγγίσεων μοριακού προφίλ στην έρευνα για τον καρκίνο του μαστού επέτρεψε την κατανόηση της γονιδιακής ρύθμισης και των μεταγραφικών και μεταφραστικών προϊόντων (πρωτεΐνες και μεταβολίτες). Το πιο σημαντικό, αυτές οι τεχνολογίες μπορούν να παρέχουν πρόσθετες υποστηρικτικές πληροφορίες για την ανάπτυξη φαρμάκων και την κλινική αξιολόγηση. Η βάση δεδομένων Multi-Omics Breast Cancer Database (MOBCdb), μια ολοκληρωμένη βάση δεδομένων που ενσωματώνει γονιδιωμικά, μεταγραφικά, επιγονιδιωμικά, κλινικά και φαρμακευτικά δεδομένα διαφορετικών υποτύπων καρκίνου του μαστού, είναι αξιοσημείωτη (Regal et al, 2021).

### **4.2.1 Τρανσκριπτομική**

Η τρανσκριπτομική μπορεί να οριστεί ως η αξιολόγηση της γονιδιακής έκφρασης μέσω του προσδιορισμού μεγάλης κλίμακας του αγγελιαφόρου RNA (mRNA) και/ή άλλων τάξεων μορίων RNA όπως το μικρό παρεμβαλλόμενο RNA (siRNA) ή το RNA που αλληλεπιδρά με Piwi (piRNA). Χάρη στις δυνατότητες υψηλής απόδοσης των μικροσυστοιχιών και του RNA-seq, ο άμεσος χαρακτηρισμός χιλιάδων μεταγραφών είναι δυνατός σήμερα. Παρόλο που τα μη κωδικοποιημένα RNA, συμπεριλαμβανομένων των microRNA (miRNAs), καλύπτονται επίσημα από τη τρανσκριπτομική, η σημασία αυτών των μορίων στην ανάπτυξη καρκίνου του μαστού είναι σημαντική (Regal et al, 2021).





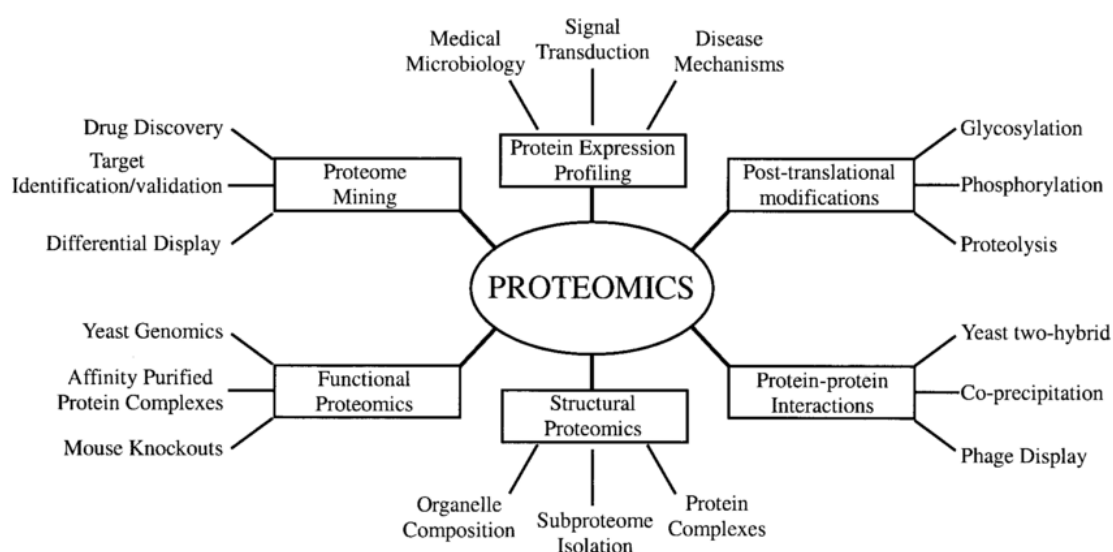
**Εικόνα 11** Οι τρανσκριπτομικές υπογραφές προσδιορίζουν σπάνια γενετική παραλλαγή (Ferraro et al, 2020). Πηγή: <https://www.science.org/doi/10.1126/science.aaz5900>

Το RNA-seq έχει χρησιμοποιηθεί για τη διερεύνηση των πιθανών μεταγραφικών ρυθμιστών της δράσης του ανακαρδικού οξέος σε ERα-θετικά MCF-7 και MDA-MB-231 τριπλά αρνητικά κύτταρα καρκίνου του μαστού. Το ανακαρδικό οξύ είναι ένας πιθανός διαιτητικός παράγοντας για την πρόληψη και τη θεραπεία του καρκίνου του μαστού, αρχικά απομονωμένος από καρύδια κάσιους. Η προαναφερθείσα μελέτη ανέδειξε διαφορεικά ρυθμιζόμενα μεταγραφήματα miRNA, mRNA και lncRNA. Η ίδια τεχνολογία έχει επιβεβαιώσει μια σημαντική τροποποίηση της γονιδιακής έκφρασης κατά την ενσωμάτωση εικοσιδυαεξανοϊκού οξέος (DHA) στην ίδια τριπλά αρνητική κυτταρική σειρά (MDA-MB-231). Ομοίως, μικροσυστοιχίες έκφρασης γονιδίων έχουν χρησιμοποιηθεί για

τη διερεύνηση της δυνατότητας του φολικού οξέος για μεταβολικό επαναπρογραμματισμό του τριπλά αρνητικού καρκίνου του μαστού σε μοντέλα κυττάρων ποντικού (Regal et al, 2021).

#### 4.2.2 Πρωτεομική

Η πρωτεομική ορίζεται ως η μελέτη όλων των πρωτεϊνών που περικλείονται σε μια συγκεκριμένη βιολογική μήτρα σε μια δεδομένη χρονική στιγμή. Αυτός ο κλάδος έχει εξελιχθεί παράλληλα με τις εξελίξεις της φασματομετρίας μάζας, ειδικότερα, τις τεχνικές ιονισμού ηλεκτροψεκασμού (ESI) και ιονισμού εκρόφησης λείζερ με τη βοήθεια μήτρας (MALDI) (Regal et al, 2021).



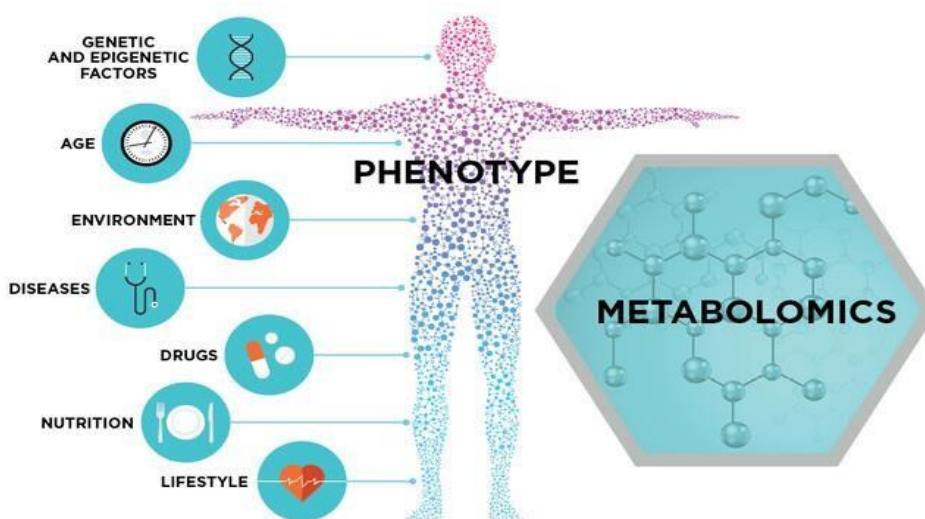
**Εικόνα 12** Τύποι πρωτεομικής και οι εφαρμογές τους στη βιολογία(Bakalarski et al, 2016). Πηγή: [https://www.researchgate.net/figure/Types-of-proteomics-and-their-applications-to-biology\\_fig1\\_11487776](https://www.researchgate.net/figure/Types-of-proteomics-and-their-applications-to-biology_fig1_11487776)

Μια ποσοτική προσέγγιση πρωτεομικής που αναφέρεται από τους Roehrer et al. το 2019 παρείχε μια ολοκληρωμένη άποψη για τη σύνθεση πρωτεώματος των κυττάρων MCF-7 που υποβλήθηκαν σε επεξεργασία με μια δευτερεύουσα ένωση λυκίσκου, την ξανθοχουμόλη C. Ανιχνεύθηκαν διαφορές στην έκφραση πρωτεΐνης, παρέχοντας πληροφορίες για τους μοριακούς μηχανισμούς και τις πιθανές δομές-στόχους αυτής της βιοδραστικής ένωσης. Η πρωτεομική έχει επίσης χρησιμοποιηθεί για τον προσδιορισμό των αλλαγών που προκαλούνται από το φλαβονοειδές εσπεριδοειδών 2'-υδροξυφλαβανόνη στις πρωτεΐνες που είναι υπεύθυνες για τη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού, τις μεταστάσεις και τη θεραπευτική ευαισθησία. Με παρόμοιο τρόπο, το προφίλ πρωτεωμικών κυτταρικών γραμμών αδενοκαρκινώματος που

ανταποκρίνονται στα οιστρογόνα MCF-7 και MDA-MB-231 που δεν ανταποκρίνονται στα οιστρογόνα, που εκτίθενται σε διαφορετικές συγκεντρώσεις εκχυλισμάτων γενιστεΐνης, δαϊδζεΐνης και σπόρων σόγιας, αποκάλυψε ότι οι ισοφλαβόνες επηρέασαν διακριτές μοριακές οδούς και στις δύο τύποι καρκίνων όπως η οδός σηματοδότησης των κινασών τυροσίνης, η οργάνωση του κυτταροσκελετού, ο καταβολισμός των λιπιδίων και των φωσfolιπιδίων, η αποδόμηση της εξοκυτταρικής μήτρας και το μάτισμα του mRNA. Επιπλέον, αυτές οι αλλαγές ήταν δόσοεξαρτώμενες και επηρεάζονταν σαφώς σε ER-θετικά και ER-αρνητικά κύτταρα (Roehrer et al, 2019).

#### 4.2.3 Μεταβολομική

Η μεταβολομική ορίζεται ως η μελέτη όλων των μικρών μορίων (μεταβολίτες) που περικλείονται σε μια συγκεκριμένη βιολογική μήτρα σε μια δεδομένη χρονική στιγμή, δηλαδή το μεταβολίωμα. Ως τελικό προϊόν του γονιδιώματος, το μεταβολίωμα είναι ένα σύμπλεγμα που συνιστά συγχώνευση ευρέως διαφορετικών πρωτογενών και δευτερογενών μεταβολιτών που μπορούν να χαρακτηριστούν με στοχευμένο ή μη στοχευμένο τρόπο χρησιμοποιώντας διαφορετικές τεχνικές. Αυτή η πειθαρχία βασίζεται κυρίως σε εξελίξεις πυρηνικού μαγνητικού συντονισμού (NMR) και φασματομετρίας μάζας υψηλής ανάλυσης (HRMS), σε συνδυασμό με διαφορετικές εναλλακτικές λύσεις διαχωρισμού, όπως η υγρή και η αέρια χρωματογραφία (Regal et al, 2021).



**Εικόνα 13** Η μεταβολομική είναι ένα αναδυόμενο πεδίο έρευνας "ωμικής" που ειδικεύεται στη σχεδόν παγκόσμια ανάλυση μεταβολιτών μικρών μορίων που βρίσκονται σε ζωντανούς οργανισμούς (Mtidx.com, 2020).

Το 2020, μια διερευνητική μελέτη μεταβολομικής από τους Lécuyer et al με 200 περιπτώσεις και ταιριαστούς ελέγχους πραγματοποιήθηκε με μη στοχευμένο LC-MS προκειμένου να επιλεγούν μεταβολίτες που σχετίζονται με τη διατροφή που διακρίνουν τις γυναίκες με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Σχεδόν εξακόσιοι μεταβολίτες επιλέχθηκαν στο πλάσμα από γυναίκες που στη συνέχεια ανέπτυξαν καρκίνο του μαστού, συμπεριλαμβανομένης μιας ένωσης πιπεριού, ενός πλαστικοποιητή, ενός θειικού στεροειδούς και ενός μεταβολίτη που συνδέεται με τη μικροχλωρίδα. Επίσης, η μεταβολομική επέτρεψε τη δημιουργία συσχέτισης μεταξύ του ΔΜΣ και του αυξημένου κινδύνου καρκίνου του μαστού σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, υπογραμμίζοντας τέσσερις μεταβολίτες ως βιοδείκτες καρκινογένεσης θειικών DHEA. Πρόσφατες μελέτες μεταβολομικής έχουν συσχετίσει διατροφικά φυτοχημικά όπως οι πολυφαινόλες και οι μεθυλξανθίνες του καφέ με χημειοπροληπτική δράση στον καρκίνο του μαστού. Αυτές οι μελέτες έχουν βρει αυξημένη δραστηριότητα θείωσης στα κύτταρα όγκου του μαστού, σε σύγκριση με τους φυσιολογικούς ιστούς (Lécuyer et al, 2020).

#### **4.3 Μεταγονιδιωματική στην καρκινογένεση του μαστού**

Η κατανόηση του ρόλου της γαστρεντερικής και τοπικής μικροχλωρίδας στην καρκινογένεση του μαστού έχει αυξηθεί τρομερά την τελευταία δεκαετία χάρη στην εμφάνιση των τεχνολογιών αλληλούχισης επόμενης γενιάς (NGS). Σε αυτό το πλαίσιο, η μεταγονιδιωματική μπορεί να οριστεί ως ο χαρακτηρισμός κυνηγετικού όπλου του συνολικού DNA σε έναν οργανισμό, στην πράξη, που εφαρμόζεται συχνά στο ανθρώπινο μικροβίωμα (μικροβιακά γονίδια που φιλοξενούνται από κάθε άτομο) μέσω της αλληλούχισης γονιδίων δεικτών όπως το 16S rRNA. Ο ρόλος της ανθρώπινης μικροχλωρίδας στον καρκίνο του μαστού φαίνεται να διαμεσολαβείται από βιοενεργούς βακτηριακούς μεταβολίτες και δυσβίωση, αλλά οι συγκεκριμένοι μηχανισμοί του παραμένουν άλυτοι. Η διατροφή είναι ένας κύριος ρυθμιστής της μικροχλωρίδας και ως εκ τούτου, το αλκοόλ, τα τρόφιμα, τα θρεπτικά συστατικά και/ή άλλα βιοενεργά συστατικά που προέρχονται από τρόφιμα, είναι ισχυροί τροποποιητές της μικροχλωρίδας (Regal et al, 2021).

Μια μεσογειακή μελέτη που διεξήγαγε προφίλ με βάση το γονίδιο 16S rRNA της μικροχλωρίδας του ιστού του μαστού πρότεινε μια δυσβίωση που εμφανιζόταν πριν από τον καρκίνο, δημιουργώντας ένα μικροπεριβάλλον επιρρεπές στον καρκίνο. Άλλοι

συγγραφείς έχουν επισημάνει τον μεσολαβητικό ρόλο της μικροχλωρίδας του εντέρου μεταξύ της διαίτας και του επιγονιδιώματος του ξενιστή, πιο συγκεκριμένα, με την παραγωγή ορμονών και/ή μεταβολιτών που ρυθμίζουν τη μεθυλίωση του DNA και τις τροποποιήσεις ιστόνης. Ειδικότερα, το «οιστροβολώμα» έχει οριστεί ως το σύνολο των εντερικών βακτηριακών γονιδίων των οποίων τα προϊόντα είναι ικανά να μεταβολίζουν οιστρογόνα, που μπορεί να επηρεάσουν τον κίνδυνο ανάπτυξης μετεμμηνοπαυσιακού καρκίνου του μαστού θετικού ER. Τα ένζυμα που εμπλέκονται στη σύζευξη και την αποσύζευξη των οιστρογόνων είναι ιδιαίτερα σημαντικά, καθώς επηρεάζουν το μεταβολισμό των οιστρογόνων του ξενιστή και μπορεί να επηρεάσουν τη νεοπλασία που προκαλείται από οιστρογόνα, όπως ο καρκίνος του μαστού ή του ενδομητρίου. Ήδη συζητήθηκε ο ρόλος των οιστρογόνων κατεχολικών κινονών ως εκκινητών καρκίνων του μαστού και άλλων ανθρώπινων καρκίνων, καθώς και τη σημασία τους στην παρακολούθηση και την πρόληψη. Αυτοί οι μεταβολίτες οιστρογόνου μπορούν να αντιδράσουν με το DNA για να σχηματίσουν προϊόντα προσθήκης που μπορεί να οδηγήσουν σε μεταλλάξεις που προκαλούν καρκίνο και τα επίπεδά τους είναι αποτέλεσμα ανισορροπίας των ενζύμων που σχετίζονται με τα οιστρογόνα. Σε αυτό το πλαίσιο, οι μικροβιακές β-γλυκουρονιδάσες του εντέρου μπορούν να επανενεργοποιήσουν τα οιστρογόνα και θεωρούνται σημαντικά συστατικά του οιστροβολώματος. Χρησιμοποιώντας το προφίλ Illumina MiSeq NGS, μια πολύ πρόσφατη συγχρονική μελέτη συσχέτισε τις διαιτητικές ίνες με τη μικροχλωρίδα του εντέρου με τη δραστηριότητα της β-γλυκουρονιδάσης σε μετεμμηνοπαυσιακούς ασθενείς με καρκίνο του μαστού, υποδηλώνοντας μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων διαλυτών ινών και οιστραδιόλης, αν και απαιτούνται περισσότερες μελέτες με αυτή την έννοια (Regal et al, 2021).

Μια ενδιαφέρουσα κλινική δοκιμή ελέγχου περιπτώσεων μελετάει τη συσχέτιση της δυσβίωσης της μικροχλωρίδας του μαστού και του εντέρου και του κινδύνου καρκίνου του μαστού. Πραγματοποιήθηκαν μελέτες μεταγονιδιωματικής και μεταβολομικής σε δείγματα ιστών κοπράνων και μαστού, μαζί με ποσοτικοποίηση οιστρογόνων, μεταβολιτών οιστρογόνων και ενδοκρινικών διαταρακτών στον ορό, τα ούρα και τον ιστό του μαστού (Regal et al, 2021).

## **Κεφάλαιο 5 Κατανάλωση εξαιρετικά επεξεργασμένων τροφίμων και κίνδυνος καρκίνου**

### **5.1 Βαθμός επεξεργασίας τροφίμων**

Τις τελευταίες δεκαετίες, οι δίαιτες σε πολλές χώρες έχουν στραφεί προς μια δραματική αύξηση της κατανάλωσης υπερεπεξεργασμένων τροφίμων. Μετά από πολλαπλές φυσικές, βιολογικές ή/και χημικές διεργασίες, αυτά τα τρόφιμα θεωρείται ότι είναι μικροβιολογικά ασφαλή, εξαιρετικά εύγευστα και οικονομικά προσιτά. Αρκετές έρευνες (στην Ευρώπη, τις ΗΠΑ, τον Καναδά, τη Νέα Ζηλανδία και τη Βραζιλία) που αξιολογούν την ατομική πρόσληψη τροφής, τα έξοδα φαγητού στα νοικοκυριά ή τις πωλήσεις σούπερ μάρκετ έχουν προτείνει ότι τα εξαιρετικά επεξεργασμένα τρόφιμα συμβάλλουν στην μεταξύ 25% και 50% της συνολικής ημερήσιας ενεργειακής πρόσληψης (Fiolet et al, 2018).

Αυτή η διατροφική τάση μπορεί να είναι ανησυχητική και αξίζει να διερευνηθεί. Αρκετά χαρακτηριστικά των υπερεπεξεργασμένων τροφίμων μπορεί να εμπλέκονται στην πρόκληση ασθενειών, ιδιαίτερα καρκίνου. Πρώτον, τα εξαιρετικά επεξεργασμένα τρόφιμα έχουν συχνά υψηλότερη περιεκτικότητα σε ολικό λίπος, κορεσμένα λίπη και πρόσθετη ζάχαρη και αλάτι, μαζί με χαμηλότερη πυκνότητα φυτικών ινών και βιταμινών. ακρυλαμίδιο, ετεροκυκλικές αμίνες και πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες), υπάρχουν σε θερμικά επεξεργασμένα προϊόντα τροφίμων ως αποτέλεσμα της αντίδρασης Maillard. Δεύτερον, η συσκευασία των υπερεπεξεργασμένων τροφίμων μπορεί να περιέχει ορισμένα υλικά σε επαφή με τρόφιμα για τα οποία είναι καρκινογόνα και ενδοκρινικά Έχουν υποστηριχθεί ότι διαταράσσουν ιδιότητες, όπως η δισφαινόλη Α. Τέλος, τα εξαιρετικά επεξεργασμένα τρόφιμα περιέχουν εγκεκριμένα, αλλά αμφιλεγόμενα, πρόσθετα τροφίμων, όπως νιτρώδες νάτριο στο επεξεργασμένο κρέας ή διοξείδιο του τιτανίου ( $TiO_2$ , λευκή χρωστική τροφής), για τα οποία έχει γίνει καρκινογένεση προτείνεται σε ζωικά ή κυτταρικά μοντέλα (Bouvard et al, 2015).

Η μελέτη των πιθανών επιπτώσεων στην υγεία των υπερεπεξεργασμένων τροφίμων είναι ένα πολύ πρόσφατο πεδίο έρευνας, το οποίο διευκολύνεται από την ανάπτυξη της ταξινόμησης προϊόντων ανάλογα με τον βαθμό επεξεργασίας των τροφίμων. Ωστόσο, επιδημιολογικά στοιχεία συνδέουν την πρόσληψη υπερεπεξεργασμένων τροφίμων με τον κίνδυνο της νόσου και βασίζεται κυρίως σε συγχρονικές και οικολογικές μελέτες. Οι λίγες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν παρατήρησαν ότι η πρόσληψη υπερεπεξεργασμένης

τροφής συσχετίστηκε με υψηλότερη συχνότητα δυσλιπιδαιμίας στα παιδιά της Βραζιλίας και υψηλότερους κινδύνους παχυσαρκίας και υπέρτασης σε μια υποψήφια ομάδα Ισπανών φοιτητών πανεπιστημίου (Fiolet et al, 2018).

## **5.2 Διαπίστωση υπόθεσης για την κατανάλωση εξαιρετικά επεξεργασμένων τροφίμων**

Η ομάδα υπερεπεξεργασμένων τροφίμων ορίζεται ως: «μη επεξεργασμένα ή ελάχιστα επεξεργασμένα τρόφιμα» (φρέσκα, αποξηραμένα, αλεσμένα, διατηρημένα με απλή ψύξη, κατεψυγμένα, παστεριωμένα ή ζυμωμένα βασικά τρόφιμα όπως φρούτα, λαχανικά, όσπρια, ρύζι, ζυμαρικά, αυγά, κρέας, ψάρι ή γάλα), «επεξεργασμένα μαγειρικά συστατικά» (αλάτι, φυτικά έλαια, βούτυρο, ζάχαρη και άλλες ουσίες που εξάγονται από τρόφιμα και χρησιμοποιούνται στις κουζίνες για τη μετατροπή μη επεξεργασμένων ή ελάχιστα επεξεργασμένων τροφίμων σε μαγειρικά παρασκευάσματα) και «επεξεργασμένα τρόφιμα» (κονσέρβες λαχανικών με προσθήκη αλατιού, αποξηραμένα φρούτα με επικάλυψη ζάχαρης, προϊόντα κρέατος που διατηρούνται μόνο με αλάτι, τυριά, φρεσκοφτιαγμένα μη συσκευασμένα ψωμιά και άλλα προϊόντα που παρασκευάζονται με την προσθήκη αλατιού, ζάχαρης ή άλλων ουσιών της «επεξεργασμένης μαγειρικής ομάδα συστατικών») (Fiolet et al, 2018).

Οι συμμετέχοντες στην έρευνα των Fiolet et al, 2018 δήλωσαν μόνοι τους συμβάντα υγείας μέσω του ετήσιου ερωτηματολογίου κατάστασης υγείας, μέσω ενός ειδικού ερωτηματολογίου ελέγχου για συμβάντα υγείας (κάθε τρεις μήνες) ή ανά πάσα στιγμή μέσω μιας συγκεκριμένης διεπαφής στον ιστότοπο της μελέτης. Για κάθε περιστατικό καρκίνου που δηλώθηκε, ένας γιατρός από την ομάδα της μελέτης επικοινωνήσε με τους συμμετέχοντες και τους ζήτησε να παράσχουν τυχόν σχετικούς ιατρικούς φακέλους. Εάν ήταν απαραίτητο, οι γιατροί της μελέτης επικοινωνήσαν με τον ιατρό του ασθενούς ή/και τα νοσοκομεία για να συλλέξουν πρόσθετες πληροφορίες. Στη συνέχεια, μια επιτροπή ειδικών γιατρών εξέτασε όλα τα ιατρικά δεδομένα. Επομένως, ολοκληρώθηκαν τα δηλωθέντα συμβάντα υγείας με τις πληροφορίες από αυτές τις βάσεις δεδομένων, περιορίζοντας έτσι οποιαδήποτε πιθανή προκατάληψη λόγω των συμμετεχόντων με καρκίνο που ενδέχεται να μην αναφέρουν την ασθένειά τους στους ερευνητές της μελέτης. Τέλος, στην έρευνα των Fiolet et al, 2018 χρησιμοποιήθηκε μια πρόσθετη σύνδεση για να εντοπιστούν θάνατοι και πιθανώς χαμένες περιπτώσεις καρκίνου για

αποθανόντες συμμετέχοντες. Ταξινομήθηκαν οι περιπτώσεις καρκίνου χρησιμοποιώντας τη διεθνή ταξινόμηση ασθενειών (Fiolet et al, 2018).

Ακόμη, κατά την διάρκεια της έρευνας των Fiolet et al, 2018, χρησιμοποιήθηκαν τα ιατρικά αρχεία για περισσότερο από το 90% των περιπτώσεων καρκίνου. Λόγω της υψηλής εγκυρότητας των αυτοαναφορών (το 95% των αυτοαναφερθέντων καρκίνων για τους οποίους λήφθηκε ιατρικό αρχείο επιβεβαιώθηκε από τους γιατρούς), συμπεριλαμβάνοντας ως περιπτώσεις όλων των συμμετεχόντων που ανέφεραν περιστατικά καρκίνου από μόνοι τους, εκτός εάν προσδιορίστηκαν ως συμμετέχοντες χωρίς περιστατικά από παθολογική έκθεση, οπότε ταξινομήθηκαν ως μη περιστατικά (Fiolet et al, 2018).

### **5.3 Στατιστική ανάλυση για την κατανάλωση εξαιρετικά επεξεργασμένων τροφίμων**

Στην έρευνα των Fiolet et al, 2018, έως την 1η Ιανουαρίου 2017, συμπεριλήφθηκαν 104.980 συμμετέχοντες χωρίς καρκίνο κατά την έναρξη, οι οποίοι παρείχαν τουλάχιστον δύο έγκυρα 24ωρα διατροφικά αρχεία κατά τη διάρκεια των δύο πρώτων ετών παρακολούθησης. Ακόμη, προσδιορίστηκε η αναλογία υπερεπεξεργασμένων τροφίμων στη διατροφή υπολογίζοντας μια αναλογία βάρους και όχι μια αναλογία ενέργειας για να ληφθούν υπόψη επεξεργασμένα τρόφιμα που δεν παρέχουν καθόλου ενέργεια (ιδίως τεχνητά ζαχαρούχα ποτά) και μη θρεπτικούς παράγοντες που σχετίζονται με την επεξεργασία τροφίμων (για παράδειγμα, νεοσχηματισμένες προσμείξεις, πρόσθετα τροφίμων και αλλαγές στη δομή των ωμών τροφίμων). Σε αυτά τα μοντέλα, οι καρκίνοι σε άλλες τοποθεσίες εκτός από αυτήν που μελετήθηκε λογοκρίθηκαν κατά την ημερομηνία διάγνωσης (δηλαδή, θεωρήθηκε ότι δεν ήταν κρούσματα για τον καρκίνο που τους ενδιαφέρει) (Fiolet et al, 2018).

Οι αναλύσεις για τον καρκίνο του μαστού προσαρμόστηκαν επιπλέον ανάλογα με την κατάσταση της εμμηνόπαυσης. Για αυτές, οι γυναίκες επέλεξαν το «μοντέλο προεμμηνόπαυσης» μέχρι την ηλικία στην εμμηνόπαυση ή το «μοντέλο μετά την εμμηνόπαυση» από την ηλικία στην εμμηνόπαυση. Προσδιορίστηκαν ερωτηματολόγια που συμπληρώθηκαν κατά την παρακολούθηση. Τα μοντέλα προσαρμόστηκαν για την ηλικία (χρονική κλίμακα), το φύλο, τον δείκτη μάζας σώματος, το ύψος, τη φυσική δραστηριότητα, την κατάσταση καπνίσματος (ποτέ ή πρώην καπνιστές, νυν καπνιστές),



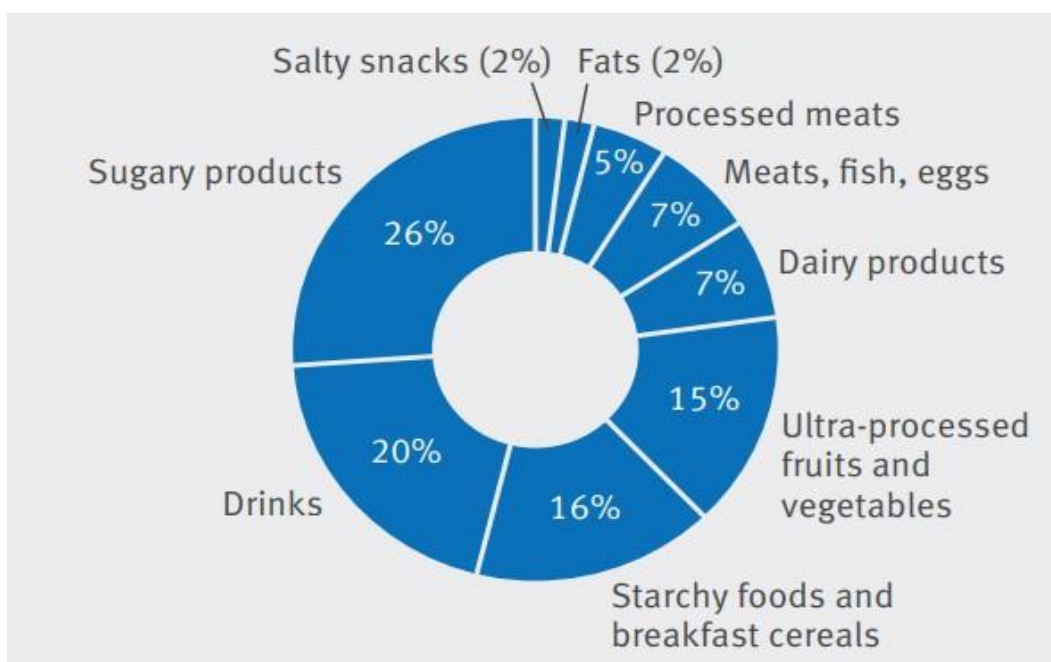
τον αριθμό διατροφικών αρχείων 24 ωρών, την πρόσληψη αλκοόλ, την ενεργειακή πρόσληψη, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου (ναι/όχι) και το μορφωτικό επίπεδο (λιγότερο από το πτυχίο γυμνασίου, λιγότερο από δύο χρόνια μετά το πτυχίο γυμνασίου, δύο ή περισσότερα χρόνια μετά το απολυτήριο γυμνασίου). Για αναλύσεις καρκίνου του μαστού, έγιναν πρόσθετες προσαρμογές για τον αριθμό των βιολογικών παιδιών, την κατάσταση της εμμηνόπαυσης κατά την έναρξη, την ορμονική θεραπεία για την εμμηνόπαυση κατά την έναρξη (για τις μετεμμηνόπαυσιακές αναλύσεις) και τη χρήση από το στόμα αντισύλληψης στην αρχή (για την προεμμηνόπαυση) (Fiolet et al, 2018).

Για να ελεγχθεί η πιθανή επιρροή της διατροφικής ποιότητας της δίαιτας στη σχέση μεταξύ της πρόσληψης εξαιρετικά επεξεργασμένων τροφίμων και του κινδύνου καρκίνου, το μοντέλο προσαρμόστηκε επιπλέον για τις προσλήψεις λιπιδίων, νατρίου και υδατανθράκων, για μια δυτική δίαιτα πρότυπο που προέρχεται από την ανάλυση του κύριου συστατικού, ή για όλους αυτούς τους διατροφικούς παράγοντες μαζί. Επιπλέον, έγιναν αναλύσεις διαμεσολάβησης σύμφωνα με τη μέθοδο που προτείνεται από τους Lange et al, 2012 για να αξιολογηθεί η άμεση και έμμεση επίδραση της σχέσης μεταξύ της έκθεσης και του αποτελέσματος μέσω των ακόλουθων διατροφικών μεσολαβητών: προσλήψεις νατρίου, ολικά λιπίδια, κορεσμένα, μονοακόρεστα και πολυακόρεστα λιπαρά οξέα, υδατάνθρακες και ένα διατροφικό πρότυπο δυτικού τύπου (Lange et al, 2012).

#### 5.4 Αποτελέσματα για την κατανάλωση εξαιρετικά επεξεργασμένων τροφίμων

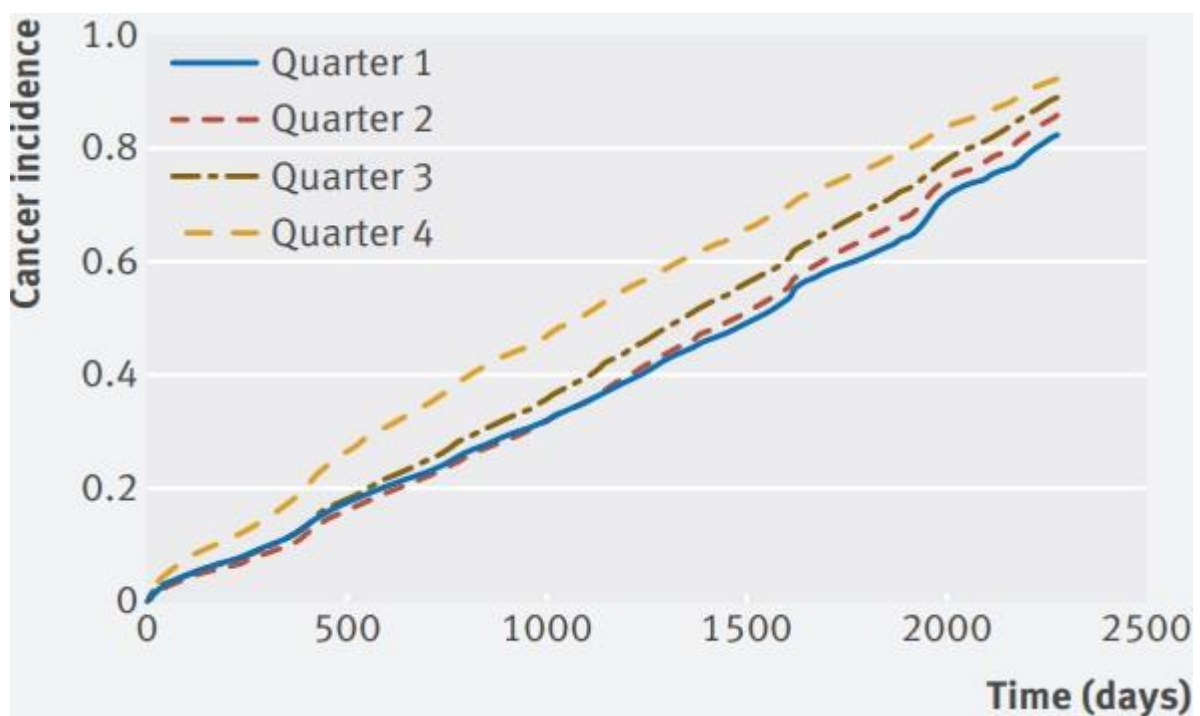
Στην έρευνα των Fiolet et al, 2018, συνολικά 104.980 συμμετέχοντες (22.821 (21,7%) άνδρες και 82.159 (78,3%) γυναίκες) συμπεριλήφθηκαν. Η μέση ηλικία των συμμετεχόντων ήταν 43 έτη. Μετά την έναρξη της μελέτης στα τέλη Μαΐου 2009, τα μισά αρχεία συμπληρώθηκαν μεταξύ Ιουνίου και Νοεμβρίου και τα άλλα μισά μεταξύ Δεκεμβρίου και Μαΐου. (Fiolet et al, 2018).

Οι συμμετέχοντες σχετικά με την πρόσληψη υπερεπεξεργασμένης τροφής έτειναν να είναι νεότεροι, καπνιστές και λιγότερο μορφωμένοι, με λιγότερο οικογενειακό ιστορικό καρκίνου και χαμηλότερο επίπεδο φυσικής δραστηριότητας. Επιπλέον, είχαν υψηλότερη πρόσληψη ενέργειας, λιπιδίων, υδατανθράκων και νατρίου, μαζί με χαμηλότερη πρόσληψη αλκοόλ. Αν και υπήρχε υψηλότερο ποσοστό γυναικών σε σχέση με τους άνδρες, η συμβολή των υπερεπεξεργασμένων τροφίμων στη συνολική δίαιτα ήταν πολύ παρόμοια μεταξύ ανδρών και γυναικών (18,74% για τους άνδρες και 18,71% για τις γυναίκες). Οι κύριες ομάδες τροφίμων που συνέβαλαν στην πρόσληψη υπερεπεξεργασμένων τροφίμων ήταν τα ζαχαρούχα προϊόντα (26%) και τα ποτά (20%), ακολουθούμενα από τα αμυλούχα τρόφιμα και δημητριακά πρωινού (16%) και εξαιρετικά επεξεργασμένα φρούτα και λαχανικά (15%) (Εικόνα 14).



**Εικόνα 14** Σχετική συμβολή κάθε ομάδας τροφίμων σε κατανάλωση υπερεπεξεργασμένων τροφίμων στη διατροφή (Fiolet et al, 2018).

Κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης (πέντε χρόνια), διαγνώστηκαν και επικυρώθηκαν 2228 πρώτα περιστατικά καρκίνου, μεταξύ των οποίων 739 καρκίνοι του μαστού, 281 καρκίνοι του προστάτη και 153 καρκίνοι του παχέος εντέρου. Η **Εικόνα 15** δείχνει συσχετίσεις μεταξύ της αναλογίας των εξαιρετικά επεξεργασμένων τροφίμων στη διατροφή και των κινδύνων γενικού καρκίνου του μαστού, του προστάτη και του παχέος εντέρου με τις αντίστοιχες σωρευτικές καμπύλες πρόσπτωσης. Στο μοντέλο 1, η πρόσληψη υπερεπεξεργασμένης τροφής συσχετίστηκε με αυξημένους κινδύνους για συνολικό καρκίνο και καρκίνου του μαστού. Η τελευταία συσχέτιση παρατηρήθηκε ειδικότερα για τον μετεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού αλλά όχι για τον προεμμηνοπαυσιακό καρκίνο του μαστού. Η συσχέτιση με τον συνολικό κίνδυνο καρκίνου ήταν στατιστικά σημαντική σε όλα τα στρώματα του πληθυσμού που ερευνήθηκε, μετά από προσαρμογή για τις συμμεταβλητές του μοντέλου 1: στους άνδρες, σε γυναίκες, σε νεότερους ενήλικες, σε ενήλικες μεγαλύτερης ηλικίας, σε καπνιστές, σε μη καπνιστές, σε συμμετέχοντες με χαμηλά έως μέτρια επίπεδα φυσικής δραστηριότητας και σε όσους έχουν υψηλό επίπεδο σωματικής δραστηριότητας (Fiolet et al, 2018).



**Εικόνα 15** Σωρευτική συχνότητα εμφάνισης καρκίνου (συνολικός κίνδυνος καρκίνου) σύμφωνα με τα τέταρτα της αναλογίας υπερεπεξεργασμένων τροφίμων στη διατροφή (Fiolet et al, 2018).

Στην έρευνα των Fiolet et al, 2018, μια αύξηση 10% στο ποσοστό των υπερεπεξεργασμένων τροφίμων στη δίαιτα συσχετίστηκε με σημαντικές αυξήσεις κατά

12% στον συνολικό κίνδυνο καρκίνου και 11% στον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Μερικές μελέτες έχουν υποδείξει προηγουμένως ότι τα εξαιρετικά επεξεργασμένα τρόφιμα συμβάλλουν στην αύξηση του κινδύνου καρδιομεταβολικών διαταραχών—όπως η παχυσαρκία, υπέρταση και δυσλιπιδαιμία, αλλά καμία προηγούμενη προοπτική επιδημιολογική μελέτη δεν έχει αξιολογήσει τη συσχέτιση μεταξύ επεξεργασίας τροφίμων και κινδύνου καρκίνου (Fiolet et al, 2018).

Τα «μεταμορφωμένα» τρόφιμα περιελάμβαναν γλυκά αρτοσκευάσματα, μπισκότα, γαλακτοκομικά επιδόρπια, παγωτό, πουρέ φρούτων και φρούτα σε σιρόπι, χυμούς φρούτων και λαχανικών, σούπες και ζωμούς, σάντουιτς, πίτσες και παστά αρτοσκευάσματα, καθώς και ανάμεικτα πιάτα που αποτελούνται από αυγά, κρέας, ψάρια, λαχανικά ή/και αμυλούχα τρόφιμα (δημητριακά, όσπρια ή πατάτες). Περισσότερα από τα μισά από τα «μεταμορφωμένα» τρόφιμα που καταναλώνονταν έξω από τις εγκαταστάσεις εστίασης από ενήλικες ηλικίας 18-79 ετών παρασκευάζονταν βιομηχανικά, περίπου το ένα τρίτο ήταν σπιτικά και τα υπόλοιπα χειροποίητα (για παράδειγμα, από catering) (Fiolet et al, 2018).

### **5.5 Ανάλυση και ερμηνεία μελετών σχετικά με την ανάπτυξη καρκίνου κατά την κατανάλωση επεξεργασμένων τροφίμων**

Θα μπορούσαν να διατυπωθούν αρκετές υποθέσεις για να εξηγηθούν τα ευρήματα της έρευνας των Fiolet et al, 2018. Το πρώτο σχετίζεται με τη γενικά φτωχότερη διατροφική ποιότητα των διατροφών πλούσιων σε εξαιρετικά επεξεργασμένα τρόφιμα. Οι δίαιτες που περιλαμβάνουν υψηλότερο ποσοστό επεξεργασμένων τροφίμων έτειναν να είναι πιο πλούσιες σε ενέργεια, νάτριο, λίπος και ζάχαρη και φτωχότερες σε φυτικές ίνες και διάφορα μικροθρεπτικά συστατικά σε διάφορες μελέτες που πραγματοποιήθηκαν σε διάφορες χώρες (Fiolet et al, 2018).

Τα εξαιρετικά επεξεργασμένα τρόφιμα έχουν επίσης συσχετιστεί με υψηλότερη γλυκαιμική απόκριση και χαμηλότερο αποτέλεσμα κορεσμού. Αν και δεν είναι ο μοναδικός καθοριστικός παράγοντας, η υπερβολική πρόσληψη ενέργειας, λίπους και ζάχαρης συμβάλλει στην αύξηση βάρους και τον κίνδυνο παχυσαρκίας, με την παχυσαρκία να αναγνωρίζεται ως κύριος παράγοντας κινδύνου για το στήθος, το στομάχι μετά την εμμηνόπαυση, καρκίνοι του ήπατος, του παχέος εντέρου, του οισοφάγου, του παγκρέατος, των νεφρών, της χοληδόχου κύστης, του ενδομητρίου, των ωοθηκών, του

ήπατος και (προχωρημένοι) καρκίνοι του προστάτη και αιματολογικές κακοήθειες. Για παράδειγμα, το σωματικό λίπος σε μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες εκτιμάται ότι συμβάλλει στο 17% της επιβάρυνσης του καρκίνου του μαστού επιβάρυνση (Fardet, 2016).

Επιπλέον, τα εξαιρετικά επεξεργασμένα τρόφιμα, όπως οι αφυδατωμένες σούπες, τα επεξεργασμένα κρέατα, τα μπισκότα και οι σάλτσες, έχουν υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι. Οι τροφές που διατηρούνται με αλάτι συνδέονται με αυξημένο κίνδυνο γαστρικού καρκίνου. Αντίθετα, η πρόσληψη διαιτητικών ινών μειώνει τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου, με πειστικά στοιχεία και μπορεί επίσης να μειώσει τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού (Fardet, 2016).

Ωστόσο, οι συσχετίσεις μεταξύ της πρόσληψης υπερεπεξεργασμένης τροφής και του κινδύνου καρκίνου που παρατηρήθηκαν στη μελέτη των Fiolet et al, 2018 ήταν στατιστικά σημαντικές παρά την προσαρμογή για τον δείκτη μάζας σώματος και παρέμειναν σημαντικές μετά από περαιτέρω προσαρμογή για ένα διατροφικό πρότυπο δυτικού τύπου και την ενέργεια, το λίπος, τη ζάχαρη, και την περιεκτικότητα της διατροφής σε αλάτι. Οι αναλύσεις διαμεσολάβησης δεν υποστήριξαν μια ισχυρή επίδραση του συστατικού της «διατροφικής ποιότητας» σε αυτήν τη συσχέτιση, υποδηλώνοντας ότι άλλες βιοδραστικές ενώσεις που περιέχονται σε εξαιρετικά επεξεργασμένα τρόφιμα μπορεί να συμβάλλουν στην εξήγηση των παρατηρούμενων συσχετισμών (Fiolet et al, 2018).

Μια δεύτερη υπόθεση αφορά το ευρύ φάσμα των προσθέτων που περιέχονται σε υπερεπεξεργασμένα τρόφιμα. Παρόλο που τα μέγιστα επιτρεπόμενα επίπεδα προστατεύουν κανονικά τους καταναλωτές από τις δυσμενείς επιπτώσεις κάθε μεμονωμένης ουσίας σε ένα δεδομένο προϊόν διατροφής, η επίδραση στην υγεία της σωρευτικής πρόσληψης σε όλα τα τρόφιμα που καταναλώνονται και τα πιθανά αποτελέσματα κοκτέιλ/αλληλεπίδρασης παραμένουν σε μεγάλο βαθμό άγνωστα. Περισσότερα από 250 διαφορετικά πρόσθετα επιτρέπονται για προσθήκη σε προϊόντα διατροφής στην Ευρώπη και τις ΗΠΑ. Για ορισμένα από αυτά, πειραματικές μελέτες σε ζωικά ή κυτταρικά μοντέλα έχουν προτείνει καρκινογόνες ιδιότητες που αξίζουν περαιτέρω έρευνα στον άνθρωπο. Ένα παράδειγμα είναι το διοξείδιο του τιτανίου (TiO<sub>2</sub>), ένα κοινό πρόσθετο τροφίμων που περιέχει σωματίδια νανοκλίμακας και που χρησιμοποιείται ως λευκαντικός παράγοντας ή σε συσκευασίες σε επαφή με τρόφιμα ή

ποτά για να παρέχει καλύτερη υφή και αντιμικροβιακές ιδιότητες. Πειραματικές μελέτες, που πραγματοποιήθηκαν κυρίως σε μοντέλα τρωκτικών, υποδεικνύουν ότι αυτό το πρόσθετο θα μπορούσε να ξεκινήσει ή να προάγει την ανάπτυξη προνεοπλασματικών βλαβών στο κόλον, καθώς και χρόνιας φλεγμονής του εντέρου. Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας και ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο αξιολόγησαν το TiO<sub>2</sub> ως «πιθανώς καρκινογόνο για τον άνθρωπο». Αν και προηγούμενα πειραματικά σε μελέτες σε ζώα επιβεβαίωσαν την ασφάλεια της ασπαρτάμης, η σχέση της με τα αποτελέσματα της ανθρώπινης υγείας έχει αμφισβητηθεί, ιδίως όσον αφορά την πιθανή μακροπρόθεσμη καρκινογένεση. Μια άλλη ανησυχία είναι ο σχηματισμός καρκινογόνων νιτροζαμινών σε κρέατα που περιέχουν νιτρώδες νάτριο όταν το κρέας είναι απανθρακωμένο ή υπερβολικό (Fardet, 2016).

Τρίτον, η επεξεργασία τροφίμων και ιδιαίτερα οι θερμικές επεξεργασίες παράγουν νεοσχηματισμένες προσμίξεις (για παράδειγμα, ακρυλαμίδιο) σε εξαιρετικά επεξεργασμένα προϊόντα όπως τηγανητές πατάτες, μπισκότα, ψωμί ή καφέ. Μια πρόσφατη μετα-ανάλυση βρήκε μια μέτρια σχέση μεταξύ του διατροφικού ακρυλαμιδίου και του κινδύνου καρκίνου τόσο του νεφρού όσο και του ενδομητρίου σε μη καπνιστές. Επιπλέον, ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός για την Ασφάλεια των Τροφίμων έκρινε ότι τα στοιχεία από μελέτες σε ζώα ήταν επαρκή για την ταξινόμηση του ακρυλαμιδίου ως γονοτοξικό (Fiolet et al, 2018).

Τέλος, η δισφαινόλη Α είναι ένας άλλος μολυσματικός παράγοντας που υπάρχει υποψία ότι μεταναστεύει από πλαστικές συσκευασίες εξαιρετικά επεξεργασμένων τροφίμων. Οι ιδιότητες του ενδοκρινικού διαταράκτη οδήγησαν τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Χημικών Προϊόντων να το κρίνει ως «ουσία που προκαλεί πολύ μεγάλη ανησυχία», ενώ προτείνεται για τη συμμετοχή στην ανάπτυξη πολλών μη μεταδοτικών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένου του καρκίνου που συνδέεται με ενδοκρινικούς διαταράκτες (Fiolet et al, 2018).

## **Συμπεράσματα**

Η επιδημιολογική βιβλιογραφία είναι κορεσμένη με μελέτες για τα διατροφικά πρότυπα και τον καρκίνο, και νέα διατροφικά πρότυπα αναπτύσσονται γρήγορα. Ωστόσο, παραμένουν μεγάλα ερωτήματα σχετικά με το εάν είναι δυνατόν να προτείνεται ένα συνολικό «υγιεινό» διατροφικό πρότυπο για την πρόληψη του καρκίνου ή εάν πρέπει να συσταθούν διαφορετικές δίαιτες για την πρόληψη διαφορετικών τύπων καρκίνου. Μια πρόκληση για τη μελέτη των βιολογικών μηχανισμών που υποστηρίζουν τα αποτελέσματα αυτών των διατροφικών συνδυασμών σε ζωικά μοντέλα έγκειται στη μοντελοποίηση διατροφικών προτύπων χρησιμοποιώντας μια δίαιτα που είναι κατάλληλη και αντιπροσωπευτική της τυπικής ανθρώπινης διατροφής. Αντίθετα, ορισμένα διατροφικά πρότυπα, όπως η κετογονική δίαιτα ή ο χειρισμός της σύνθεσης των μακροθρεπτικών συστατικών, έχουν μελετηθεί εκτενέστερα σε ζωικά μοντέλα από ό,τι σε ανθρώπους σε σχέση με την πρόληψη του καρκίνου και απαιτούνται πλέον μεγαλύτερες μελέτες παρατήρησης σε ανθρώπους για την ενημέρωση των διατροφικών οδηγιών. Το ερώτημα εάν πρέπει να προσαρμοστούν διατροφικές συστάσεις σε υποομάδες του πληθυσμού με βάση παράγοντες ευαισθησίας (για παράδειγμα, οικογενειακό ιστορικό, φύλο, ηλικία, άλλοι παράγοντες τρόπου ζωής ή συννοσηρότητες, υπογραφές μεταβολισμού ή προφίλ με βάση τη μικροβιακή χλωρίδα) παραμένει αναπάντητο.

Η πλειονότητα της έρευνας για τους υδατάνθρακες και τον κίνδυνο καρκίνου που εξετάζεται εδώ προήλθε σε μεγάλο βαθμό από σχεδιασμούς περιπτώσεων ελέγχου, γεγονός που καθιστά αδύνατη την εξαγωγή οριστικών συμπερασμάτων σχετικά με την αιτιότητα. Επιπλέον, το εύρος και η ισχύς των αποδεικτικών στοιχείων ήταν πιο πειστικά για συσχετίσεις μεταξύ της κατανάλωσης φυτικών ινών και σύνθετων υδατανθράκων με τον κίνδυνο καρκίνου του παχέος εντέρου, αν και παρόμοια συσχέτιση προτείνεται σε άλλους τύπους καρκίνου. Σε συμφωνία με τα ευρήματα αυτής της ανασκόπησης, το Παγκόσμιο Ταμείο Έρευνας για τον Καρκίνο/Αμερικανικό Ινστιτούτο Έρευνας για τον Καρκίνο (WCRF/AICR) αναγνωρίζει τώρα τις διαιτητικές ίνες ως πιθανό προστατευτικό παράγοντα έναντι της καρκινογένεσης του παχέος εντέρου. Τα δεδομένα για τους απλούς υδατάνθρακες, συνολικά, ήταν μικτά για όλους τους τύπους καρκίνου που εξετάστηκαν. Τα δεδομένα για την κατανάλωση υδατανθράκων για τα αποτελέσματα επιβίωσης σε πληθυσμούς με καρκίνο είναι περιορισμένα.

Υπάρχει επείγουσα ανάγκη για πρόσθετες προοπτικές μελέτες, ιδιαίτερα για τύπους καρκίνου εκτός από το καρκίνο του παχέος εντέρου και για την τριτογενή πρόληψη του καρκίνου. Υπήρξε σημαντική ετερογένεια μεταξύ των μελετών που εξετάστηκαν και επομένως απαιτείται η υιοθέτηση συνεπών μεθοδολογιών για τη μελέτη των συσχετίσεων μεταξύ της πρόσληψης υδατανθράκων και του κινδύνου καρκίνου. Κάτι τέτοιο θα οδηγήσει σε πιο συνεπή αποτελέσματα που μπορούν να χρησιμοποιηθούν και που θα ενημερώνουν τελικά τη δημόσια υγεία και τις κλινικές συστάσεις. Συγκεκριμένα, η συνεπής εξέταση διαφόρων υποτύπων υδατανθράκων θα πρέπει να εξεταστεί σε μελλοντική έρευνα. Πολλές μελέτες θεώρησαν τους υδατάνθρακες είτε ως γενικό προγνωστικό παράγοντα είτε σε στρωματοποιημένες ταξινομήσεις (δηλαδή, δημητριακά ολικής αλέσεως, φυτικές ίνες ή σύνθετους υδατάνθρακες), αν και μερικές φορές συγχέονται από ακατάλληλες ομάδες (π.χ. λευκό ψωμί). Επιπλέον, πρέπει να σημειωθεί ότι η παχυσαρκία είναι ένας αποδεκτός αιτιολογικός παράγοντας που εμπλέκεται σε αρκετούς από τους τύπους καρκίνου που εξετάζονται. Ως εκ τούτου, είναι επιτακτική ανάγκη να ληφθεί υπόψη ότι άλλες μεταβλητές του τρόπου ζωής και της διατροφής είναι δικαιολογημένα σημαντικές κατά την ερμηνεία των αποτελεσμάτων και την εξαγωγή συμπερασμάτων.

Οι κλινικές συστάσεις που βασίζονται σε αυτήν την ανασκόπηση πρέπει να μετριαστούν. Τα δεδομένα δεν υποστηρίζουν κανένα συμπέρασμα σχετικά με τη σκοπιμότητα ή την αποτελεσματικότητα ακραίων διατροφικών πρωτοκόλλων που περιορίζουν τους υδατάνθρακες, όπως η κετογονική διαίτα, παρά το γεγονός ότι πολλά πειραματικά μοντέλα ποντικών έχουν επισημάνει τα οφέλη της όταν εφαρμόζονται ταυτόχρονα με φαρμακολογικές θεραπείες. Αρκετές πρόσφατες ανασκοπήσεις σχετικά με το θέμα της κετογονικής διαίτας και του καρκίνου έχουν δημοσιευθεί, και ως εκ τούτου, δεν ελήφθησαν υπόψη.

Το σύνολο των στοιχείων που σχετίζονται με τους υδατάνθρακες και τον κίνδυνο καρκίνου είναι ισχυρότερο για τη σχέση μεταξύ φυτικών ινών και καρκίνου του παχέος εντέρου, όπου η αυξημένη κατανάλωση σχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο ανάπτυξης ασθένειας και θνησιμότητας μετά τη διάγνωση. Τα αποτελέσματα των μελετών που εξετάζουν σύνθετους υδατάνθρακες και τον κίνδυνο εμφάνισης διαφορετικών τύπων καρκίνου εκτός του καρκίνου του παχέος εντέρου υποδηλώνουν γενικά μια προστατευτική συσχέτιση,



ενώ τα αποτελέσματα των μελετών που εξετάζουν απλούς υδατάνθρακες και τον κίνδυνο καρκίνου είναι μικτά. Απαιτούνται επείγοντως μελλοντικές μελέτες που περιλαμβάνουν ομοιογενείς πληθυσμούς μελέτης και συνέπεια στο σχεδιασμό της μελέτης και στις μεθόδους μοντελοποίησης της πρόσληψης υδατανθράκων. Τέλος, δεδομένου του ταχέως αυξανόμενου πληθυσμού ενηλίκων που ζουν με ιστορικό καρκίνου παγκοσμίως, θα πρέπει να διεξαχθεί περισσότερη έρευνα για να καθοριστεί πώς η διαφορετική ποσότητα και τύπος υδατανθράκων μπορεί να επηρεάσει τα αποτελέσματα μετά τη διάγνωση του καρκίνου, συμπεριλαμβανομένης της υποτροπής, της επιβίωσης, του δεύτερου πρωτοπαθούς καρκίνου και της υγείας- σχετική ποιότητα ζωής.

Τα τρέχοντα επιστημονικά στοιχεία επισημαίνουν τα τρόφιμα και συγκεκριμένα θρεπτικά συστατικά ως κρίσιμους παράγοντες για την ανάπτυξη όγκου του μαστού. Πιο συγκεκριμένα, τα διατροφικά συστατικά μπορούν να συμμετέχουν ενεργά στην καταστολή ή/και την εξέλιξη του καρκίνου εισάγοντας τροποποιήσεις στα επιγενετικά τοπία του καρκίνου. Τα τρόφιμα όχι μόνο μπορούν να στοχεύσουν ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια και να τροποποιήσουν τα επίπεδα μεθυλίωσης τους, αλλά μπορούν επίσης να επηρεάσουν τις χημικές τροποποιήσεις ιστόνης, τις μη κωδικοποιητικές οδούς RNA και τον μεταβολισμό της μικροχλωρίδας. Ο καρκίνος του μαστού αντιμετωπίζεται επί του παρόντος με χειρουργική επέμβαση, ακτινοθεραπεία, χημειοθεραπεία ή/και θεραπείες που στοχεύουν τον υποδοχέα οιστρογόνου (ER) και τον υποδοχέα 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2). Ωστόσο, η μελέτη της συσχέτισης μεταξύ διατροφής και υγείας του μαστού ανοίγει μια ενδιαφέρουσα εναλλακτική για τη μελλοντική πρόληψη και θεραπεία του καρκίνου του μαστού.

Η μελέτη των Fiolet et al, 2018 ήταν η πρώτη που διερεύνησε και ανέδειξε μια αύξηση του κινδύνου γενικού και πιο συγκεκριμένα καρκίνου του μαστού που σχετίζεται με την υπερβολικά επεξεργασμένη πρόσληψη τροφής. Αυτά τα αποτελέσματα θα πρέπει να επιβεβαιωθούν από άλλες μεγάλης κλίμακας, πληθυσμιακές μελέτες παρατήρησης σε διαφορετικούς πληθυσμούς και περιβάλλοντα. Απαιτούνται επίσης περαιτέρω μελέτες για την καλύτερη κατανόηση της σχετικής επίδρασης της θρεπτικής σύνθεσης, των προσθέτων τροφίμων, των υλικών επαφής και των νεοσχηματισμένων ρύπων σε αυτή τη σχέση. Η ραγδαία αυξανόμενη κατανάλωση υπερεπεξεργασμένων τροφίμων μπορεί να οδηγήσει σε αυξανόμενη επιβάρυνση από καρκίνο και άλλες μη μεταδοτικές ασθένειες.

Έτσι, οι πολιτικές ενέργειες που στοχεύουν στην αναμόρφωση του προϊόντος, τη φορολογία και τους περιορισμούς μάρκετινγκ για εξαιρετικά επεξεργασμένα προϊόντα και την προώθηση φρέσκων ή ελάχιστα επεξεργασμένων τροφίμων μπορεί να συμβάλουν στην πρωτογενή πρόληψη του καρκίνου. Αρκετές χώρες έχουν ήδη εισαγάγει αυτήν την πτυχή στις επίσημες διατροφικές συστάσεις τους στο όνομα την αρχή της προφύλαξης.

Το φαγητό δεν είναι και δεν μπορεί να θεωρηθεί απλό και παθητικό καύσιμο των μηχανημάτων ανθρώπινης υγείας, αλλά αντίθετα, είναι ενεργός συμμετέχων. Επίσης, οι συμβιωτικές μικροβιακές κοινότητες που φιλοξενεί κάθε άτομο μπορούν να συμβάλουν στον ανθρώπινο μεταβολισμό και στην ανάπτυξη ασθενειών.

## Αναφορές

- Albuquerque, R., Baltar, V. and Marchioni, D., 2013. Breast cancer and dietary patterns: a systematic review. *Nutrition Reviews*, 72(1), pp.1-17.
- Alizadeh, S. and Esmailzadeh, A., 2017. Meta-Analysis on Dietary Patterns and Pancreatic Cancer Risk: Methodological Limitations. *Nutrients*, 9(7), p.721.
- Bakalarski, C. and Kirkpatrick, D., 2016. A Biologist's Field Guide to Multiplexed Quantitative Proteomics. *Molecular & Cellular Proteomics*, 15(5), pp.1489-1497.
- Bouvard V, Loomis D, Guyton KZ, et al, 2015. International Agency for Research on Cancer Monograph Working Group. Carcinogenicity of consumption of red and processed meat. *Lancet Oncol*, 16(1), pp. 1599-600.
- Cho, Y., Lee, J., Oh, J., Chang, H., Sohn, D., Shin, A. and Kim, J., 2018. Inflammatory Dietary Pattern, IL-17F Genetic Variant, and the Risk of Colorectal Cancer. *Nutrients*, 10(6), p.724.
- Cohen, C., Fontaine, K., Arend, R., Soleymani, T. and Gower, B., 2018. Favorable Effects of a Ketogenic Diet on Physical Function, Perceived Energy, and Food Cravings in Women with Ovarian or Endometrial Cancer: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrients*, 10(9), p.1187.
- de Martel C, Georges D, Bray F, Ferlay J, Clifford GM. 2020. Global burden of cancer attributable to infections in 2018: a worldwide incidence analysis. *Lancet Glob Health*. 8(2). pp. 180-190.
- Fan, L, Su, H, Gu, X, Chen, Y, Nan, C. 2018. Carbohydrate intake and the risk of prostate cancer. *Clin Chim Acta*. The most recent meta-analysis assessing total carbohydrate intake and risk of prostate cancer. 11(1), pp. 103–114.
- Fang, F., Turcan, S., Rimner, A., Kaufman, A., Giri, D., Morris, L., Shen, R., Seshan, V., Mo, Q., Heguy, A., Baylin, S., Ahuja, N., Viale, A., Massague, J., Norton, L., Vahdat, L., Moynahan, M. and Chan, T., 2011. Breast Cancer Methylomes Establish an Epigenomic Foundation for Metastasis. *Science Translational Medicine*, 3(75).
- Fardet A. 2016. Minimally processed foods are more satiating and less hyperglycemic than ultra-processed foods: a preliminary study with 98 ready-to-eat foods. *Food Funct*,7(1), pp.2338-2346.

- Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, et al. 2020. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon: International Agency for Research on Cancer <<https://gco.iarc.fr/today>> [Accessed 4 March 2022].
- Ferraro, N., Strober, B., Einson, J., Abell, N., Aguet, F., Barbeira, A., Brandt, M., Bucan, M., Castel, S., Davis, J., Greenwald, E., Hess, G., Hilliard, A., Kember, R., Kotis, B., Park, Y., Peloso, G., Ramdas, S., Scott, A., Smail, C., Tsang, E., Zekavat, S., Ziosi, M., Aradhana, Ardlie, K., Assimes, T., Bassik, M., Brown, C., Correa, A., Hall, I., Im, H., Li, X., Natarajan, P., Lappalainen, T., Mohammadi, P., Montgomery, S. and Battle, A., 2020. Transcriptomic signatures across human tissues identify functional rare genetic variation. *Science*, 369(6509), pp 59-100.
- Fiolet, T., Srour, B., Sellem, L., Kesse-Guyot, E., Allès, B., Méjean, C., Deschasaux, M., Fassier, P., Latino-Martel, P., Beslay, M., Hercberg, S., Lavalette, C., Monteiro, C., Julia, C. and Touvier, M., 2018. Consumption of ultra-processed foods and cancer risk: results from NutriNet-Santé prospective cohort. *BMJ*, p.322.
- Guinter, M., Sandler, D., McLain, A., Merchant, A. and Steck, S., 2018. An Estrogen-Related Dietary Pattern and Postmenopausal Breast Cancer Risk in a Cohort of Women with a Family History of Breast Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 27(10), pp.1223-1226.
- Hébert, J., Hurley, T., Steck, S., Miller, D., Tabung, F., Peterson, K., Kushi, L. and Frongillo, E., 2014. Considering the Value of Dietary Assessment Data in Informing Nutrition-Related Health Policy. *Advances in Nutrition*, 5(4), pp.447-455.
- Huang, H., Cao, S., Zhang, Z., Li, L., Chen, F. and Wu, Q., 2020. Multiple omics analysis of the protective effects of SFN on estrogen-dependent breast cancer cells. *Molecular Biology Reports*, 47(5), pp.3331-3346.
- Grasgruber P, Hrazdira E, Sebera M, Kalina T. 2018. Cancer incidence in Europe: an ecological analysis of nutritional and other environmental factors. *Front Oncol.* 8(1), p.51.
- Kawakita D, Amy Lee Y-C, Turati F, et al. 2017. Dietary fiber intake and head and neck cancer risk: a pooled analysis in the international head and neck Cancer epidemiology consortium. *Int J Cancer.*141(1), pp. 1811–1821.

- Lam TK, Cross AJ, Freedman N, Park Y, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Abnet C. 2011. Dietary fiber and grain consumption in relation to head and neck cancer in the NIH-AARP diet and health study. *Cancer Causes Control*. 22(1), pp.1405–1414.
- Lange T, Vansteelandt S, Bekaert M. 2012. A simple unified approach for estimating natural direct and indirect effects. *Am J Epidemiol* 2012,176(1), pp.190-195.
- Lécuyer, L., Dalle, C., Lefevre-Arbogast, S., Micheau, P., Lyan, B., Rossary, A., Demidem, A., Petera, M., Lagree, M., Centeno, D., Galan, P., Hercberg, S., Samieri, C., Assi, N., Ferrari, P., Viallon, V., Deschasaux, M., Partula, V., Srour, B., Latino-Martel, P., Kesse-Guyot, E., Druesne-Pecollo, N., Vasson, M., Durand, S., Pujos-Guillot, E., Manach, C. and Touvier, M., 2020. Diet-Related Metabolomic Signature of Long-Term Breast Cancer Risk Using Penalized Regression: An Exploratory Study in the SU.VI.MAX Cohort. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*, 29(2), pp.396-405.
- Lorenzo, P., Izquierdo, A., Diaz-Lagares, A., Carreira, M., Macias-Gonzalez, M., Sandoval, J., Cueva, J., Lopez-Lopez, R., Casanueva, F. and Crujeiras, A., 2020. ZNF577 Methylation Levels in Leukocytes From Women With Breast Cancer Is Modulated by Adiposity, Menopausal State, and the Mediterranean Diet. *Frontiers in Endocrinology*, p.11.
- Makarem N, Bandera EV, Lin Y, Jacques PF, Hayes RB, Parekh N. 2017. Carbohydrate nutrition and risk of adiposity-related cancers: results from the Framingham offspring cohort. *Br J Nutr*.117(1), pp. 1603–1614.
- Mekary, R., 2015. A higher overall diet quality is inversely associated with the risk of chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in men and women. *Evidence Based Medicine*, 21(1), pp.36-36.
- Mulholland, H, Murray L, Cardwell, C, Cantwell, M. 2013. Dietary glycaemic index, glycaemic load and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Br J Cancer*. 99(1), pp. 1170–1175.
- O’Keefe SJD. 2016. Diet, microorganisms and their metabolites, and colon cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 13(12), pp. 691–706.

- Park, S, Wilkens, L, Kolonel, L, Henderson, B, Le Marchand L. 2016. Inverse associations of dietary fiber and menopausal hormone therapy with colorectal cancer risk in the multiethnic cohort study. *Int J Cancer*. 139(1), pp.1241–1250.
- Potter, J., Brown, L., Williams, R., Byles, J. and Collins, C., 2016. Diet Quality and Cancer Outcomes in Adults: A Systematic Review of Epidemiological Studies. *International Journal of Molecular Sciences*, 17(7), p.1052.
- Regal, P., Fente, C., Cepeda, A. and Silva, E., 2021. Food and omics: unraveling the role of food in breast cancer development. *Current Opinion in Food Science*, 39, pp.197-207.
- Roehrer, S., Stork, V., Ludwig, C., Minceva, M. and Behr, J., 2019. Analyzing bioactive effects of the minor hop compound xanthohumol C on human breast cancer cells using quantitative proteomics. *PLOS ONE*, 14(3), p. 213-269.
- Schwingshackl, L., Bogensberger, B. and Hoffmann, G., 2018. Diet Quality as Assessed by the Healthy Eating Index, Alternate Healthy Eating Index, Dietary Approaches to Stop Hypertension Score, and Health Outcomes: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis of Cohort Studies. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 118(1), pp.74-100.
- Sheng T, Shen-lin R, Shao H, Ma TH. 2015. No association between fiber intake and prostate cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *World J Surg Oncol*. 13(1), p.264.
- Steck, S. and Murphy, E., 2020. Dietary patterns and cancer risk. *Nature Reviews Cancer*, 20(2), pp.125-138.
- Tabung, F., Smith-Warner, S., Chavarro, J., Fung, T., Hu, F., Willett, W. and Giovannucci, E., 2017. An Empirical Dietary Inflammatory Pattern Score Enhances Prediction of Circulating Inflammatory Biomarkers in Adults. *The Journal of Nutrition*, 147(8), pp.1567-1577.
- Vieytes, CA, Taha, HM, Burton-Obanla, AA, Douglas KG, Arthur, AE. 2019. Carbohydrate Nutrition and the Risk of Cancer. *Curr Nutr Rep*. 8(3), pp.230-239.
- Who.int. 2022. Cancer. [online] Available at: <<https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>> [Accessed 4 March 2022].

## Πηγές Εικόνων

<b>Εικόνα 1</b> Δημιουργία καρκινικών κυττάρων (Science alert.com, 2020).....	4
<b>Εικόνα 2</b> Αιτίες που προκαλούν καρκίνο (Sfa.sk, 2015). .....	6
<b>Εικόνα 3</b> Τρόποι για μείωση του καρκίνου (Who.int. 2022).....	9
<b>Εικόνα 4</b> Γραφική παράσταση ραντάρ που απεικονίζει αναλύσεις βασικών συστατικών (Steck et al, 2020).....	16
<b>Εικόνα 5</b> Διατροφικά πρότυπα και κίνδυνος καρκίνου (Steck et al, 2020).....	17
<b>Εικόνα 6</b> Διατροφικά πρότυπα και κίνδυνος καρκίνου (Steck et al, 2020).....	19
<b>Εικόνα 7</b> Συσχετίσεις μεταξύ διατροφικών προτύπων που βασίζονται σε βιολογικές διεργασίες και κίνδυνος καρκίνου (Steck et al, 2020).....	20
<b>Εικόνα 8</b> Πιθανοί μηχανισμοί που υποστηρίζουν τις συσχετίσεις μεταξύ διατροφής και καρκίνου (Steck et al, 2020).....	23
<b>Εικόνα 9</b> Τοποθετημένα μηχανιστικά πλαίσια που εμπλέκουν διατροφικούς υδατάνθρακες και κίνδυνο καρκίνου (Vieytes et al, 2019). .....	25
<b>Εικόνα 10</b> Η επίδραση των τροφίμων και των θρεπτικών συστατικών στην ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού μπορεί να χαρακτηριστεί από πολλαπλές τεχνολογίες omics που εφαρμόζονται σε διαφορετικά επίπεδα ογκογένεσης (Regal et al, 2021). .....	32
<b>Εικόνα 11</b> Οι τρανσκριπτομικές υπογραφές προσδιορίζουν σπάνια γενετική παραλλαγή (Ferraro et al, 2020). .....	36
<b>Εικόνα 12</b> Τύποι πρωτεομικής και οι εφαρμογές τους στη βιολογία (Bakalarski et al, 2016). .....	37
<b>Εικόνα 13</b> Η μεταβολομική είναι ένα αναδυόμενο πεδίο έρευνας "ωμικής" που ειδικεύεται στη σχεδόν παγκόσμια ανάλυση μεταβολικών μικρών μορίων που βρίσκονται σε ζωντανούς οργανισμούς (Mtidx.com, 2020).....	38
<b>Εικόνα 14</b> Σχετική συμβολή κάθε ομάδας τροφίμων σε κατανάλωση υπερεπεξεργασμένων τροφίμων στη διατροφή (Fiolet et al, 2018).....	45
<b>Εικόνα 15</b> Σωρευτική συχνότητα εμφάνισης καρκίνου (συνολικός κίνδυνος καρκίνου) σύμφωνα με τα τέταρτα της αναλογίας υπερεπεξεργασμένων τροφίμων στη διατροφή (Fiolet et al, 2018). .....	46