

**Η Μεσογειακή διατροφή και η σχέση της με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του
μαστού.**

Έλενα Πολάκη

Τμήμα Διαιτολογίας -Διατροφής

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

© Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο 2005

Ευχαριστίες

Χρωστάω την ευγνωμοσύνη μου στον επιβλέπων καθηγητή μου κ. Α. Ζαμπέλα για την καθοδήγηση του κατά τη διάρκεια αυτής της πτυχιακής.

Επίσης, θέλω να ευχαριστήσω την οικογένεια μου, για την υποστήριξη, ενθάρρυνση και υπομονή, καθ'όλη τη διάρκεια των σπουδών μου.

Περιεχόμενα

Κεφαλαίο	1.0 Καρκίνος Μαστού.....	6
	1.1 Ορισμός του καρκίνου του μαστού.....	6
	1.2 Επιδημιολογία του καρκίνου του μαστού.....	6
	1.3 Γενετική και καρκίνος του μαστού.....	12
	1.4 Φυσική Δραστηριότητα και καρκίνος του μαστού.....	18
	1.5 Παχυσαρκία και κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού.....	19
	1.6 Η κατανάλωση αλκοόλ και κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού.....	21
	1.7 Διατροφή και καρκίνος του μαστού.....	23
Κεφάλαιο	2.0 Η Μεσογειακή διατροφή	27
	2.1 Το προφίλ της Μεσογειακής διατροφής.....	27
	2.2 Η διατροφή της Κρήτης και η σχέση της με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τον καρκίνο.	30
	2.3 Μεσογειακή διατροφή και θνησιμότητα.	35
Κεφάλαιο	3.0 Λιπίδια και καρκίνος του μαστού.....	37
	3.1 ω -3 και ω -6 λιπαρά οξέα	37
	3.2 Μηχανισμοί των πιθανών χημειοπροστατευτικών επιδράσεων των ω -3 λιπαρών οξέων στην καρκινογένεση.	40
Κεφάλαιο	4.0 Καρκίνος του μαστού και ελαιόλαδο.....	43
	4.1 Χημειοπροστατευτική δράση του ελαιολάδου.	43
Κεφάλαιο	5.0 Λαχανικά και φρούτα, βιταμίνες A, C, και E, ολικό οξύ, καροτενοειδή, λυκοπένιο και καρκίνος του μαστού.....	47
Κεφάλαιο	6.0 Συμπερασμα.....	57
	Βιβλιογραφία.....	59

Λίστα Πινάκων

Πίνακας 1. Εκτιμήσεις των περιστατικών εμφάνισης και θανάτων από καρκίνο όλων των μορφών, σε άντρες και γυναίκες στην Ευρώπη το 2000. (Boyle et al, 2003)	8
Πίνακας 2. Εκτιμήσεις του αριθμού εμφάνισης και θανάτων από καρκίνο προστάτη στους άντρες και καρκίνο του μαστού στις γυναίκες στην Ευρώπη, το 2000. (Boyle et al, 2003)	11
Πίνακας 3. Παράγοντες κίνδυνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού.....	14
Πίνακας 4 . Εκτιμήσεις του αριθμού και αναλογίας των υποθέσεων καρκίνου που οφείλονται στην κατανάλωση αλκοόλ στη Ευρωπαϊκοί Ένωση (1995) (Boyle et al, 2003).....	22
Πίνακας 5. Εκτίμηση σχετικών κινδύνων καρκίνου του μαστού σύμφωνα με επιλεγμένο συνδυασμό τροφών. (Van'T Veer et al, 1991).....	24
Πίνακας 6. Περιεκτικότητα σε λιπαρά οξέα διάφορων τύπων τυριών. (Simopoulos, 2001b).....	31
Πίνακας 7. Περιεκτικότητα σε λιπαρά οξέα διάφορων τύπων πράσινων λαχανικών. (Simopoulos, 2001b).....	32
Πίνακας 8. Επίπεδα λιπαρών οξέων στους κρόκους αυγών κοτόπουλων (Simopoulos, 2001b).....	32
Πίνακας 9. Αναλογίες (ω-6) / (ω-3) λιπαρών οξέων στους διάφορους πληθυσμούς. (Simopoulos, 2001b)	39
Πίνακας 10. Προφίλ λιπαρών οξέων για τρεις τύπους ελαιολάδων. (Owen et al, 2000).....	44

Λίστα Σχημάτων

Σχήμα 1. Γενετική και καρκίνος του μαστού. (Wooster and Weber, 2003).....	17
Σχήμα 2. Η μεσογειακή πυραμίδα διατροφής. (Hu, 2003)	28
Σχήμα 3. Μεσογειακή διατροφή και θνησιμότητα. (Hu, 2003).....	36
Σχήμα 4. "Υποθετικό σχέδιο πρόσληψης λίπους, λιπαρών οξέων (ω-6, ω-3, <i>trans</i> και ολικά) (ως ποσοστό της ενέργειας από το λίπος) και εισαγωγή των βιταμινών E και C (mg/d). Τα στοιχεία παρεκτείνθηκαν από αναλύσεις σε πληθυσμούς και τις υποθετικές αλλαγές τους κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 100 ετών." (Simopoulos, 1999) (Simopoulos, 2001b)	39

Εισαγωγή

Με 1 εκατομμύριο νέες υποθέσεις στον κόσμο κάθε έτος, ο καρκίνος του μαστού είναι η πιο κοινή ασθένεια στις γυναίκες και η κύρια αιτία θνησιμότητας καρκίνου στις γυναίκες ανά τον κόσμο. Οι εντυπωσιακές γεωγραφικές διαφορές στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού μπορεί να οφείλονται σε διαφορές στον τρόπο ζωής μεταξύ των πληθυσμών ή σε περιβαλλοντικές εκθέσεις, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής. Το 1983 η Ακαδημία Επιστήμων των Ηνωμένων Πολιτειών συμπέρανε ότι, μετά το κάπνισμα, η διατροφή ήταν η πιο σημαντική αιτία εμφάνισης καρκίνου.

Η Μεσογειακή διατροφή είναι χαμηλή σε κορεσμένα λιπαρά και υψηλή σε μονοακόρεστα, ένα γεγονός το οποίο εν μέρει μπορεί να εξηγήσει τα χαμηλά ποσοστά καρδιακών παθήσεων και καρκίνου που εμφανίζονται στη 'λεκάνη' της μεσόγειου. Η παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει οκτώ παραμέτρους :1) υψηλή αναλογία μονοακόρεστων/κορεσμένων λιπαρών οξέων, 2) μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, 3) μεγάλη κατανάλωση οσπρίων ,4) μεγάλη κατανάλωση δημητριακών (ιδιαίτερα ψωμί) ,5) μεγάλη κατανάλωση φρούτων ,6) μεγάλη κατανάλωση λαχανικών ,7) μικρή κατανάλωση κρέατος και προϊόντων κρέατος και 8) μέτρια κατανάλωση γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων.

Ακόμα, κι αν ο ακριβής ρόλος των αντιοξειδωτικών στη μεσογειακή διατροφή δεν έχει ακόμη καθοριστεί πλήρως, τα στοιχεία από τις μελέτες παρατήρησης, είναι αρκετά ισχυρά να ενισχύσουν την πεποίθηση ότι μια διατροφή χαμηλή στο κορεσμένο λίπος και το αλκοόλ και πλούσια σε λαχανικά, φρούτα και δημητριακά, όπως η παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή, συνδέεται με το χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Μερικά επιδημιολογικά και σαφή πειραματικά στοιχεία έχουν συνδέσει μια υψηλή διατροφική πρόσληψη ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, ειδικά σε συνδυασμό με μια χαμηλή πρόσληψη ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων με αυξανόμενο κίνδυνο για τον καρκίνο του μαστού.

Για αιώνες, το ελαιόλαδο είναι στην Ελλάδα και άλλες μεσογειακές χώρες γνωστό για τις θεραπευτικές και θρεπτικές ιδιότητές του. Τα υψηλά επίπεδα κατανάλωσης ελαιολάδου θεωρούνται ξεχωριστό χαρακτηριστικό της παραδοσιακής μεσογειακής διατροφής. Δεν έχει προστατευτική επίδραση μόνο κατα του καρκίνου του μαστού, αλλά μειώνει σημαντικά τη θνησιμότητα από τις καρδιακές παθήσεις, λόγω των υψηλών επιπέδων του σε λιπαρά οξέα και πολυφαινόλικες ενώσεις.

Στην βιβλιογραφική ανάδρομη, βρέθηκαν αρκετά στοιχεία που να συνδέουν τη μεσογειακή διατροφή με μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, όμως περισσότερες έρευνες πρέπει να γίνουν για την

ακριβέστερη κατανόηση του ρόλου της διατροφής στην εμφάνιση του καρκίνου.

Κεφαλαίο 1.0 Καρκίνος Μαστού

1.1 Ορισμός του καρκίνου του μαστού.

Ο καρκίνος του μαστού είναι η μη-φυσιολογική αύξηση και η ανεξέλεγκτη διαίρεση των κυττάρων στο στήθος. Τα καρκινικά κύτταρα μπορούν να εισβάλουν και να καταστρέψουν τον περιβάλλοντα υγιή ιστό, και μπορούν να μεταδοθούν σε όλο το σώμα μέσω του ρευστού αίματος ή των λεμφαδενών για να αρχίσουν έναν νέο καρκίνο σε ένα άλλο μέρος του σώματος. Υπάρχουν τρεις τύποι καρκίνων του μαστού. Ο πρώτος τύπος αναπτύσσεται αργά. Ο δεύτερος τύπος και ο πιο κοινός, αποκαλούμενος καρκίνος της εισβολής, θεωρείται συγκρατημένα επιθετικός αλλά μπορεί ακόμα να πάρει δέκα έως δεκαπέντε έτη να μετακινηθεί στους λεμφαδένες. Ο τρίτος και ο επιθετικότερος τύπος μπορεί να εμφανιστεί ακόμη και μεταξύ των κανονικών μαστογραφιών και είναι πλέον πιθανόν να αναπαραχθεί με μεταστάσεις, ή να διαδοθεί σε άλλες περιοχές του σώματος. (Baltimorean and Morrow, 1995)

1.2 Επιδημιολογία του καρκίνου του μαστού

Το 2000, υπήρξαν 10 εκατομμύρια νέα περιστατικά καρκίνου και 6 εκατομμύρια θάνατοι, ενώ 22 εκατομμύρια άνθρωποι έπασχαν από αυτόν. Οι πιο κοινοί καρκίνοι από την άποψη των νέων περιστατικών είναι του πνεύμονα (1,2 εκατομμύρια), στήθους (1,05 εκατομμύρια), ορθού και κόλον (945.000), στομάχι (876.000), και

συκώτι (564.000). Το προφίλ ποικίλλει πολύ στους διαφορετικούς πληθυσμούς, και τα στοιχεία δείχνουν ότι αυτή η παραλλαγή είναι κυρίως μια συνέπεια του διαφορετικού τρόπου ζωής και περιβαλλοντικών παραγόντων. Η αύξηση του παγκόσμιου πληθυσμού και γηράσκων συνεπάγεται μια προοδευτική αύξηση στην εμφάνιση καρκίνου. (Parkin, 2001)

Ο κίνδυνος καρκίνου αυξάνεται αρκετά γρήγορα με την ηλικία: υπάρχει μεγάλη διαφορά μεταξύ του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου στην τέταρτη δεκαετία ζωής και την όγδοη δεκαετία ζωής. Ακόμα κι αν τα ανάλογα με την ηλικία ποσοστά καρκίνου παραμένουν σταθερά σε επίπεδα του 1980, πρέπει να αναμένεται ότι θα υπάρξουν μεγάλες αυξήσεις στους αριθμούς περιπτώσεων καρκίνου που εντοπίζονται για τις πρώτες δύο δεκαετίες του εικοστού πρώτου αιώνα. (Boyle et al, 2003) 15 εκατομμύρια νέες υποθέσεις, και 15 εκατομμύρια νέοι θάνατοι αναμένονται το 2020, ακόμα κι αν τα τρέχοντα ποσοστά παραμείνουν αμετάβλητα. (Parkin, 2001)

Με 1 εκατομμύριο νέες υποθέσεις στον κόσμο κάθε έτος, ο καρκίνος του μαστού είναι η πιο κοινή ασθένεια στις γυναίκες και περιλαμβάνει 18% όλων των θηλυκών καρκίνων. (Parkin et al, 1999) Είναι η κύρια αιτία της θνησιμότητας καρκίνου στις γυναίκες στον κόσμο. Υπάρχουν 200.000 νέες υποθέσεις στις Ηνωμένες Πολιτείες κάθε έτος. (Jemal et al, 2002) Στις Ηνωμένες Πολιτείες, τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του μαστού έχουν αυξηθεί αργά κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 2 δεκαετιών. (Ries et al, 2002)

Στο Ηνωμένο Βασίλειο, όπου η θνησιμότητα και η επίπτωση σύμφωνα με την ηλικία είναι η υψηλότερη στον κόσμο, η επίπτωση μεταξύ των γυναικών ηλικίας 50

προσεγγίζει δύο ανά 1000 γυναίκες ετησίως, και η ασθένεια είναι η μόνη πιο κοινή αιτία θανάτου μεταξύ των γυναικών ηλικίας 40-50 αποτελώντας την πέμπτη αιτία όλων των θανάτων σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. Υπάρχουν περισσότεροι από 14.000 θάνατοι κάθε έτος και η επίπτωση αυξάνεται ιδιαίτερα μεταξύ των γυναικών ηλικίας 50-64, πιθανόν λόγω της εξέτασης του μαστού σε αυτήν την ομάδα. Η πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε μια 25 χρόνων γυναίκα είναι μόνο μια στις 19.608, και σε μια γυναίκα 45 χρονών είναι μια στις 93. Στην πραγματικότητα, 80% όλων των περιπτώσεων καρκίνων του μαστού βρίσκονται σε γυναίκες μεγαλύτερες από την ηλικία 50. (McPherson, 2000)

Στην Ευρωπαϊκή Ένωση το 2000, υπολογίζεται ότι υπήρξαν 1.892.000 συναφείς περιπτώσεις όλων των μορφών καρκίνου διαγνωσθεισών. Αυτό το φορτίο μοιράστηκε σχεδόν εξίσου κατά κάθε φύλο, αν και οι περιπτώσεις των ανδρών ήταν λίγο πιο πολλές (1.014.000 περιπτώσεις) από τις γυναίκες (878.000 περιπτώσεις). Το 2000, υπολογίζεται ότι υπήρξαν 1.156.000 θάνατοι στην Ευρωπαϊκή Ένωση όπου ο καρκίνος ήταν η ελλοχέουσα αιτία. Από αυτούς, 651.000 ήταν ανδρών και 504.000 γυναικών. (Πίνακας 1). Στις γυναίκες, υπήρξαν κατ' εκτίμηση 244.500 νέες περιπτώσεις του καρκίνου του μαστού που εντοπίστηκαν το έτος 2000 και υπήρξαν 91.000 θάνατοι που προκλήθηκαν από τον καρκίνο του μαστού. (Πίνακας 2). (Boyle et al, 2003)

Πίνακας 1. Εκτιμήσεις των περιστατικών εμφάνισης και θανάτων από καρκίνο όλων των μορφών, σε άντρες και γυναίκες στην Ευρώπη το 2000. (Boyle et al, 2003)

	Χώρα	Άντρες		Γυναίκες	
		Υποθέσεις	Θάνατοι	Υποθέσεις	Θάνατοι
EU	Αυστρια	16 161	10 105	15 495	9470
	Βελγιο	26 468	16 697	21 480	12 151
	Δανία	11 364	8013	13 277	7531
	Φιλανδία	9841	5700	9986	4958
	Γαλλία	149 004	92 541	108 132	59 296
	Γερμανία	201 944	118 899	184 649	107 213
	Ελλάδα	21 045	14 782	15 354	9171
	Ιρλανδία	6388	4086	6102	3621
	Ιταλία	141 738	91 397	119 029	65 021
	Λουξεμβούργο	962	605	853	471
	Ολλανδία	34 119	21 425	31 852	17 296
	Πορτογαλία	19 611	11 902	16 488	8706
	Ισπανία	84 736	57 800	58 699	34 963
	Σουηδία	20 653	11 626	20 227	10 250
	Αγγλία	123 791	84 722	123 876	76 923
EEA	EU	867 825	550 300	745 499	427 041
	Ισλανδία	496	252	471	257
	Νορβηγία	9870	5672	9285	4886
	Ελβετία	15 675	9822	13 258	7479
	EEA	26 041	15 746	23 014	12 622
EU + EEA	EU + EEA	893 866	566 046	768 513	439 663
APP	Κύπρος	1135	775	862	488
	Τσεχία	23 582	15 856	21 572	12 465
	Εσθονία	2482	1741	2422	1432

Ουγγαρία	27 683	18 948	24 780	14 704
Λετονία	3452	2796	3889	2482
Λιθουανία	5645	4300	5384	3265
Μάλτα	626	426	617	328
Πολωνία	68 165	47 101	61 391	35 163
Σλοβακία	9835	6775	8141	4670
Σλοβενία	3910	2774	3683	2232
Βουλγαρία	14 122	9490	12 213	6793
Ρουμανία	32 817	22 383	29 984	15 977
Τουρκία	40 976	30 560	26 240	15 566
Αλβανία	3575	2192	2911	1371
Βοσνία	6078	3745	5377	2607
Κροατία	10 201	7499	8383	4720
Μακεδονία	2449	1683	2039	1143
Γιουγκοσλαβία	17 903	10 146	15 742	7551
Βαλκάνια	40 206	25 265	34 452	17 392

Πίνακας 2.Εκτιμήσεις του αριθμού εμφάνισης και θανάτων από καρκίνο προστάτη στους άντρες και καρκίνο του μαστού στις γυναίκες στην Ευρώπη, το 2000. (Boyle et al, 2003)

	Χώρα	Προστάτη (άντρες)		Μαστού (γυναίκες)	
		Υποθέσεις	Θάνατοι	Υποθέσεις	Θάνατοι
EU	Αυστρια	3102	1216	4359	1754
	Βελγιο	5128	1881	6813	2512
	Δανία	1422	1069	3648	1412
	Φιλανδία	2923	785	3272	834
	Γαλλία	28 342	10 104	37 193	11 529
	Γερμανία	37 904	13 348	51 710	19 149
	Ελλάδα	2273	1240	4254	1660
	Ιρλανδία	1177	547	1711	666
	Ιταλία	14 197	7105	32 037	11 902
	Λουξεμβούργο	168	58	237	89
	Ολλανδία	6745	2486	10 880	3711
	Πορτογαλία	3086	1541	4324	1596
	Ισπανία	8954	5803	14 934	6381
	Σουηδία	6156	2508	6012	1528
	Αγγλία	21 302	10 062	34 815	14 415
	EU	142 879	59 753	216 199	79 138
EEA	Ισλανδία	142	32	123	70
	Νορβηγία	2449	1063	2334	812
	Σουηδία	3437	1672	4071	1682
	EEA	6028	2767	6528	2564
EU + EEA	EU + EEA	148 907	62 520	222 727	81 702

APP	Κύπρος	111	60	247	93
	Τσεχία	2695	1186	4598	1976
	Εσθονία	343	138	516	228

Μια σύγκριση των στοιχείων καρκίνου του μαστού ανάλογα με την γεωγραφική περιοχή παρουσιάζει τεράστιες παραλλαγές και στην επίπτωση και στα ποσοστά θνησιμότητας, με διαφορές που παρατηρούνται μεταξύ των χαμηλού κινδύνου και υψηλού κινδύνου περιοχών. (Whelan et al, 1990) Οι εντυπωσιακές γεωγραφικές διαφορές στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού μπορεί να οφείλονται σε διαφορές στον τρόπο ζωής μεταξύ των πληθυσμών, η σε περιβαλλοντικές εκθέσεις, συμπεριλαμβανομένης της διατροφής. Οι αποδημητικές μελέτες έχουν διαπιστώσει αύξηση ποσοστών καρκίνου του μαστού στα πρόσωπα που κινούνται από μια περιοχή με μια χαμηλή επίπτωση προς μια περιοχή με μια υψηλή εμφάνιση του καρκίνου του μαστού. Τα υψηλότερα ποσοστά, συγκριτικά με τη χώρα της προέλευσης, έχουν παρατηρηθεί μεταξύ των μεταναστών (μετά από περίπου 15 χρόνια στην ‘υιοθετημένη χώρα’) και μεταξύ των απογόνων τους. (Brekelmans, 2003)

1.3 Γενετική και καρκίνος του μαστού.

Αν και η ανάπτυξη του καρκίνου σε οποιοδήποτε ασθενή δεν μπορεί να αποδοθεί συχνά σε μια μοναδική κληρονομουμένη γονιδιακή ανωμαλία, σε κυτταρικό επίπεδο ο καρκίνος είναι κατα βάση μια γενετική ασθένεια. Κάθε ανθρώπινο κύτταρο φέρει ένα πολύπλοκο και αυστηρά ρυθμιζόμενο γενετικό πρόγραμμα, που ελέγχει τη φυσιολογική κυτταρική αύξηση και διαφοροποίηση. Ο καρκίνος οφείλεται στη διαταραχή αυτού του φυσιολογικού ρυθμιστικού πρότυπου , με αποτέλεσμα την

ανεξέλεγκτη κυτταρική αύξηση και τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό , γεγονότα που χαρακτηρίζουν έναν κακοήγη όγκο. Μεσώ της τοπικής αύξησης και της επέκτασης τους, καθώς και μεσώ της μεταστατικής διασποράς τους σε απομακρυσμένα σημεία, οι καρκίνοι διαταράσσουν τη φυσιολογική λειτουργία των οργάνων, με αποτέλεσμα σοβαρή νοσηρότητα και συχνά θάνατο. Η πλήρη ανάπτυξη ενός καρκίνου απαιτεί κατα κανόνα την άθροιση πολλαπλών διαδοχικών γενετικών μεταλλάξεων μέσα σε ένα συγκεκριμένο σωματικό κύτταρο. Αυτές οι μεταλλάξεις στα σωματικά κύτταρα περιορίζονται στον όγκο και δεν βρίσκονται στα φυσιολογικά κύτταρα του ατόμου. Σε αντίθεση μια μετάλλαξη στα κύτταρα της γαμετικής σειράς βρίσκεται σε όλα τα κύτταρα του ατόμου και μπορεί να μεταδίδεται και στις επόμενες γενιές. Κατα τη διάρκεια της τελευταίας εικοσαετίας, έχει ταυτοποιηθεί ένας μεγάλος αριθμός γονιδίων τα οποία όταν μεταλλαγουν, μπορούν να συνεισφέρουν στην ανάπτυξη ενός καρκινικού κύτταρου.

Διάφοροι παράγοντες κινδύνου συνδέονται με την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού, πρώτιστα η ηλικία και το θηλυκό φύλο. Η πρόωρη εμφάνιση της έμμηνης ρύσης, η μεγαλύτερη συχνότητα των κύκλων έμμηνης ρύσης, η πρώτη αργή γέννηση, η έλλειψη γαλακτοπαραγωγής, η αργή εμμηνόπαυση, μεγάλο διάστημα μεταξύ της εμφάνισης της εμμείνης ρύσης και της εμμηνόπαυσης και οι υψηλές συγκεντρώσεις των ενδογενών ορμονών φύλων έχουν βρεθεί να οδηγούν σε έναν μεγαλύτερο κίνδυνο καρκίνου του μαστού από 20% σε 400%. (Hulka, 1996)

Πίνακας 3. Παράγοντες κίνδυνου ανάπτυξης καρκίνου του μαστού.

Αυξημένοι παράγοντες κίνδυνου
Ηλικία
Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού
Ιστορικό καρκίνου του μαστού(ιδιαίτερα στην προεμμηνόπαυστική ηλικία) σε συγγενή πρώτου ή δεύτερου βαθμού (και από την πλευρά του πατέρα)
Μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 and BRCA2
Προκαρκινικές αλλοιώσεις του μαστού (πολλαπλή θηλωματώση, άτυπη υπερπλασία)
Προγενέστερο καρκίνωμα του ενός μαστού, ιδιαίτερα πριν την εμμηνόπαυση
Πρώιμη εμμηνарχη (<12ετών)
Καθυστερημένη εμμηνόπαυση (>52 ετών)
Ατεκνία
Ακτινοβολία του θώρακα
Οικογενειακό ιστορικό καρκίνου της ωοθήκης, της μήτρας ή του πάχους εντέρου
Παχυσαρκία (σε γυναίκες μετεμμηνόπαυστικής ηλικίας)
Χώρα διαμονής (Β.Αμερική, Ευρώπη)
Ενδεχομένως μετεμμηνόπαυσιακή θεραπεία αναπλήρωσης των οιστρογόνων
Ενδεχομένως χρήση οιστρογόνων ή δίαιτα πλούσια σε λίπος
Μικρότεροι Παράγοντες Κίνδυνου
Τελειομένη κύηση σε ηλικία < 18 ετών
Πρώιμη εμμηνόπαυση
Ευνουχισμός πριν από το 37 ^ο έτος
Ασιάτισσες που διανέμουν στην Ασία

Σταθερά έχει καθοριστεί ότι τουλάχιστον μια μερίδα εμφάνισης του καρκίνου του μαστού μπορεί να αποδοθεί στην κληρονομικότητα. Υπάρχουν τρία γονίδια (P53, BRCA1 and BRCA2), γνωστά ότι, όταν κληρονομούνται σε μια μεταλλαγμένη μορφή, παρέχουν τους πολύ υψηλούς κινδύνους καθ'ολη τη διάρκεια ζωής (υψηλή

διδυστικότητα στους γενετικούς όρους) και τους υψηλούς σχετικούς κινδύνους (στους επιδημιολογικούς όρους). Οι οικογένειες που έχουν μια μετάλλαξη σε ένα από αυτά τα γονίδια καταδεικνύουν ένα αυτοχρωμοσωματικό κυρίαρχο σχέδιο κληρονομικότητας. Αυτά τα γονίδια φαίνονται να είναι μια σπάνια αιτία του καρκίνου του μαστού στο γενικό πληθυσμό και συνδέονται πρώτιστα με τον πρόωρο καρκίνο του μαστού. (Ford and Easton, 1995)

Απώλεια της λειτουργίας του P53 αίρει ένα φυσιολογικό εμπόδιο της κυτταρικής αύξησης, παρέχοντας ένα πλεονέκτημα αύξησης στα μεταλλαγμένα κύτταρα. Η απώλεια της λειτουργίας του P53 επιτρέπει επίσης στα κύτταρα να αποφύγουν την απόπτωση. Η μετάλλαξη του γονιδίου P53 στη γαμετική σειρά οδηγεί στην αυτοσωματική κληρονομική διαταραχή που προδιαθέτει για τον καρκίνο, το σύνδρομο Li- Fraumeni. Η κατάσταση αυτή ξεχωρίζει μεταξύ των κληρονομούμενων καρκινικών συνδρομών λόγω της πολυμορφικής ποικιλίας όγκων που μπορούν να παρατηρηθούν. Οι ασθενείς εμφανίζουν κατα κανόνα σαρκώματα διάφορων μαλακών ιστών, καθώς επίσης και καρκίνους του μαστού, του εγκεφάλου, λευκαίμιες και μια ποικιλία άλλων καρκίνων. Οι όγκοι αυτοί αναπτύσσονται νωρίς στη ζωή, με το 50% των ασθενών να αναπτύσσουν τον πρώτο καρκίνο στην ηλικία των 30 ετών. Το σύνδρομο αυτό είναι υπεύθυνο για τον απολογισμό για λιγότερο από ένα τοις εκατό των περιπτώσεων του οικογενειακού καρκίνου του μαστού, αλλά οι γυναίκες που επιζούν των καρκίνων παιδικής ηλικίας που συνδέονται με το σύνδρομο Li- Fraumeni διατρέχουν 90 τοις εκατό κίνδυνο να αποκτήσουν καρκίνο του μαστού. (Wooster and Weber, 2003)

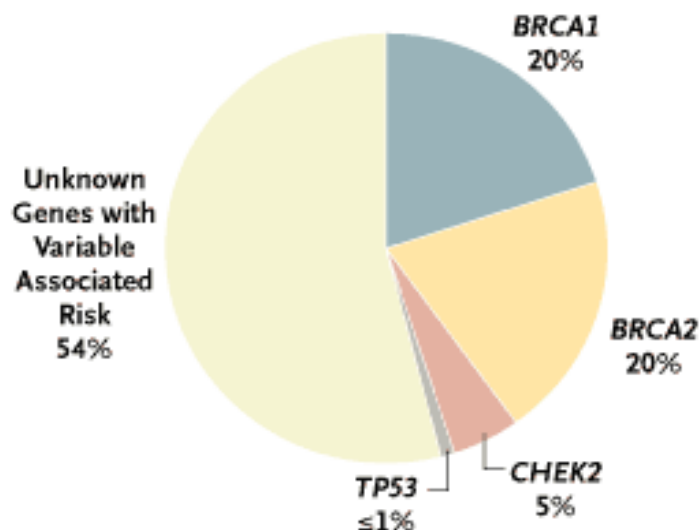
Περίπου οι μισές από τις κληρονομικές περιπτώσεις αποδίδονται στις μεταλλάξεις στα γονίδια καρκίνου του μαστού, BRCA1 και BRCA2. Είναι πιθανόν, ότι υπάρχει ένα ακόμη μείζον γονίδιο BRCA, το οποίο αναμένεται να ταυτοποιηθεί. Πολλά μέλη επηρεάζονται άνω των τριών γενεών ή περισσότερο και μπορούν να περιλαμβάνουν τις γυναίκες από την πατρική πλευρά της οικογένειας. (Kraimer, 1997)

Οι γυναίκες που κληρονομούν μεταλλάξεις στη γαμετική σειρά των γονιδίων BRCA1 και BRCA2 διατρέχουν κίνδυνο 90% να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού στη ζωή τους, καθώς και κίνδυνο 20-60% να αναπτύξουν καρκίνο των ωοθηκών. Οι μεταλλάξεις στο BRCA1 και BRCA2 εμφανίζονται σε περίπου 20 τοις εκατό των οικογενειών με στοιχεία κληρονομικής προδιάθεσης στον καρκίνο του μαστού. Αλλά γονίδια, όπως PTEN, και STK11/LKB1, είναι λιγότερο κοινές αιτίες του καρκίνου του μαστού. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο CHEK2 αποτελούν περίπου 5 τοις εκατό όλων των περιπτώσεων του οικογενειακού καρκίνου του μαστού. Όλες οι άλλες περιπτώσεις του καρκίνου του μαστού θεωρείται να οφείλονται σε έναν απροσδιόριστο αριθμό γονιδίων με διάφορους βαθμούς διεισδυτικότητας, στην έκθεση σε ορμονικούς και περιβαλλοντικούς παράγοντες, και τυχαία γενετικά γεγονότα. (Wooster and Weber, 2003)

Υπάρχουν τρία γονίδια (AT, ESR, HRAS1) για τα οποία υπάρχουν κάποια στοιχεία που τα συνδέουν με τον καρκίνο του μαστού. Οι μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια χαρακτηρίζονται από χαμηλή διεισδυτικότητα και χαμηλούς σχετικούς κινδύνους. Επιπλέον, υπάρχουν στοιχεία ότι οι μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια είναι πιο κοινές στο γενικό πληθυσμό από ότι, οι μεταλλάξεις στο BRCA1, BRCA2 ή στο P53. Ακόμη και με τους χαμηλότερους σχετικούς κινδύνους, εντούτοις, ο συνολικός

αριθμός περιπτώσεων στο γενικό πληθυσμό αποδοτέος στις κληρονομημένες μεταλλάξεις σε αυτά τα γονίδια μπορεί να είναι αξιοσημείωτος. (Sellers, 1997)

Σχήμα 1. Η γενετική του καρκίνου του μαστού. (Wooster and Weber, 2003)



Η σχέση μεταξύ της οικογενειακού ιστορικού του καρκίνου του μαστού, των ωοθηκών και ενδομήτριου και ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού αναλύθηκε χρησιμοποιώντας τα στοιχεία από μια ασθενών-μαρτύρων μελέτη που πραγματοποιήθηκε στη Βόρεια Ιταλία. Ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού ήταν παρόμοιος στις γυναίκες που ανέφεραν οικογενειακό ιστορικό στον καρκίνο του μαστού και σε εκείνες που ανέφεραν οικογενειακό ιστορικό στον καρκίνο του μαστού και των ωοθηκών, σε σύγκριση με εκείνες που δεν ανέφεραν κανένα οικογενειακό ιστορικό στον καρκίνο του μαστού ή/και των ωοθηκών. (Parazzini et al, 1993)

Σε μια προοπτική μελέτη, εξετάστηκε ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού όπως επηρεάζεται από το ιστορικό μιας μητέρας με καρκίνο του μαστού, την ηλικία της μητέρας στη διάγνωση, ή το ιστορικό μιας αδελφής με καρκίνο του μαστού. Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού ήταν περίπου διπλάσιος μεταξύ των γυναικών των οποίων η μητέρα είχε καρκίνο του μαστού πριν από την ηλικία των 40 ετών ή που είχαν μια αδελφή με καρκίνο του μαστού, και παρέμεινε υψηλός ακόμη και για εκείνες των οποίων οι μητέρες εντοπίστηκαν με καρκίνο του μαστού στην ηλικία 70 ετών ή μεγαλύτερες. Συνολικά, μέσα σε αυτόν τον πληθυσμό των μέσης ηλικίας γυναικών, μόνο 2.5% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού αποδόθηκαν σε ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό. (Colditz et al, 1993)

1.4 Φυσική Δραστηριότητα και καρκίνος του μαστού

Υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν ότι οι αλλαγές στον τρόπο ζωής μπορούν να αλλάξουν τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού. Κατ'αρχάς, τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του μαστού ποικίλλουν ευρέως ανά τις γεωγραφικές περιοχές στον κόσμο. Δεύτερον, οι ενδοχώριες αλλαγές κατά τη διάρκεια των χρόνων, έχουν χαρακτηριστεί από τις μεγάλες αλλαγές στη συμπεριφορά, στον τρόπο ζωής και την κατάσταση υγείας του πληθυσμού. Τρίτον, πειραματόζωα και ανθρώπινα μοντέλα παρέχουν την επιβεβαίωση των αισθητών επιπτώσεων των διάφορων συμπεριφορών τρόπου ζωής στη βιολογία του μαστού. (McTiernan, 2003)

Μια μελέτη αποτίμησε τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε σχέση με τη σωματική δραστηριότητα καθ'όλη τη διάρκεια ζωής. Αυτή η μελέτη κυρίως των μετεμμηνοπαυστικών γυναικών επιβεβαίωσε ότι η σωματική δραστηριότητα

συνδέεται με μια μείωση στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η έντονη και η μέτρια σωματική δραστηριότητα, εμφανίστηκαν να είναι προστατευτικές. Οι πιο αδύνατες γυναίκες εμφανίστηκαν να συνδέονται με έναν χαμηλότερο κίνδυνο με τη σωματική δραστηριότητα από τις πιο παχύσαρκες γυναίκες. Η σωματική δραστηριότητα σε οποιαδήποτε περίοδο ζωής, παρά κατά τη διάρκεια μιας συγκεκριμένης περιόδου, εμφανίστηκε να είναι σχετική, υπονοώντας ότι οι γυναίκες που αρχίζουν σωματική δραστηριότητα στις πιο μεγαλύτερες ηλικίες μπορούν ακόμα να ωφεληθούν από τις προσπάθειές τους. (Verloop et al, 2000)

Η πλειοψηφία των δημοσιευμένων μελετών , παρουσίασε σαφή ένδειξη ενός χαμηλότερου κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού στις γυναίκες που ταξινομήθηκαν στα πιο υψηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας. Η μείωση του κινδύνου κυμάνθηκε από 10%-70% για τις πιο ενεργές γυναίκες και, κατά μέσον όρο, ήταν 30%-40% χαμηλότερη για τις γυναίκες που ασκούσαν για 3-4 ώρες την εβδομάδα σε μέτριο έως έντονο επίπεδο. (McTiernan, 2003)

Έχουν υπάρξει δύο αναφορές από το Nurse's Health Study: η μια εξέτασε την σωματική δραστηριότητα που αναφέρθηκε σε μόνο ένα χρονικό σημείο και η άλλη εξέτασε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις της δραστηριότητας σε διάφορα χρονικά σημεία κατά τη διάρκεια του επανέλεγχου. (Rockhill et al, 1998) Ενώ πρώτα δεν βρήκαν καμία σχέση μεταξύ της σωματικής δραστηριότητας και στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, τελευταία διαπίστωσαν ότι οι γυναίκες που συμμετείχαν σε έναν μέσο όρο 7 ή περισσότερων ωρών την εβδομάδα σε σωματική δραστηριότητα είχαν μια 18% χαμηλότερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του

μαστού από τις γυναίκες που συμμετείχαν λιγότερο από 1 ώρα την εβδομάδα σε τέτοιες δραστηριότητες. (Rockhill et al, 1999)

1.5 Παχυσαρκία και κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού

Υπάρχουν διάφοροι πιθανοί μηχανισμοί που συνδέουν το πάχος με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Μετά από την εμμηνόπαυση, ο λιπώδης ιστός είναι η κύρια περιοχή της παραγωγής οιστρογόνου. Οι υπέρβαρες και παχύσαρκες μετεμμηνοπαυστικές γυναίκες έχουν τις υψηλότερες συγκεντρώσεις οιστρογόνου ορμόνης, τεστοστερόνης και χαμηλότερες συγκεντρώσεις γλοβουλίνης, από τις πιο αδύνατες γυναίκες. Οι συγκεντρώσεις τεστοστερόνης είναι μεγαλύτερες και στις προμμηνοπαυστικές και μετεμμηνοπαυστικές υπέρβαρες/παχύσαρκες γυναίκες από,τι στα πιο αδύνατες αντίστοιχα, ίσως λόγω της μεγαλύτερης μετατροπής της ανδροστενεδιόνης σε τεστοστερόνη στο λιπαρό ιστό. Η ινσουλίνη προωθεί την αύξηση κυττάρων καρκίνου και, επομένως, θα μπορούσε να εξηγήσει μέρος της σχέσης μεταξύ του πάχους και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού. (McTiernan et al, 2003)

Η Διεθνής Επιτροπή Αντικαρκινικού αγώνα υπολογίζει ότι 25% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού οφείλονται παγκοσμίως στο υπερβολικό βάρος/την παχυσαρκία και έναν στατικό τρόπο ζωής. Μια μελέτη του American Cancer Society, 495.477 γυναικών που παρακολουθήθηκαν για 16 έτη διαπίστωσε ότι ο κίνδυνος θνησιμότητας καρκίνου του μαστού αυξήθηκε σημαντικά με το αυξανόμενο επίπεδο παχυσαρκίας. (Calle et al, 2003)

Η Women's Health Initiative (WHI) Observational έρευνα είναι μια πολυεθνική, πολυδιάστατη μελέτη γυναικών, ηλικίας 50-79 (κατα την είσοδο τους στην ερευνά). Οι γυναίκες αυτές υποβλήθηκαν σε διάφορες κλινικές μετρήσεις κατά την είσοδο τους στην ομάδα, συμπεριλαμβανομένου του ύψους, του βάρους, και των μετρήσεων περιφέρειας μέσης και ισχίων, και ανέφεραν το ιστορικό βάρους καθ'ολη τη διάρκεια ζωής τους. Η ανάλυση αυτών των στοιχείων έδειξε ότι οι ανθρωπομετρικοί παράγοντες συνδέονται με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Μεταξύ αυτών, οι γυναίκες με BMIs>31,1 είχαν στατιστικά 2,5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του μαστού από τις γυναίκες των οποίων BMIs ήταν <22,6.(Morimoto et al, 2002)

1.6 Η κατανάλωση αλκοόλ και κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

Η κατανάλωση αλκοόλ θα μπορούσε να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού μέσω διάφορων μηχανισμών. Στοιχεία μέσο παρατήρησης και κλινικών δοκίμων δείχνουν ότι οι μετεμμηνοπαυστικές γυναίκες που χορηγούνται στοματική ή διαδερμική θεραπεία αντικατάστασης ορμονών, έχουν υψηλότερες συγκεντρώσεις οιστρογόνων εάν πίνουν αλκοόλ, έναντι αυτών που απέχουν από την κατανάλωση του (Ginsburg et al, 1996). Έρευνες σε ζώα υποδεικνύουν ότι το αλκοόλ θα μπορούσε να ενεργήσει ως συν-καρκινικό, ενεργοποιώντας την μετατροπή των ανενεργών σε ενεργούς μεταβολίτες που μπορούν να δεσμεύσουν ή να καταστρέψουν το DNA, παρεμποδίζοντας την καρκινογενή αποτοξίνωση, ή εμποδίζοντας τη εκκαθάριση του ήπαρ από καρκινογόνες ουσίες. Το αλκοόλ και ο μεταβολίτης του, η ακεταλδεΐδη μπορούν επίσης να εμποδίσουν την επισκευή της καρκινογόνου-προκληθείσας ζημίας στο DNA. (McTiernan et al, 2003)

Μια ανάλυση στοιχείων από 53 έρευνες από όλο τον κόσμο, έδειξε ότι ο σχετικός κίνδυνος για τον καρκίνο του μαστού αυξανόταν 7% για κάθε πρόσθετα 10g του αλκοόλ που καταναλωνόταν καθημερινά. (Hamajima et al, 2002) Η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης αλκοόλ και αύξησης της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου μαστού μελετήθηκε, άσχετα από το είδος αλκοόλ που καταναλώθηκε, και η κατανάλωση του έδειξε να συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο και για τις προμνηνοπαυστικές και μετεμνηνοπαυστικές γυναίκες. Η κατανάλωση αλκοόλ μπορεί να είναι ιδιαίτερα επικίνδυνη για άτομα με έλλειψη κάποιων θρεπτικών συστατικών, όπως το φυλλικό οξύ, η β-καροτίνη και η βιταμίνη C. (Ginsburg et al, 1995)

Υπάρχει μια αύξηση κίνδυνου της τάξεως 10% για κάθε 10g/ημέρα αύξησης στην κατανάλωση αλκοόλ. Αν και μη ισχυρή, η συσχέτιση είναι μεγάλης σπουδαιότητας λόγω του μεγάλου αριθμού γυναικών που πίνουν ένα μικρό ποσό αλκοόλ και την υψηλή συχνότητα της ασθένειας. Στην πραγματικότητα, περισσότερες περιπτώσεις καρκίνου του μαστού παρά κάποιου άλλου καρκίνου έχουν αποδοθεί στην κατανάλωση αλκοόλ των Ευρωπαίων γυναικών.(Boyle et al, 2003)

Πίνακας 4 . Εκτιμήσεις του αριθμού και αναλογίας των υποθέσεων καρκίνου που οφείλονται στην κατανάλωση αλκοόλ στη Ευρωπαϊκή Ένωση (1995) (Boyle et al, 2003)

1.7 Διατροφή και καρκίνος του μαστού

Η διατροφή και τα θρεπτικά συστατικά άρχισαν να είναι η εστία σοβαρής

προ σοχ ής στη ν αιτι ολο γία	Καρκίνος	Άντρες		Γυναίκες	
		<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
	Στοματικής κοιλότητας & Φάρυγγα	13 900	36	2700	29
	Οισοφάγου	7400	41	2100	34
	Ήπαρ	3300	17	500	25
	Λάρυγγας	6600	30	1200	13
	Μαστού			6000	3

του καρκίνου από την αρχή της δεκαετίας του '40. Αρχικά εξετάζοντας την επίδραση των συγκεκριμένων διατροφών σίτισης στα ζώα που λαμβάνουν χημικές καρκινογόνες ουσίες, η έρευνα στάθηκε στη δυνατότητα συσχετίσεων με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στον άνθρωπο. Αρχικά, αυτό διευθύνθηκε μεσώ των διεθνών συγκρίσεων των κατ' εκτίμηση εθνικών κατά κεφαλήν στοιχείων εισαγωγής τροφίμων με τα ποσοστά θνησιμότητας καρκίνου. Με συνέπεια διαπιστώθηκε ότι υπήρξαν πολύ ισχυροί συσχετισμοί σε αυτά τα στοιχεία, ιδιαίτερα με την πρόσληψη λίπους και τον καρκίνο του μαστού. Το 1983 η Ακαδημία Επιστήμων των Ηνωμένων Πολιτειών συμπέρανε ότι, μετά το κάπνισμα, η διατροφή ήταν η πιο σημαντική αιτία εμφάνισης καρκίνου. (Boyle et al, 2003)

Τα τρόφιμα μπορούν να παρέχουν τους καρκινογόνους μολυσματικούς παράγοντες ή να είναι το ίδιο μεταλλαξιογόνα αφότου κάποια θρεπτικά συστατικά \ μεταλλαχθούν. Η προστατευτική επίδραση των τροφίμων είναι πιθανό να είναι σημαντικότερη από τη συμβολή των τροφίμων ως μεταλλαξιογόνα. Η επίδραση της διατροφής δεν φαίνεται μέσο ενιαίων θρεπτικών ουσιών. Κάθε τρόφιμο συνδυάζει πολλές θρεπτικές ουσίες που επιτρέπουν μια συνεργιστική δράση όταν είναι παρών σε μια ορισμένη ισορροπία. Διάφορα τρόφιμα αποτελούν ένα γεύμα και μπορούν να ενισχύσουν μια προστατευτική επίδραση ή να δράσουν ανταγωνιστικά. (Gerber, 2001)

Ο Vant Veer et al, επεξεργάστηκε δυο υποθέσεις. Η πρώτη υπόθεση ήταν βασισμένη πάνω στην επίδραση των φαγητών, δηλαδή, στην υψηλή πρόσληψη αντιοξειδωτικών και στην χαμηλή πρόσληψη πολυακόρεστων λιπαρών οξέων. Η δεύτερη υπόθεση βασίστηκε στο μεταβολισμό των οιστρογόνων με μια υψηλή

πρόσληψη του λίπους ικανή να αυξήσει το λιπαρό απόθεμα και στη δράση των φυτικών ινών και γάλακτος στη διευκόλυνση της έκκρισης των συζευγμένων οιστρογόνων. Οι συγγραφείς έδειξαν ότι ο συνδυασμός μιας χαμηλής πρόσληψη λίπους και μια υψηλή πρόσληψης γάλακτος και φυτικών ινών μείωσε τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Αυτή η εύρεση απόδειξε ότι διάφοροι τύποι τροφίμων θα μπορούσαν να ενεργήσουν συνεργικά προς μια ενιαία επίδραση, τη μείωση του οιστρογόνου στο αίμα, και ότι η επίδραση των φυτικών ινών εξαρτήθηκε από τη χλωρίδα του μεγάλου εντέρου, η οποία εξαρτήθηκε από μερικούς τύπους τροφίμων. (Vant Veer et al, 1991)

Πίνακας 5. Εκτίμηση σχετικών κινδύνων καρκίνου του μαστού σύμφωνα με επιλεγμένο συνδυασμό τροφών. (Van'T Veer et al, 1991)

Πρόσληψη φαγητού	OR (CI) ²
Υψηλό β-καροτένιο και σελήνιο και χαμηλά πολυακορεστα λιπαρά οξέα	1.00 (0.47– 2.13)
Υψηλό λίπος	0.57 (0.36– 0.90)
Υψηλές φυτικές ίνες και γάλα	0.62 (0.35– 1.09)
Υψηλές φυτικές ίνες, γάλα, χαμηλό λίπος	0.33 (0.15– 0.73)

Η πρόσληψη λίπους είναι ένας κύριος παράγοντας κινδύνου για τον καρκίνο του μαστού. Έρευνες σε πειραματόζωα και πρόσφατες παρατηρήσεις στον άνθρωπο έχουν παρέχει στοιχεία ότι μια υψηλή πρόσληψη ω-6 πολυακορεστων λιπαρών οξέων, ενεργοποιεί πολλές βαθμίδες ανάπτυξης καρκίνου, από μια αύξηση στην οξειδωτική ζημία του DNA, στον πολλαπλασιασμό κυττάρων, και σε ορμονικό

καταβολισμό. Αντίθετα τα ω-3 λιπαρά οξέα προλαμβάνουν τον καρκίνο με τον επηρεασμό της δραστηριότητας των ενζύμων και των πρωτεϊνών σχετικών με τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό. (Bartsch, 1999) Άλλοι διαιτητικοί παράγοντες που εμπλέκονται στον καρκίνο του μαστού είναι η χαμηλή κατανάλωση των φυτικών και των όχι-αμυλώδη πολυσακχαριτών και η χαμηλή κατανάλωση των φυτο-οιστρογόνων, τα οποία ενεργούν ως αδύναμες αντί-οιστρογονες ενώσεις (Binham et al, 1998). Η επίδραση μιας χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά, υψηλή σε λαχανικά και φρούτα διατροφή στη μαστογραφική πυκνότητα, ένας δείκτη του καρκίνου του μαστού, εξετάστηκε σε μια κλινική μελέτη σε 817 τυχαίες γυναίκες. Το τυχαίο δείγμα είχε 6.1% μείωση στη μαστογραφική πυκνότητα μετά από δυο έτη, σε σύγκριση με μείωση 2.1% του γκρουπ έλεγχου. (Boyd et al, 1997)

Καθοριστικά στοιχεία στην επίδραση του χαμηλού-λίπους ως διατροφικό πρότυπο σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού αναμένονται από τη WHI Dietary Modification κλινική μελέτη. Η μελέτη περιλαμβάνει 48.000 προμνημονοπαυστικές γυναίκες, ηλικίας 50-79 ετών, από διάφορες γεωγραφικές, πολιτιστικές, φυλετικές και εθνικές ομάδες απ'όλη την Αμερική. Ο διατροφικός στόχος του WHI είναι 20% των θερμίδων από λίπος, πέντε μερίδες φρουτών/λαχανικών ημερησίως, και έξι μερίδες δημητριακών ημερησίως. Η μελέτη ξεκίνησε το 1993 και συνεχίζεται μέχρι και το 2005.(Women's Health Initiative Study Group, 1998)

Σε μια ερευνά, με 123 ενήλικες γυναίκες με καρκίνο μαστού, βρέθηκε ότι το 8.9% των ατόμων ένιωθε ότι η διατροφή σύμβαλε στην εμφάνιση του καρκίνου του μαστού και 32% των ατόμων άλλαξε τις διατροφικές του συνήθειες μετά τη διάγνωση

του καρκίνου. Οι κύριες αλλαγές που αναφέρθηκαν περιλαμβάνουν τη μείωση του ζωικού λίπους, της ζάχαρης και του κόκκινου κρέατος και αύξηση στην κατανάλωση φρούτων και λαχανικών.(Saliman, 2000)

Κεφάλαιο 2.0 Η Μεσογειακή διατροφή

2.1 Το προφίλ της Μεσογειακής διατροφής

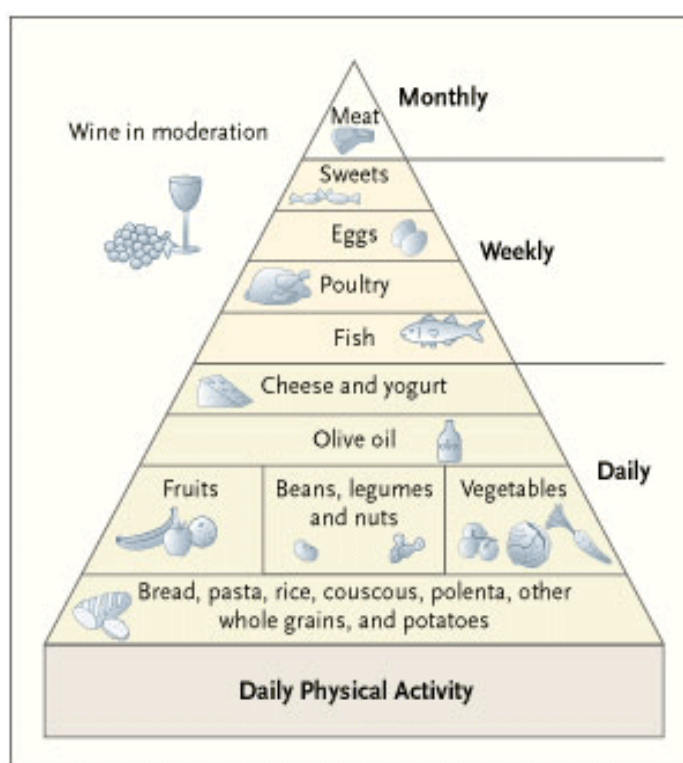
Τρεις τύποι διατροφών είναι ευρέως φημισμένοι να σχετίζονται με την καλή υγεία και τη μακροζωία, κυρίως βάσει οικολογικών και γεωγραφικών στοιχείων: η Κινέζικη, η Ιαπωνική, και η Μεσογειακή διατροφή. Αν και δεν είναι εύκολο να

συγκριθούν αυτές οι διατροφές άμεσα όσον αφορά πόσο καλή είναι η κάθε μια για την υγεία, υπάρχουν αρκετά στοιχεία ότι η μεσογειακή διατροφή είναι ρεαλιστικά η καλύτερη επιλογή για τους ανθρώπους που συμμετέχουν σε μέτρια ως χαμηλά επίπεδα σωματικής δραστηριότητας και καταναλώνουν μέτρια ως υψηλά επίπεδα διαιτητικών λιπιδίων. (Giugliano et al, 2001)

Η λεκάνη της Μεσογείου είναι για χιλιετίες σταυροδρόμι των ανθρώπων και των πολιτισμών, και αυτό απεικονίζεται στον πολιτισμό, το τοπίο, τη χλωρίδα, και τους πόρους τροφίμων. Μερικά φυτά, όπως η ελιά, ο σίτος, και η άμπελος, υπήρχαν προφανώς σε αυτήν την περιοχή ακόμη και κατά τη διάρκεια των μυθολογικών χρόνων. Τα πορτοκάλια και τα λεμόνια, εντούτοις, καθώς επίσης και οι ντομάτες, οι μελιτζάνες, το καλαμπόκι, το ρύζι, τα φασόλια, και οι πατάτες, εισήχθησαν σε διαφορετικά χρονικά διαστήματα. Όλα αυτά, εντούτοις, έχουν βρει τη θέση τους στη μεσογειακή διατροφή, η οποία είναι η πιο αναγνωρισμένη έκφραση ενός ισορροπημένου οικοσυστήματος που υποστηρίζεται από το γενναιόδωρο κλίμα αυτής της περιοχής. (Trichoroulou and Lagiou, 1997)

Οι χώρες γύρω από την λεκάνη της Μεσογείου έχουν διαφορετική διατροφή, θρησκεία και πολιτισμό. Η διατροφή τους διαφέρει στην ποσότητα του συνολικού λίπους, το ελαιόλαδο, τον τύπο κρέατος και την κατανάλωση κρασιού. Τα χαμηλότερα ποσοστά θανάτου και η πιο μακροχρόνια υπολογιζόμενη διάρκεια ζωής εμφανίζεται στην Ελλάδα. Η μεσογειακή διατροφή έχει σαν πρότυπο τη διατροφή των παραδοσιακών πολιτισμών στην περιοχή της Μεσογείου. Αυτοί οι πολιτισμοί έχουν διατροφικές συνήθειες που ανέπτυξαν πάνω από χίλια έτη. Στην Ευρώπη, στην Ελλάδα, σε μέρη της Ιταλίας, της Πορτογαλίας, της Ισπανίας και της νότιας Γαλλίας διατηρούν τις

αρχές της μεσογειακής διατροφής, όπως επίσης στο Μαρόκο, την Τυνησία και τη βόρεια Αφρική. (Willett, 1994)



Σχήμα 2. Η μεσογειακή πυραμίδα διατροφής. (Hu, 2003)

Η μεσογειακή διατροφή είναι βασισμένη σε έναν τρόπο ζωής που περιλαμβάνει την άσκηση, τη χαρά, και τον εορτασμό, τα οποία είναι χαρακτηριστικά των χωρών στην περιοχή της Μεσογείου. Η μεσογειακή διατροφή είναι πιο υγιεινή από την αμερικανική διατροφή επειδή σ'αυτην καταναλώνονται περισσότερα δημητριακά, όπως τα ζυμαρικά και το κούρκους, τα φρούτα, τα λαχανικά, τα όσπρια, τα καρύδια, και το ελαιόλαδο (Kant, 2004). Η μέγιστη διαφορά είναι ότι το κόκκινο κρέας είναι πολύ λιγότερο σημαντικό στη μεσογειακή διατροφή έναντι της Αμερικανικής διατροφής -με το τυρί και το γιαούρτι, μαζί με τα

αυγά, τα πουλερικά και το ψάρι-να αποτελούν την κυρίαρχη πηγή πρωτεΐνης. (Willett, 1998) Στην πυραμίδα τροφίμων, το κόκκινο κρέας παρατίθεται στην κορυφή, και τρώγεται συνήθως μόνο μερικές ημέρες το μήνα. Σαν αποτέλεσμα, η μεσογειακή διατροφή είναι χαμηλή σε κορεσμένα λιπαρά και υψηλή σε μονοακορεστα, ένα γεγονός το οποίο εν μέρει μπορεί να εξηγήσει τα χαμηλά ποσοστά καρδιακών παθήσεων και καρκίνου που εμφανίζονται σε αυτό το μέρος του κόσμου. (Willett et al, 1995)

Η μεσογειακή διατροφή θα μπορούσε να θεωρηθεί ως διατροφικό πρότυπο που βρέθηκε στις περιοχές της Μεσόγειου προς το τέλος της δεκαετίας του '50 και αρχή της δεκαετίας του '60, πριν από την εισβολή του γρήγορου φαγητού στην περιοχή. Η συνολική εισαγωγή λιπιδίων μπορεί να είναι υψηλή, περίπου 40% της συνολικής πρόσληψης ενέργειας όπως στην Ελλάδα, ή μέτρια, περίπου 30% της συνολικής πρόσληψης ενέργειας όπως στην Ιταλία, αλλά σε όλες τις περιπτώσεις η αναλογία των διαιτητικών λιπιδίων μονοακορεστα/κορεσμένα είναι πολύ υψηλότερη απ'ό,τι σε άλλες περιοχές του κόσμου, ειδικότερα από τη Βόρεια Ευρώπη και Βόρεια Αμερική. (Trichopoulou et al, 2000)

Συμπερασματικά, η παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή μπορεί να θεωρηθεί ότι έχει οκτώ παραμέτρους :1) υψηλή αναλογία μονοακόρεστων/κορεσμένων λιπαρών οξέων, 2) μέτρια κατανάλωση αλκοόλ, 3) μεγάλη κατανάλωση οσπρίων ,4) μεγάλη κατανάλωση δημητριακών (ιδιαίτερα ψωμί) ,5) μεγάλη κατανάλωση φρούτων ,6) μεγάλη κατανάλωση λαχανικών ,7) μικρή κατανάλωση κρέατος και προϊόντων κρέατος και 8) μέτρια κατανάλωση γάλακτος και γαλακτοκομικών προϊόντων. (Trichopoulou et al, 2000)

2.2 Η διατροφή της Κρήτης και η σχέση της με τα καρδιαγγειακά νοσήματα και τον καρκίνο.

Η πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών οξέων στην ελληνική διατροφή είναι χαμηλότερη από ότι σε άλλες μεσογειακές και δυτικές διατροφές. (Πίνακας 7) (Πίνακας 8) (Πίνακας 9) Η ελληνική διατροφή χαρακτηρίζεται από την ύπαρξη μέτριας κατανάλωσης λίπους (~35%), χαμηλή σε κορεσμένο λίπος (7-8%), υψηλή σε μονοακορεστο λίπος και ισορροπία ανάμεσα στα (ω-6) και (ω-3) πολυακόρεστα λιπαρά οξέα. Το περιεχόμενο των αντιοξειδωτικών, φυτό-οιστρογόνων και άλλων φυτοχημικών είναι πολύ υψηλότερο απ'ό,τι σε άλλες διατροφές πληθυσμών γύρω από την περιοχή της Μεσογείου επειδή οι Έλληνες συνεχίζουν να καταναλώνουν τα άγρια πράσινα χόρτα που είναι πλούσιες πηγές βιταμίνης C, βιταμίνης E και γλουταθιόνης . Τα ευεργετικά αποτελέσματα των διάφορων συστατικών που βρίσκονται στα λαχανικά και τα φρούτα που καταναλώνονται από Έλληνες έχουν αποδειχθεί να μειώνουν τα επίπεδα γλυκόζης και χοληστερόλης καθώς και να έχουν αντικαρκινικές ιδιότητες σε πειράματα σε ζώα. (Simopoulos, 2001b)

Πίνακας 6 Περιεκτικότητα σε λιπαρά οξέα διάφορων τύπων τυριών.
(Simopoulos, 2001b)

	2% Λιπαρά	Τυρί Cheddar	Αμερικανικό	Ελβετικό	Μυζήθρα	Φέτα
	<i>g/100 g</i>					
Συνολικό	1.2	21.00	19.69	16.04	9.30	7.20

κορεσμένο λίπος						
12:0 (λαυρικό οξύ)	<1	0.54	0.48	0.57	—	—
14:0 (μυριστικό οξύ)	<1	3.33	3.21	2.70	1.90	1.60
16:0 (παλμιτικό οξύ)	<1	9.80	9.10	7.19	5.40	3.90
18:0 (στεαρικό οξύ)	<1	4.70	3.00	2.60	2.00	1.70
Συνολικό μονοακορεστο λίπος	1	9.99	8.95	7.05	3.90	3.00
Συνολικό πολυακορεστο λίπος	0.07	0.94	0.99	0.62	0.80	0.58
18:2(ω-6) (λινολειακό οξύ)	0.04	0.58	0.61	0.34	0.38	0.29
18:3(ω-3) (α-λινολενικό οξύ)	0.03	0.36	0.38	0.28	0.30	0.20
<i>mg/100 g</i>						
20:4(ω-6) (αραχιδονικό οξύ)	—	—	—	—	14	10
20:5(ω-3) (eicosapentaenoic οξύ)	—	—	—	—	18	14
22:5 (docosapentaenoic οξύ)	—	—	—	—	31	23
22:6(ω-3) (docosahexaenoic οξύ)	—	—	—	—	5.5	5.1
Συνολικό λίπος, g	2.27	31.93	29.63	23.71	14.00	10.78

Πίνακας 7 Περιεκτικότητα σε λιπαρά οξέα διάφορων τύπων πράσινων λαχανικών. (Simopoulos, 2001b)

Λιπαρά οξέα	Άντρακλα	Σπανάκι	Σινάπι	Κόκκινο- φύλλο μαρούλι	‘Καρδιά’ μαρουλιού
	<i>mg/g βάρος όταν είναι υγρά</i>				
14:0	0.16	0.03	0.02	0.03	0.01
16:0	0.81	0.16	0.13	0.10	0.07
18:0	0.20	0.01	0.02	0.01	0.02
18:1(ω- 9) ²	0.43	0.04	0.01	0.01	0.03
18:2(ω- 6)	0.89	0.14	0.12	0.12	0.10
18:3(ω- 3)	4.05	0.89	0.48	0.31	0.26
20:5(ω- 3)	0.01	0.00	0.00	0.00	0.00
22:6(ω- 3)	0.00	0.00	0.001	0.002	0.001
Αλλά	1.95	0.43	0.32	0.12	0.11
Σύνολο	8.50	1.70	1.101	0.702	0.60

Πίνακας 8 Επίπεδα λιπαρών οξέων στους κρόκους αυγών κοτόπουλων (Simopoulos, 2001b)

Λιπαρά οξέα	Ελληνικό αυγό	Αυγό σουπερμαρκετ
	<i>mg λιπαρού οξέος/γρ. κρόκου αυγού</i>	
Κορεσμένα Λιπαρά Οξέα		
Σύνολο	100.66	80.65
Μονοακορεστα Λιπαρά Οξέα		
16:1(ω-7)	21.70	4.67
18:1	120.50	109.97
20:1(ω-9)	0.58	0.68
22:1(ω-9)	—	—
24:1(ω-9)	—	0.04

Σύνολο	142.78	115.36
(ω-6) Λιπαρά οξέα		
18:2(ω-6)	16.00	26.14
18:3(ω-6)	—	0.25
20:2(ω-6)	0.17	0.36
20:3(ω-6)	0.46	0.47
20:4(ω-6)	5.40	5.02
22:4(ω-6)	0.70	0.37
22:5(ω-6)	0.29	1.20
Σύνολο	23.02	33.81
(ω-3) Λιπαρά Οξέα		
18:3(ω-3)	6.90	0.52
20:3(ω-3)	0.16	0.03
20:5(ω-3)	1.20	—
22:5(ω-3)	2.80	0.09
22:6(ω-3)	6.60	1.09
Σύνολο	17.66	1.73
Αναλογία λιπαρών οξέων σε κορεσμένα λιπαρά	0.4	0.44
Αναλογία (ω-6) σε (ω-3)	1.3	19.4

Η Lyon Heart Study ήταν μια προοπτική, τυχαιοποιημένη, απλή-τυφλή, μελέτη, που σύγκρινε τα αποτελέσματα μιας τροποποιημένης Κρητικής διατροφής που εμπλουτίστηκε με α-λινολενικό οξύ με αυτά της Step I American Heart Association διατροφής. Αν και ο σκοπός της μελέτης της Λυών ήταν να μελετηθεί η επίδραση μιας τροποποιημένης κρητικής διατροφής στην καρδιαγγειακή πάθηση, έδειξε επίσης μια προστατευτική επίδραση ενάντια στην κλινική εκδήλωση του καρκίνου. Η μελέτη παρουσίασε μια μείωση στο ποσοστό θανάτου κατά 70% στην πειραματική ομάδα και σαφώς έδειξε ότι μια τροποποιημένη διατροφή της Κρήτης χαμηλή στο

βούτυρο και τα κρέατα αλλά υψηλή στα ψάρια και τα φρούτα και τα λαχανικά και που εμπλουτίζεται με α-λινολενικό οξύ είναι αποδοτικότερη από την αμερικανική ή τις παρόμοιες συνετές διατροφές στη δευτεροβάθμια πρόληψη των στεφανιαίων γεγονότων και των συνολικών θανάτων. (de Lorgeril et al, 1994)

Τα ίδια άτομα παρακολουθήθηκαν για 5 χρόνια. Στα 4 χρόνια παρακολούθησης, ο de Lorgeril et al, ανέφερε ότι η μείωση του κινδύνου ανάμεσα στα άτομα υπό εξέταση και στα άτομα έλεγχου ήταν 56% για τους συνολικούς θανάτους και 61% για τους καρκίνους, υποδεικνύοντας ότι μια τροποποιημένη Κρητική διατροφή είναι συνδεδεμένη με μικρότερο κίνδυνο για καρδιαγγειακά και καρκίνο. (de Lorgeril et al, 1998)

Η πλειοψηφία των πειραμάτων για να αποδείξει την υπόθεση ότι η μεσογειακή διατροφή μπορεί να έχει προστατευτικές ιδιότητες, έχει γίνει *in vitro*, και το μεγαλύτερο μέρος των απαραίτητων πληροφοριών για την απορρόφηση, τη διανομή και το μεταβολισμό των μικροστοιχείων δεν υπάρχει ακόμη. Ακόμα, κι αν ο ακριβής ρόλος των αντιοξειδωτικών στη μεσογειακή διατροφή δεν έχει ακόμη καθοριστεί πλήρως, τα στοιχεία από τις μελέτες παρατήρησης, είναι αρκετά ισχυρά να ενισχύσουν την πεποίθηση ότι μια διατροφή χαμηλή στο κορεσμένο λίπος και το αλκοόλ και πλούσια σε λαχανικά, φρούτα και δημητριακά, όπως η παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή, συνδέεται με το χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου και πρέπει να προωθηθεί ενεργά. (Visioli et al, 2004)

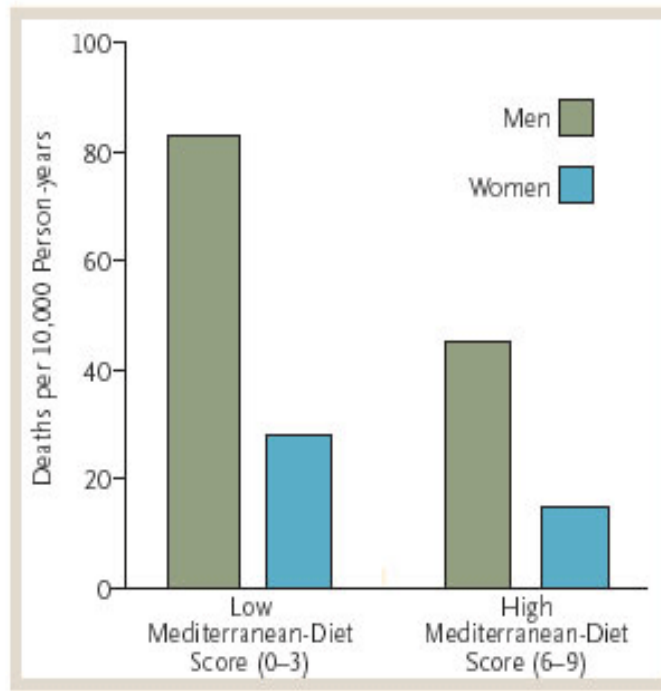
2.3 Μεσογειακή διατροφή και θνησιμότητα.

Μια μελέτη, που πραγματοποιήθηκε από Γάλλους ερευνητές, είναι σύμφωνα με τις υπάρχουσες πληροφορίες η πρώτη για να αξιολογήσει κλινικά το βαθμό στον οποίο μια μεσογειακή διατροφή μπορεί να προστατεύσει από τον καρκίνο. Οι συγγραφείς της μελέτης, που βασίστηκαν σε δύο νοσοκομεία στη Γαλλία, βρήκαν χαμηλότερο ποσοστό καρκίνου μεταξύ 302 ανθρώπων που ακολούθησαν μια διατροφή μεσογειακού-ύφους απ'ό,τι μεταξύ ενός παρόμοιου αριθμού που ακολούθησε μια χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά διατροφή. Οι ερευνητές χώρισαν τους εθελοντές σε δύο ομάδες, μια που μεταπήδησε στη διατροφή μεσογειακού-ύφους και μια που άρχισε από την εναλλακτική διατροφή. Οι συμμετέχοντες που ακολούθησαν τη μεσογειακή διατροφή βρέθηκαν με σημαντικά λιγότερες πιθανότητες να αναπτύξουν καρκίνο. Ήταν επίσης λιγότερο πιθανό να πεθάνουν απ'όλες τις αιτίες, και πιθανότερο να ζήσουν περισσότερο. (Trichopoulou et al, 1995)

Σε μια μεγάλη προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ελλάδα, η μεγαλύτερη εμμονή σε μια μεσογειακή διατροφή συνδέθηκε με μια μείωση της γενικής θνησιμότητας, και συγκεκριμένα της θνησιμότητας λόγω της στεφανιαίου νόσου ή του καρκίνου, μετά από ρυθμίσεις για τον δείκτη μάζας σώματος, το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας, και άλλους πιθανούς παράγοντες (Hu, 2003) (Σχήμα 3)

Μια άλλη βασισμένη στον πληθυσμό προοπτική ερευνά που περιλάμβανε 22.043 ενηλίκους στην Ελλάδα διαπίστωσε ότι η προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή συνδέθηκε με μια μείωση της συνολικής θνησιμότητας. Μια αντίστροφη σχέση, εμφανίστηκε με τη θνησιμότητα λόγω των στεφανιαίων καρδιακών παθήσεων και τον καρκίνο του μαστού. (Trichopoulou et al, 1993)

Σχήμα 3. Μεσογειακή διατροφή και θνησιμότητα. (Hu, 2003)



Επιπλέον μια άλλη μελέτη , αξιολόγησε τη Μεσογειακή διατροφή και την σχέση της με το προσδόκιμο επιβίωσης μετά από έλεγχο διάφορων άλλων μεταβλητών που θα μπορούσαν να θεωρηθούν ως παράγοντες: ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος, συγκέντρωση λευκοματίνης, φυσική δραστηριότητα, αυτοαξιολόγηση της υγείας, και διατροφή σε ανταπόκριση με χρόνιες καταστάσεις. Τα αποτελέσματα συσχετίστηκαν με μια σημαντική μείωση της γενικής θνησιμότητας στα ηλικιωμένα άτομα ηλικίας < 80 ετών, αλλά όχι στα άτομα ηλικίας > 80 ετών. (Lasheras et al, 2000)

Κεφαλαίο 3.0 Λιπίδια και καρκίνος του μαστού

3.1 ω-3 και ω-6 λιπαρά οξέα

Συγκεκριμένοι τύποι λιπών, και ιδιαίτερα το μονοακορεστο λίπος και η αναλογία των ω -3 και ω -6 λιπαρών οξέων, φαίνεται να επηρεάζουν περισσότερο τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. (Duncan, 2004) Τα λιπαρά οξέα είναι αλυσίδες υδρογονανθράκων με μια καρβοξυλική ομάδα από τη μία πλευρά. Στα κορεσμένα λιπαρά οξέα, όλα τα άτομα άνθρακα συνδέονται με μονούς δεσμούς. Τα ακόρεστα λιπαρά οξέα έχουν άτομα άνθρακα που συνδέονται με διπλούς δεσμούς. Η διαφορά μεταξύ ω -3 και ω -6 λιπαρά οξέα είναι ότι τα ω -3 λιπαρά οξέα έχουν τον πρώτο διπλό δεσμό τρεις άνθρακες από το μεθύλιο τέλος της ανθρακικής αλυσίδας και τα ω -6 λιπαρά οξέα έχουν τον πρώτο διπλό δεσμό έξι άνθρακες από το μεθύλιο τέλος. Και τα ω -3 και τα ω -6 λιπαρά οξέα μπορούν να ενσωματωθούν στα φωσφολιπίδια κυτταρικών μεμβρανών όπως καταναλώνονται στη διατροφή ή μπορούν να επιμηκυνθούν σε λιπαρά οξέα μακράς-λύσου της ίδιας σειράς, αλλά τα ω -3 και ω -6 λιπαρά οξέα δεν αλληλομετατρέπονται. Τα ίδια ένζυμα χρησιμοποιούνται από τα ω -3 και ω -6 λιπαρά οξέα ως υπόστρωμα για την διαδοχική παραγωγή των διάφορων κυτταροκινών. (Hardman, 2004)

Και τα ω -6 και τα ω -3 λιπαρά οξέα είναι απαραίτητα και πρέπει να παρασχεθούν από τη διατροφή. Το λινελαϊκό οξύ (ω -6) βρίσκεται στους φυτικούς σπόρους και τα έλαια όπως από τον καρδαμο, τους ηλίανθους, τη σόγια και το καλαμπόκι. Το λινολενικό οξύ (ω -3) βρίσκεται στα σκούρα πράσινα φυλλώδεις λαχανικά, στο λιναρόσπορο, το καρύδι και τη μαύρη σταφίδα. Τα παχιά ψάρια που βρίσκονται σε κρύα, βαθιά-ύδατα είναι πλούσιες πηγές ω -3 λιπαρών οξέων και η θαλάσσια τροφική αλυσίδα είναι βασισμένη στα ω -3 λιπαρά οξέα, τα οποία είναι παρόντα στο πλαγκτόν και τα άλγη με τα οποία τα ψάρια τρέφονται. (Bartsch et al, 1999)

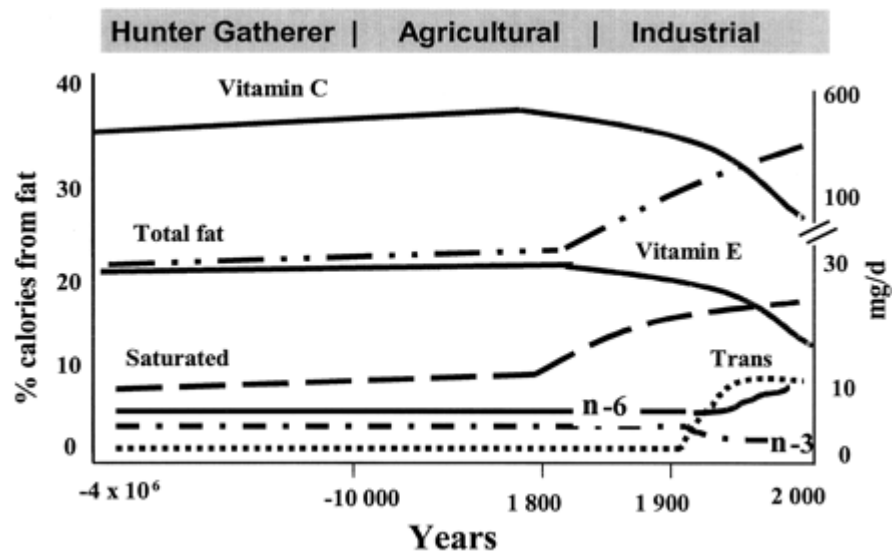
Μερικά επιδημιολογικά και σαφή πειραματικά στοιχεία έχουν συνδέσει μια υψηλή διατροφική πρόσληψη ω-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, ειδικά σε συνδυασμό με μια χαμηλή πρόσληψη ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων με αυξανόμενο κίνδυνο για τον καρκίνο του μαστού, του εντέρου και πιθανώς του προστάτη. Τα ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα ενισχύουν την καρκινογένεση και τη μετάσταση στα πειραματόζωα με διάφορους μηχανισμούς, ενώ τα ω-3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μπορούν να εμποδίσουν την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων στην αρχική φάση. Μια διατροφή υψηλή σε ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μπορεί να έχει μακροπρόθεσμες παρενέργειες, συμπεριλαμβανομένου της καρκινογένεσης, της υπερσουλιναιμίας και αθηροσκλήρωσης. (Bartsch et al, 1999)

Οι σημερινές δυτικού τύπου κοινωνίες χαρακτηρίζονται από τα εξής: 1) αύξηση στην πρόσληψη θερμιδικής ενέργειας και μείωση στις ενεργειακές δαπάνες 2) αύξηση στην πρόσληψη του κορεσμένου λίπους, στα (ω-6) λιπαρά οξέα και *trans* λιπαρά οξέα και μείωση στην πρόσληψη των (ω-3) λιπαρών οξέων, μείωση στους σύνθετους υδατάνθρακες και τη πρόσληψη φυτικών ινών 4) αύξηση στην κατανάλωση δημητριακών και μείωση στην κατανάλωση φρούτων και λαχανικών 5) μείωση στην πρόσληψη πρωτεΐνης, αντιοξειδωτικών και ασβεστίου. Επιπλέον, η αναλογία (ω-6) / (ω-3) λιπαρών οξέων είναι σήμερα, 16.74:1, ενώ κατά τη διάρκεια της εξέλιξης (evolution) ήταν 2-1:1 (πίνακας 7) (σχήμα 3) (Simopoulos, 2001b)

Πίνακας 9 Αναλογίες (ω-6) / (ω-3) λιπαρών οξέων στους διάφορους πληθυσμούς.
(Simopoulos, 2001b)

Πληθυσμός	(n-6):(n3)
Παλαιολιθικός	0.79
Ελλάδα πριν το 1960	1.00–2.00
Σύγχρονη Αμερική	16.74
Σύγχρονη Αγγλία και Βόρεια Ευρώπη	15.00
Σύγχρονη Ιαπωνία	4.00

Σχήμα 4. "Υποθετικό σχέδιο πρόσληψης λίπους, λιπαρών οξέων (ω -6, ω -3, *trans* και ολικά) (ως ποσοστό της ενέργειας από το λίπος) και εισαγωγή των βιταμινών E και C (mg/d). Τα στοιχεία παρεκτείνθηκαν από αναλύσεις σε πληθυσμούς και τις υποθετικές αλλαγές τους κατά τη διάρκεια των προηγούμενων 100 ετών."(Simopoulos, 1999) (Simopoulos, 2001b)



Η αναλογία αυξάνεται κατά τη διάρκεια των χρόνων: ενώ η διατροφή του μεσολιθικού ατόμου είχε μια αναλογία 1-4:1, η ευρωπαϊκή διατροφή τώρα έχει αναλογία 10-14:1. Η παρούσα μέση αναλογία στο Ισραήλ είναι περίπου 22-26:1, όπως φαίνεται στη σύσταση των υποδόριων λιπαρών οξέων. Αυτό είναι μια από τις υψηλότερες αναλογίες του διαιτητικού λίπους πολυακόρεστων/κορεσμένων στον κόσμο, η κατανάλωση των ω-6 πολυακορεστων λιπαρών οξέων είναι περίπου 8% υψηλότερη απ'ό,τι στις ΗΠΑ και 10-12% υψηλότερη απ'ό,τι στις περισσότερες ευρωπαϊκές χώρες. (Yam et al, 1996).

3.2 Μηχανισμοί των πιθανών χημειοπροστατευτικών επιδράσεων των ω-3

λιπαρών οξέων στην καρκινογένεση.

Διάφοροι βιοχημικοί μηχανισμοί με τους οποίους τα ω-3 πολυακορεστα λιπαρά οξέα έχουν ενδεχομένως επιπτώσεις στην καρκινογένεση έχουν προταθεί. Αυτοί οι μηχανισμοί περιλαμβάνουν 1) καταστολή του αραχιδονικού οξέος (AA, 20:4ω-6)-παραγόμενη βιοσύνθεση εικοσανοειδών, η οποία οδηγεί στην αλλαγμένη ανοσοποιητική αντίδραση στα καρκινικά κύτταρα και τη διαμόρφωση της φλεγμονής,

του πολλαπλασιασμού των κυττάρων, της απόπτωσης, της μετάστασης, και της αγγειογένεσης. 2) επίδραση στην δραστηριότητα του παράγοντα μεταγραφής, την έκφραση γονιδίων και τη μεταγωγή σημάτων, η οποία οδηγεί στις αλλαγές στο μεταβολισμό, την αύξηση των κυττάρων, και τη διαφοροποίηση, 3) αλλαγή του μεταβολισμού οιστρογόνου, η οποία οδηγεί στη μειωμένη οιστρογόνο-υποκινημένη αύξηση κυττάρων 4) αυξανόμενη ή μειωμένη παραγωγή των ελευθέρων ριζών και 5) μηχανισμοί που περιλαμβάνουν την ευαισθησία ινσουλίνης και τη ρευστότητα μεμβρανών. (Larsson et al, 2004)

Διάφορες μελέτες έδειξαν ότι οι διατροφές που περιέχουν αραβοσιτελαιο, με τα υψηλά επίπεδα ω-6 πολυακορεστων λιπαρών οξέων όπως το λινελαϊκό οξύ, ενισχύουν την καρκινογένεση στον καρκίνο του στήθους και εντέρου στα τρωκτικά, ενώ το ιχθυέλαιο, που είναι πλούσιο σε ω-3 πολυακορεστο οξύ, μειώνει την καρκινογένεση. (Pose, 1997). Ο Hubbard et al διαπίστωσε ότι τα ποντίκια που τράφηκαν με διατροφές που εμπλουτίστηκαν με ω-3 λιπαρά οξέα όπως το ιχθυέλαιο είχαν τους σημαντικά μικρότερους αριθμούς όγκου του μαστού στην αρχική φάση και συνολικό αριθμό μεταστάσεων. (Hubbard και λοιποί, 1998). Οι Εσκιμώοι, που καταναλώνουν ψάρια και κρέας από θαλάσσια θηλαστικά πλούσια σε ω-3 λιπαρά οξέα, και οι Ιάπωνες ψαράδες, που έχουν τη μεγαλύτερη κατανάλωση ψαριών κατά κεφαλήν στον κόσμο, έχουν υψηλά επίπεδα στο αίμα τους μακράς λύσου ω-3 πολυακορεστων λιπαρών και χαμηλά ποσοστά καρκίνων του μαστού και εντέρου, παρά τη γενική υψηλή κατανάλωσή λίπους τους. (Bartsch et al, 1999)

Ένας περιορισμένος αριθμός κλινικών μελετών δείχνει ότι τα (ω-3) λιπαρά οξέα μπορούν να είναι ευεργετικά όταν καταναλώνονται πριν από τη χημειοθεραπεία.

Μια έκθεση από τον Bougnoux et al παρουσιάζει κάποια στοιχεία ότι τα (ω-3) λιπαρά οξέα μπορούν να είναι χρήσιμα κατά τη διάρκεια της θεραπείας καρκίνου. Αυτά τα αποτελέσματα δείχνουν ότι το επίπεδο του DHA στο λιπώδη ιστό του μαστού των ασθενών με πλήρη ή μερική ύφεση χάρη στα κυτταροτοξικά φάρμακα ήταν πιο υψηλό απ'ό,τι στους ασθενείς χωρίς αντίδραση ή πρόοδο. Αυτό το πιο υψηλό επίπεδο αντιπροσωπεύει αυξημένη μακροπρόθεσμη κατανάλωση (ω-3) λιπαρών οξέων από αυτούς τους ασθενείς. Είναι επίσης δυνατό να αυξηθεί το DHA στον ιστό του μαστού από τη βραχυπρόθεσμη κατανάλωση των (ω-3) λιπαρών οξέων. (Bougnoux et al, 1999)

Ο Matsuba et al, εξέτασε την επιρροή στην καρκινογένεση των ζώων τριών ελαίων που διέφεραν στη ω-6/ω-3 αναλογία, εξαιτίας των διαφορών στις συγκεντρώσεις του λινολειακού οξέος και α-λινολενικού οξέος. Σε σύγκριση, με το λάδι από σπόρους καρδάμου (70% λινολειακού οξέος και 0.1% α-λινολενικού οξέος) και το σογιέλαιο (50% λινολειακού οξέος και 5% α-λινολενικού οξέος), το λάδι “perilla” (που χρησιμοποιείται στην Ιαπωνία, που περιέχει 15% λινολειακού οξέος και 65% α-λινολενικού οξέος) εμποδίζει τον καρκίνο του μαστού, του εντέρου και του νεφρού στους αρουραίους και του μαστού στα ποντίκια. (Matsuba et al, 1998)

Κεφαλαίο 4.0 Καρκίνος του μαστού και ελαιόλαδο

4.1 Χημειοπροστατευτική δράση του ελαιολάδου.

Τα υψηλά επίπεδα κατανάλωσης ελαιολάδου θεωρούνται ξεχωριστό χαρακτηριστικό της παραδοσιακής μεσογειακής διατροφής. Για αιώνες, το ελαιόλαδο είναι στην Ελλάδα και άλλες μεσογειακές χώρες γνωστό για τις θεραπευτικές και θρεπτικές ιδιότητές του. Η χρήση του ελαιολάδου επεκτείνεται τώρα πέρα από την περιοχή της Μεσογείου. (Hu, 2003) Δεν έχει προστατευτική επίδραση μόνο κατά του καρκίνου, ειδικά του κολλόν, του ορθού και του μαστού, αλλά μειώνει σημαντικά τη θνησιμότητα από τις καρδιακές παθήσεις, λόγω των υψηλών επιπέδων του σε λιπαρά οξέα και πολυφαινολικες ενώσεις (Gerber, 1994)

Οι διαφορετικές χώρες και περιοχές στη λεκάνη της Μεσογείου έχουν τις διατροφικές παραδόσεις τους, αλλά σε όλες τους το ελαιόλαδο καταλαμβάνει μια σημαντική θέση. Από μια άποψη, το ελαιόλαδο είναι σημαντικό, όχι μόνο επειδή έχει τόσες ευεργετικές ιδιότητες, αλλά και επειδή διευκολύνει την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων λαχανικών και οσπρίων υπό μορφή ακατέργαστων σαλατών και μαγειρευμένων τροφίμων. (Sacks and Willet, 1991) Στην Ιταλία και την Ισπανία όπου το ελαιόλαδο είναι βασικό είδος στη διατροφή, η εμφάνιση του καρκίνου του μαστού είναι χαμηλότερη από αυτή στη Βόρεια Αμερική και τη Βόρεια Ευρώπη. Οι Ελληνίδες, που καταναλώνουν περίπου 42% της θερμιδικής τους ενέργειας ως λίπος, κυρίως από το ελαιόλαδο, έχουν χαμηλότερα ποσοστά καρκίνου του μαστού από τις γυναίκες στις ΗΠΑ, των οποίων η πρόσληψη ενέργειας από το λίπος είναι περίπου 35%. (Assmann et al, 1997)

Το ελαιοδοχείο μπορεί να καταναλωθεί σαν φυσικό ανεπεξέργαστο προϊόν , γνωστό σαν έξτρα παρθένο ελαιόλαδο, ή σαν ραφινρισμένο προϊόν. (Owen et al, 2000).

Το παρθένο ελαιόλαδο και το ραφινρισμένο ελαιόλαδο, διαφέρουν λίγο στη σύνθεση. Το μονοακορεστο ελαϊκό οξύ (C18 : 1) είναι το κύριο συστατικό, αλλά υπάρχουν θρεπτικά σχετικές συνεισφορές από το κορεσμένο παλμιτικό οξύ (C16 : 0) και το απαραίτητο πολυακόρεστο λινελαϊκό οξύ (C18 : 2), ενώ μόνο ένα μικρό ποσοστό λινολενικού οξέος (C18 : 3) είναι παρόν. Το ποσοστό του λινελαϊκού οξέος, που είναι ειδικά επιρρεπής σε ανεπιθύμητη οξείδωση από διάφορες διαδικασίες, τείνει να είναι υψηλότερο στα ελαιόλαδα από τις νοτιότερες και θερμότερες περιοχές της Μεσογείου έναντι των ελαιολάδων από άλλες περιοχές. (Owen et al, 2000a)

Πίνακας 10. Προφίλ λιπαρών οξέων για τρεις τύπους ελαιολάδων.(Owen et al, 2000)

Λιπαρά Οξέα σαν % των συνολικών λιπαρών	
Λιπαρά Οξέα	οξέων
Ολειαο (C _{18:1})	63.0–83.0
Παλμιτικό (C _{16:0})	7.0–17.0
Λινολειαο (C _{18:2})	Μεγιστο, 13.5
Στεατικό (C _{18:0})	1.5–4.0
Παλμιτολειαο(C _{16:1})	0.3–3.0
Λινολενικo (C _{18:3})	Μεγιστο, 1.5
Άλλα	Μεγιστο, 3.0

Πρόσφατες μελέτες έχουν δείξει ότι οι ελιές και το ελαιόλαδο περιέχουν άφθονα αντιοξειδωτικά. Οι ελιές περιέχουν μέχρι 16 g/kg υδροξυτυροσολης, τυροσολης και τα φαινολικά προπιονικά οξέα. Το ελαιόλαδο, και ιδιαίτερα το παρθένο, περιέχει τα μικρότερα ποσοστά υδροξυτυροσολης και τυροσολης, αλλά περιέχει άφθονες λιγνανες. Και οι ελιές και το ελαιόλαδο περιέχουν μικρότερα ποσοστά άλλων ενώσεων που είναι αντικαρκινικές καθώς επίσης και το ανθεκτικό στην υπεροξειδωση, ελαϊκό οξύ. Είναι πιθανό ότι η κατανάλωση ελίων και ελαιολάδου στη νότια Ευρώπη να αντιπροσωπεύει τα ευεργετικά αποτελέσματα στην υγεία της μεσογειακής διατροφής.(Owen et al, 2004). Έρευνες σε πειραματόζωα και in vitro μελέτες προτείνουν ότι οι φαινόλες του ελαιολάδου είναι αποτελεσματικά αντιοξειδωτικές. (Vischers et al, 2002)

Οι σημαντικότερες φαινολικές ενώσεις που προσδιορίζονται και που ποσολογούνται στο ελαιόλαδο ανήκουν στις απλές φαινόλες και τις λιγνανες. Και οι δυο κατηγορίες έχουν ισχυρές αντιοξειδωτικές ιδιότητες. Η μεγάλη κατανάλωση έξτρα-παρθένου ελαιολάδου, που είναι ιδιαίτερα πλούσιο σε αυτά τα φαινολικά αντιοξειδωτικά, προσφέρει ιδιαίτερη προστασία ενάντια στον καρκίνο (μαστού, δέρματος), τις στεφανιαίες καρδιακές παθήσεις, και τη γήρανση με την παρεμπόδιση του οξειδωτικού στρες.(Owen et al, 2000b)

Αυτήν την περίοδο υπάρχουν αυξανόμενα στοιχεία ότι τα αντιδραστικά είδη οξυγονου περιλαμβάνονται στην αιτιολογία των νεοπλασμάτων σχετικών με την παχυσαρκία, όπως ο καρκίνος του μαστού. Ένας πιθανός μηχανισμός είναι ότι μια υψηλή πρόσληψη ωμέγα-6 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων που είναι ειδικά επιρρεπής σε υπεροξειδωση λιπιδίων που αρχίζει και που διαδίδεται από τα αντιδραστικά είδη οξυγονου,

οδηγεί στο σχηματισμό των ιδιαίτερα υπέρ-μεταλλαξιογονικών συμπλεγμάτων DNA (Owen et al, 2000c)

Οι λιγνανες αποτελούν μια σημαντική συμβολή στο φαινολικό μέρος του ελαιολάδου και επομένως μπορεί να διαδραματίσουν έναν σημαντικό ρόλο στην υγεία προωθώντας τα αποτελέσματα της μεσογειακής διατροφής. Οι λιγνανες είναι ένας τύπος φυτό-οιστρογόνων. Πεπτονται στο παχύ έντερο και μετατρέπονται σε ενώσεις που θεωρούνται ότι δρουν προστατευτικά ενάντια στον καρκίνο.(εντεροδιολιγνανες και εντερολακτονολιγνανες). Το ενδιαφέρον για τις λιγνανες ως πιθανός χημειοπροστατευτικός παράγοντας άρχισε πριν από 20 χρόνια όταν ανακαλύφθηκε ότι ορισμένες κατηγορίες θα μπορούσαν να αναγνωριστούν και να ποσολογηθούν σε βιολογικό υλικό, ειδικά στα ανθρώπινα ούρα. (Owen et al, 2000a)

Τα τρόφιμα που περιέχουν υψηλά ποσοστά λιγνανων έχουν βρεθεί να είναι προστατευτικά κατά του καρκίνου του μαστού. Η κατανάλωση λιναρόσπορου, μια συγκεντρωμένη πηγή λιγνανων, έχει αποδειχθεί να εμποδίζει τη προώθηση όγκων στο μαστό (Serraino και Thompson, 1992) και την ανάπτυξη των πρόωρων δεικτών της καρκινογένεσης στο μαστό (Serraino και Thompson, 1991).Επίσης έχει αποδειχθεί ότι η συγκέντρωση των λιγνανων στα ούρα των ασθενών με καρκίνο μαστού είναι χαμηλότερη απ'ό,τι στα ούρα των παμφάγων και χορτοφάγων γυναικών και των γυναικών με χαμηλό κίνδυνο του καρκίνου του μαστού. (Ingram et al, 1997) Οι λιγνανες είναι επίσης ισχυρά αντιοξειδωτικά in vitro και εμποδίζουν την υπεροξειδωση λιπιδίων in vivo. (Kang et al, 1998)

Σε μια μελέτη για τη σχέση μεταξύ της περιεκτικότητας σε λιπαρά οξέα του λιπώδους ιστού και του καρκίνου του μαστού, μια ισχυρή αντίστροφη σχέση βρέθηκε μεταξύ των αποθηκών του ελαϊκού οξέος και του καρκίνου του μαστού στις Ισπανίδες. (Simonsen et al, 1998). Τα προστατευτικά αποτελέσματα μιας υψηλής πρόσληψης σε λιπαρά οξέα που προέρχονται κυρίως από το ελαιόλαδο και μια χαμηλή πρόσληψη των ω - 6 λιπαρών οξέων φάνηκε σε πειραματόζωα, στα οποία ο Takeshita et al, διαπίστωσε ότι η επίπτωση των αδενοκαρκινωμάτων του κόλπου στα ποντίκια και των όγκων μαστού *σησης* αρουραίους ήταν σημαντικά υψηλότερα στα ζώα που ακολούθησαν μια διατροφή πλούσια σε λινελαϊκό οξύ απ'ό,τι στα ζώα που ακολούθησαν μια διατροφή που εμπλουτίστηκε με το ελαϊκό οξύ ή μια χαμηλής περιεκτικότητας σε λιπαρά διατροφή (Takeshita et al, 1997).

Κεφαλαίο 5.0 Λαχανικά και φρούτα, βιταμίνες A, C, και E, φολικό οξύ, καροτενοειδή, λυκοπενιο και καρκίνος του μαστού.

Υπάρχουν διάφοροι βιολογικοί εύλογοι λόγοι για τους οποίους η κατανάλωση λαχανικών και φρούτων επιβραδύνουν ή αποτρέπουν την αρχή των χρόνιων παθήσεων. Τα λαχανικά και τα φρούτα είναι πλούσιες πηγές ποικίλων θρεπτικών συστατικών, συμπεριλαμβανομένων των βιταμινών, των μετάλλων, των ιχνοστοιχείων και των φυτικών ινών, και πολλών άλλων κατηγοριών βιολογικά ενεργών ενώσεων. (Lampe, 1999)

Οι μεταβολικές και πειραματικές μελέτες παρέχουν έναν πιθανό μηχανισμό για την σχέση μεταξύ της υψηλής πρόσληψης των λαχανικών και χαμηλότερης εμφάνισης καρκίνου του μαστού, υποδεικνύοντας ότι η μεθυλίωση του DNA, όπως μπορεί να εμφανιστεί στις διατροφές ανεπαρκείς σε μεθύλιο, μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο

εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Μια διατροφή ανεπαρκής σε μεθύλιο μπορεί να προκύψει από μια έλλειψη θρεπτικών συστατικών που επηρεάζουν τις αντιδράσεις μεθυλίωσης, όπως το φυλλικό οξύ που βρίσκεται στα πράσινα, φυλλώδη λαχανικά (Zhu και Williams , 1998) Μια μελέτη, που αξιολόγησε τη σχέση μεταξύ του φυλλικού οξέος και του καρκίνου του μαστού τόνισε τον προστατευτικό ρόλο του φυλλικού οξέος στην καρκινογένεση στο μαστό και πρότεινε περαιτέρω ότι η επίδραση του φυλλικού οξέος μπορεί να τροποποιηθεί από την διατροφική πρόσληψη μεθιονίνης, βιταμίνης B12, και της βιταμίνης B6. (Shrubsole et al, 2001)

Το φυλλικό οξύ, η βιταμίνη B12, και η φωσφορική πυριδοξαλη , η κύρια ενεργός μορφή βιταμίνης B6, έχουν διάφορους βιολογικούς ρόλους που τους καθιστούν ενδεχομένως σημαντικούς στον καρκίνο. Κατ' αρχάς, λειτουργούν σαν συνένζυμα στη σύνθεση πουρινών και θυμιδίνης για τη σύνθεση DNA. Τα μειωμένα επίπεδα αυτών των βιταμινών μπορούν να οδηγήσουν σε διάσπαση των χρωμοσωμάτων και τη διακοπή της επισκευής του DNA. Δεύτερον, το φυλλικό οξύ και η βιταμίνη B12 περιλαμβάνονται στη μεθυλίωση του DNA. Η βιταμίνη B-12 και το φυλλικό οξύ παίρνουν μέρος στο σχηματισμό της μεθιονίνης από την ομοκυστείνη. Τρίτον, επαρκής ποσότητες βιταμίνης B6 είναι σημαντικές για την μετατροπή της ομοκυστείνης σε κυστείνη. Ανεπαρκείς ποσότητες φυλλικού οξέος, βιταμίνης B6 και βιταμίνης B12, καθορίζουν τα υψηλά επίπεδα ομοκυστείνης στο αίμα. (Zhang et al, 2003)

Σε μια σειρά ασθενών-μαρτύρων μελετών που έγιναν στη Βόρεια Ιταλία, οι σχετικοί κίνδυνοι (RR) των περισσότερων κοινών επιθηλιακών καρκίνων κυμάνθηκε μεταξύ 0,2 και 0,7 για τον υψηλότερη εναντίον της χαμηλότερης πρόσληψης

λαχανικών.(La Vecchia, 2002) Μια άλλη μελέτη εξέτασε τη σχέση μεταξύ της συχνότητας της κατανάλωσης λαχανικών και φρούτων και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου σε διάφορα μέρη του σώματος. Η β-καροτίνη, η βιταμίνη C και E παρουσίασαν σημαντική αντίστροφη σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στο στόμα, τον φάρυγγα, τον οισοφάγο και το μαστό.(La Vecchia et al, 2001)

Η σχέση μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού με την πρόσληψη λαχανικών, φρούτων και σχετικών μικροστοιχείων, μελετήθηκε σε μια ασθενών-μαρτύρων μελέτη μεταξύ των κινέζων γυναικών στη Σαγκάη, όπου τα διατροφικά πρότυπα διαφέρουν ουσιαστικά από άλλους πληθυσμούς μελέτης. Η κατανάλωση των φρούτων, εκτός από τα καρπούζια και τα μήλα, συνδέθηκε αντιστρόφως με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Αυτό υποδεικνύει ότι η υψηλή κατανάλωση ορισμένων λαχανικών και φρούτων μπορεί να συνδεθεί με έναν μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. (Malin et al, 2003) Μια ασθενών-μαρτύρων μελέτη στην Ουρουγουάη που αξιολόγησε εάν η προστατευτική επίδραση που συνδέεται με τα λαχανικά και τα φρούτα στον καρκίνο του μαστού θα μπορούσε να δικαιολογηθεί από τις θρεπτικές ουσίες και τις βιοενεργα συστατικά που υπάρχουν σε αυτά τα τρόφιμα. Η συνολική πρόσληψη λαχανικών, φρούτων, φυτικών ινών, βιταμίνης C, βιταμίνης E, λυκοπενίου, φυλλικού οξέος και φυτοστερολών συνδέθηκε αντίστροφα με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού (Ronco et al, 1999)

Σε αντίθεση, μια μετά-ανάλυση 8 μελετών δεν βρήκε οποιαδήποτε προστασία από τα λαχανικά ή τα φρούτα. (Smith-Warner et al, 2001) Επίσης, τα αποτελέσματα από μια βασισμένη στον πληθυσμό ασθενών-μαρτύρων μελέτη δεν παρείχε

ικανοποιητικά στοιχεία ότι μια υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, φυλλικού οξέος, μεθειονίνης ή κυστεΐνης μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. (Thorand et al, 1998)

Επίσης, καμία σημαντική σχέση δεν φάνηκε, μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού και σε μια αυξανόμενη πρόσληψη φρούτων, μαγειρευμένων λαχανικών, φυτικών ινών, ασβεστίου, μαγγανίου, ή σιδήρου σε μια ασθενών-μαρτύρων μελέτη στη Χαϊδελβέργη (Adzersen et al, 2003) Επιπλέον, η NNetherlands Cohort Study, εξέτασε τη σχέση μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού και της πρόσληψης βιταμίνης C και E, ρετινόλης, β-καροτίνης, φυτικών ινών, λαχανικών, φρούτων και πατατών. Τα αποτελέσματα δεν πρότειναν καμία ισχυρή σχέση στην αιτιολογία του καρκίνου του μαστού. (Verhoeven et al, 1997)

Οι βιταμίνες A, C, E και τα καροτινοειδή έχουν υποτεθεί να μειώνουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Οι βιταμίνες C και E και τα καροτινοειδή από τους ρόλους τους ως αντιοξειδωτικά και η βιταμίνη A ως ρυθμιστής της διαφοροποίησης κυττάρων. Η βιταμίνη A περιλαμβάνει την προσχηματισμένη βιταμίνη A (εστέρες ρετινόλης και ρετινυλης) και τα καροτινοειδή με τη δραστηριότητα της προβιταμίνης A. Η βιταμίνη A είναι ένα απαραίτητο θρεπτικό στοιχείο για την σωστή λειτουργία διάφορων οργάνων, όπως το δέρμα, το συκώτι, το μάτι, και το ανοσοποιητικό σύστημα. Η βιταμίνη A έχει υποτεθεί να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού μέσω διαφορετικών μηχανισμών. Οι μεταβολίτες της βιταμίνης A ρυθμίζουν την ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση και το θάνατο κυττάρων και δεύτερον, μερικά καροτινοειδή (α- και β-καροτένιο, και β-

κρυπτοξανθίνη) που μπορούν να μετατραπούν σε ρετινόλη έχουν επίσης αντιοξειδωτική δράση. (Cho et al, 2003).

Μια ανάλυση 12 ασθενών-μαρτύρων μελετών ανέφερε μια σημαντική αντίστροφη σχέση μεταξύ της β-καροτίνης , αλλά όχι μεταξύ της προσχηματισμένης βιταμίνης Α, και του κίνδυνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού μεταξύ των μετεμμηνοπαυστικών γυναικών αλλά όχι μεταξύ των προμμηνοπαυστικών γυναικών. (Howe et al, 1990) Σε μια προοπτική μελέτη, μια μέτρια αντίστροφη σχέση παρατηρήθηκε με τη συνολική πρόσληψη βιταμίνης Α αλλά όχι με την πρόσληψη καροτινοειδών (Rohan et al, 1993).

Μια μεγάλη, προοπτική μελέτη αξιολόγησε τις μακροπρόθεσμες προσλήψεις συγκεκριμένων καροτινοειδών, βιταμινών Α, C, και Ε, την κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Η πρόσληψη της β-καροτίνης από τα τρόφιμα και τα συμπληρώματα τροφίμων, της λουτεΐνης/ζεαξανθίνης, και της βιταμίνης Α από τα τρόφιμα ήταν ελαφρώς αντιστρόφως συνδεδεμένη με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις προμμηνοπαυστικές γυναίκες. Οι ισχυρές αντίστροφες σχέσεις βρέθηκαν για την αυξημένη κατανάλωση της α-καροτίνης, της β-καροτίνης, της λουτεΐνης/ζεαξανθίνης, της συνολικής βιταμίνης C από τα τρόφιμα, και της συνολικής βιταμίνης Α μεταξύ των προμμηνοπαυστικών γυναικών με ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού. Μια αντίστροφη σχέση βρέθηκε επίσης για την αυξημένη κατανάλωση της β-καροτίνης μεταξύ των προμμηνοπαυστικών γυναικών που κατανάλωναν 15 γρ ή περισσότερο αλκοόλ ημερησίως. Οι προμμηνοπαυστικές γυναίκες που κατανάλωναν πέντε ή περισσότερες μερίδες φρούτων και λαχανικών ανά ημέρα είχαν χαμηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού από εκείνες που κατανάλωναν λιγότερο από δύο μερίδες ανά ημέρα. Αυτή η σχέση ήταν ισχυρότερη μεταξύ των προμμηνοπαυστικών γυναικών που είχαν ένα θετικό οικογενειακό ιστορικό

καρκίνου του μαστού ή εκείνων που κατανάλωναν 15 γρ ή περισσότερο αλκοόλ ανά ημέρα. (Zhang et al, 1999)

Μια ασθενών-μαρτύρων μελέτη στην Ελλάδα αξιολόγησε το ρόλο συγκεκριμένων μικροθρεπτικών στην ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού. Μεταξύ των μετεμμηνοπαυστικών γυναικών, δεν υπήρξε καμία σχέση μεταξύ οποιωνδήποτε από τα μικροθρεπτικά που αξιολογήθηκαν και τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Μεταξύ των προμμηνοπαυστικών γυναικών, η β-καροτίνη, η βιταμίνη C και η βιταμίνη E, ήταν η κάθε μια συνδεδεμένη αντιστρόφως με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού, αλλά μετά από αμοιβαία ρύθμιση μεταξύ των τριών θρεπτικών ουσιών μόνο η β-καροτίνη παρέμεινε σημαντική. (Bohlke et al , 1999)

Η β-καροτίνη μπορεί είναι λιγότερο σημαντική από άλλα καροτινοειδή. Διάφορες μελέτες δεν παρέχουν υποστήριξη για τις αντιοξειδωτικές ιδιότητες της β-καροτίνης και προτείνουν ότι, απομονωμένη από τα άλλα καροτινοειδή, η β-καροτίνη μπορεί ακόμη και να έχει υπεροξειδωτικές ιδιότητες. Επιπλέον, το σύνολο των καροτινοειδών μπορεί να είναι σημαντικότερο από οποιοδήποτε ενιαίο καροτινοειδές που μελετάται μεμονωμένα επειδή τα διάφορα καροτινοειδή εμφανίζονται να εξουδετερώνουν ελεύθερες ρίζες σε διαφορετικές θέσεις μέσα στις μεμβράνες και επομένως μπορούν να λειτουργούν συνεργικά για να μειώσουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου. Τα καροτινοειδή μπορούν επίσης να έχουν άλλες αντιμεταλλαξιογόνες και αντικαρκινικές ιδιότητες. Η λουτεΐνη μπορεί να μειώσει τη δραστηριότητα του κυτοχρώματος P450 1A1, ένας ενεργοποιητής των προκαρκινωμάτων και η β-κρυπτοξανθίνη μπορεί να υποκινήσει την έκφραση του RB, ενός p53-σχετικού γονιδίου. (Terry et al, 2002)

Σε μια ασθενών-μαρτύρων μελέτη τα καροτενοειδη, λουτεΐνη, ζεαξανθίνη β-κρυπτοξανθίνη, λυκοπενιο, α-καροτίνη, β-καροτίνη μετρήθηκαν σε αρχειοθετημένα δείγματα ορών χρησιμοποιώντας την υγρή χρωματογραφία. Υπήρξε μια εμφανής αύξηση στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε μειωμένα επίπεδα της β-καροτίνης , λουτεΐνης , α-καροτίνης , και β-κρυπτοξανθίνης . Ο κίνδυνος καρκίνου του μαστού ήταν περίπου διπλάσιος μεταξύ των ατόμων με τα χαμηλότερα επίπεδα στο αίμα της β-καροτίνης, όπως συγκρίνεται με εκείνους στα υψηλότερα επίπεδα. Ο κίνδυνος που συνδέθηκε με τα άλλα καροτινοειδή ήταν παρόμοιος. Αυτές οι παρατηρήσεις πρόσφεραν στοιχεία που έδειχναν ότι μια χαμηλή πρόσληψη των καροτινοειδών, μέσω μιας φτωχής διατροφής ή/και της έλλειψης συμπληρωμάτων βιταμινών, μπορεί να συνδεθεί με τον αυξανόμενο κίνδυνο καρκίνου του μαστού. (Tonio et al, 2001)

Μια ασθενών-μαρτύρων μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ιταλία υπολόγισε την αναλογία πολλών μεταβλητών και τους πληθυσμό-αποδοτέους κινδύνους για τον καρκίνο του μαστού σε σχέση με τη διατροφική πρόσληψη βήτα-καροτίνης και βιταμίνης E, την κατανάλωση οινοπνεύματος, τη σωματική δραστηριότητα, και για τις μετεμμηνοπαυστικές γυναίκες, το δείκτη μάζας σώματος. Οι κίνδυνοι που συνδέθηκαν με την υψηλή κατανάλωση οινοπνεύματος και τη χαμηλή πρόσληψη β-καροτίνης ήταν μεγαλύτεροι μεταξύ των προμμηνοπαυστικών γυναικών, και ο κίνδυνος που συνδέθηκε με τη χαμηλή σωματική δραστηριότητα ήταν μεγαλύτερος μεταξύ των μετεμμηνοπαυστικών γυναικών. Το 10,2% των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού στις μετεμμηνοπαυστικές γυναίκες ήταν υπέρβαρες. Χαμηλή β-καροτίνη και υψηλή πρόσληψη οινοπνεύματος αποτελούσε το 28,1% των περιπτώσεων. Η χαμηλή πρόσληψη βήτα-καροτίνης και η χαμηλή σωματική δραστηριότητα αποτέλεσαν το 32% και αυτοί οι τρεις παράγοντες αποτέλεσαν μαζί το 33%

των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού στο σύνολο, περίπου το ένα τρίτο των περιπτώσεων καρκίνου του μαστού σε αυτόν τον ιταλικό πληθυσμό. (Mezzeti et al, 1998)

Οι ντομάτες έχουν ειδικό ενδιαφέρον επειδή είναι μια χαρακτηριστική πτυχή της μεσογειακής διατροφής, είναι σχετικά φτηνές και εύκολο να αποθηκευθούν και να διατηρηθούν, και επίσης επειδή είναι η κύρια πηγή του λυκοπενιου. Ο πιθανός ρόλος του λυκοπενιου μειώνει τον παράγοντα I αύξησης ινσουλίνης (IGF-I). Επιπλέον, μπορεί να έχει επιπτώσεις στη δομή και την ακεραιότητα των τοιχωμάτων των μεμβρανών. Εναλλακτικά, η προφανής προστασία του λυκοπενιου μπορεί να οφείλεται σε άλλα μικροθρεπτικά που περιλαμβάνονται στην κύρια πηγή του, τις ντομάτες, επειδή η κατανάλωση ντοματών έχει αποδειχθεί να είναι προστατευτική στα νεοπλάσματα πεπτικών οδών, καθώς επίσης και διάφορους άλλους επιθηλιακούς καρκίνους. Οι σύνθετες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των πολλαπλάσιων θρεπτικών συστατικών μπορούν να συμβάλουν στις αντικαρκινικές ιδιότητες των ντοματών. (LaVecchia, 2002)

Ο Giovannucci, αναθεώρησε την επιδημιολογική λογοτεχνία στην αγγλική γλώσσα σχετικά με την πρόσληψη των ντοματών και των προϊόντων βασισμένων στην ντομάτα και τα επίπεδα του λυκοπενιου στο αίμα σε σχέση με τον κίνδυνο εμφάνισης διάφορων καρκίνων. Τα στοιχεία που υποδείκνυαν όφελος ήταν ισχυρότερα για τους καρκίνους του προστάτη, του πνεύμονα, και του στομαχιού. Τα στοιχεία ήταν επίσης υποδηλωτικά ενός οφέλους για τους καρκίνους του παγκρέατος, του μεγάλου εντέρου και του ορθού εντέρου, του οισοφάγου, της στοματικής κοιλότητας, του μαστού, και του τραχήλου. (Giovannucci, 1999)

Κεφάλαιο 6.0 Συμπέρασμα

Σαν συμπέρασμα, τα στατιστικά δεδομένα απο μόνα τους, δεν μπορούν να αποδείξουν ή να απορρίψουν κάποια θεωρεία. Πιο εκτενής έρευνα για το συγκεκριμένο θέμα, συλλογή περισσότερων στοιχείων και εφαρμογή περιπλοκότερων μεθόδων μπορούν να διαφωτίσουν περισσότερο το πρόβλημα. Στη μελλοντική έρευνα, προσπάθειες πρέπει να γίνουν να εξετάσουν την σχέση μεταξύ όλων των τύπων σωματικής δραστηριότητας κατά τη διάρκεια της ζωής, που περιλαμβάνει επίσης τις καθημερινές δραστηριότητες καθώς επίσης και τις ψυχαγωγικές και επαγγελματικές δραστηριότητες, και τον κίνδυνο καρκίνου του μαστού. Περισσότερη εκτίμηση των ελλοχευόντων βιολογικών μηχανισμών που είναι ενεργοί είναι επίσης απαραίτητη, και για την επιστημονική κατανόηση μεταξύ της επίπτωσης καρκίνου και δραστηριότητας και για να προβεί στις συστάσεις δημόσιας υγείας σχετικά με τον έλεγχο σωματικής δραστηριότητας και σωματικού βάρους ως μέσα για την αρχική πρόληψη του καρκίνου.

Επίσης, είναι αναγκαίες μελέτες με περισσότερες αναλυτικές πληροφορίες σχετικά με τα ω -3 και ω -6 λιπαρά οξέα και βελτιωμένες αναλυτικές προσεγγίσεις που λαμβάνουν υπόψη τους τη βιολογική αλληλεπίδραση μεταξύ διάφορων διατροφικών παραγόντων στην ανάπτυξη καρκίνου. Η περαιτέρω έρευνα στη σύνδεση μεταξύ του καπνίσματος και του καρκίνου του μαστού επιβάλλεται, ειδικά όσον αφορά τη γενετική. Επιπλέον, η αξιολόγηση του αντισυλληπτικού χαπιού τρίτης

γενεάς δεν είναι ακόμα διαθέσιμη, έτσι οι μελέτες της χρήσης χαπιών τρίτης γενεάς και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι απαραίτητες. Επίσης, μελέτες, χρησιμοποιώντας μια προσέγγιση ολόκληρης-διατροφής και όχι ενός απλού αντιοξειδωτικού συστατικού απαιτείται στις μεσογειακές χώρες. Τέλος, οι στόχοι για τη μελλοντική έρευνα πρέπει να περιλάβουν το κέρδος μιας καλύτερης κατανόησης του ρόλου της διατροφής και των γονίδιο-θρεπτικών αλληλεπιδράσεων στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου.

Βιβλιογραφία

1. Adzersen, K.H., P. Jess, K.W. Freivogel, I. Gerhard, G. Bastert (2003) Raw and cooked vegetables, fruits, selected micronutrients, and breast cancer risk: a case-control study in Germany *Nutr Cancer*.46(2): 131-7
2. Ambrosone C. B., J. L. Freudenheim, S.Graham, J. R. Marshall, J. E. Vena, J. R Brasure, A. M Michalek, R. Laughlin, T. Nemoto, K.A. Gillenwater, P.G. Shields (1996a) Cigarette smoking, JV-acetyltransferase 2 genetic polymorphisms, and breast cancer risk. *J. Am. Med. Assoc*, 276: 1494-1501
3. Ambrosone, C.B., J.L. Freudenheim and R. Sinha et al. (1996b) Breast cancer risk, meat consumption and N-acetyltransferase (*NAT2*) genetic polymorphisms. *Int J Cancer* 75:825-30.
4. Assmann,G.deBacker,S.Bagnara,J.Betterdge,G.Crepaldi,A.Fernandez-Cruz,J. Godtfredsen J3- Jacoto, R. Paoletti, S.Renaud,G. Ricciji. RockaJE. Tratwein, E. Urbinati, G. Varely and C. Williams (1997) International concesus statement on olive oil and the Mediterranean diet: implications for health in Europe, *Eur J Cancer Prev* 418-421
5. Awad, A. B., A. Downie, C.S. Fink and U. Kim (2000a) Dietary phytosterol inhibits the growth and metastasis of MDA-MB-231 human breast cancer cells grown in SCID mice. *Anticancer Res.*, 20; 821-824
6. Awad, A. B., A.C. Downie and C.S. Fink (2000b) Inhibition of growth and stimulation of apoptosis by J3-sitosterol treatment of MDA-MB-231 human breast cancer cells in culture. *Int. J. Mol. Med.*, 5: 541-545
7. Ballard-Barbash, R. (1994) Anthropometry and breast cancer. Body size—a moving target. *Cancer* 74:1090-1100
8. Bartsch, H, J. Nair and R.W. Owen (1999) Dietary polyunsaturated fatty acids and cancers of the breast and colorectum: emerging evidence for their role as risk modifiers,*Carcinogenesis*, vol 20, No. 12,2209-2218
9. Bilimoria, M. and M. Morrow (1995) The woman at increased risk for breast cancer evaluation and management strategies, *Cancer J Clin*, 45:263-78
10. Binham, SA, C. Atkinson, J. Liggins, L. Bluck, A. Coward (1998) Phytoestrogens: where are we now? *Br J Nutr*, 79:393-406
11. Bohlke, K., D.Spiegelman, A. Trichopoulou, K. Katsouyanni, D. Trichopoulos (1999) Vitamins A, C and E and the risk of breast cancer: results from a case-control study in Greece. *Br J Cancer*.9(1):23-9.
12. Bougnoux, P., Chajes, V., Germain, E., Hubert, B., Lhuillery, C, Le Floch, O., Body, G. & Calais, G. (1999) Cytotoxic drug efficacy correlates with adipose tissue docosahexaenoic acid level in locally advanced breast carcinoma. *Lipids* 34:S109
13. Boyd, N.F., C. Greenberg and G. Lockwood (1997) Effects at two years of a low-fat, high-carbohydrate diet on radiologic features of the breast: results from a randomized trial. Canadian Diet and Breast Cancer Prevention Study Group. *J Natl Cancer Inst* 89:488-496.
14. Boyle, P. P. Autier, H. Bartelink, J. Baselga, P. Boffetta, J. Burn, H. J. G. Burns, L. Christensen, L. Denis, M. Dicato, V. Diehl, R. Doll, S. Franceschi, C. R. Gillis, N. Gray, L. Gričiute, A. Hackshaw, M. Kasler, M. Kogevinas, S. Kvinnsland, C. La Vecchia, F. Levi, J. G. McVie, P. Maisonneuve, J. M.

- Martin-Moreno, J. Newton Bishop, F. Oleari, P. Perrin, M. Quinn, M. Richards, U. Ringborg, C. Scully, E. Siracka, H. Storm, M. Tubiana, T. Tursz, U. Veronesi, N. Wald, W. Weber, D. G. Zaridze, W. Zatonski and H. zur Hausen (2003) European Code Against Cancer and scientific justification: third version (2003) *Annals of Oncology* 14:973-1005
15. Brekelmans, C.T. (2003) Risk factors and risk reduction of breast and ovarian cancer. *Curr Opin Obstet Gynecol* 15:63-8.
 16. Brinton L. A. and Swanson C. A. (1992) Height and weight at various ages and risk of breast cancer. *Ann. Epidemiol.* 2:597-609
 17. Brose, M.S./T.R. Rebbeck, J.C. Calzone, J.E. Stopfer, K.L. Nathanson and B.L. Weber (2002) Cancer risk estimates for BRCA1 mutation carriers identified in a risk evaluation program. *J Natl Cancer Inst* 94:1365-1372.
 18. Calle, E.E., C. Rodriguez and K. Walker-Thurmond (2003) Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 348:1625-1638.
 19. Cho, E., D. Spiegelman, D. J. Hunter, W. Y. Chen, S. M. Zhang, G. A. Colditz and W. C. Willett (2003) Premenopausal Intakes of Vitamins A, C, and E, Folate, and Carotenoids, and Risk of Breast Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* Vol. 12, 713-720
 20. Chu S. Y., N. C. Lee P. A., Wingo, F. T., Senie, R. S., Greenberg, H. B. Peterson (1991) The relationship between body mass and breast cancer among women enrolled in the Cancer and Steroid Hormone Study. *J. Clin. Epidemiol.* 44:1197-1206
 21. Colditz, G. A, W. C. Willett, D. J. Hunter, M. J. Stampfer, J. E. Manson, C. H. Hennekens and B.A. Rosner (1993) Family history, age, and risk of breast cancer. Prospective data from the Nurses' Health Study *Jama*, 271:270-3
 22. Couch, F.J., J. R. Cerhan, R.A. Vierkant, D.M. Grabrick, T. M. Therneau, V. S. Pankratz, L. C. Hartmann, J. E. Olson, C. M. Vachon and T. A. Sellers (2001) Cigarette Smoking Increases Risk for Breast Cancer in High-Risk Breast Cancer Families. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* Vol. 10, 327-332
 23. D'Avanzo, B., O. Nanni and C. La Vecchia (1996) Physical activity and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 5:155-160.
 24. Dai, Q. X. Shu, F. Jin, Y. Gao, Z. Ruan and W. Zheng (2002) Consumption of Animal Foods, Cooking Methods, and Risk of Breast Cancer. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* Vol. 11, 801-808
 25. de Lorgeril, M., P. Salen, J.L. Martin, I. Monjaud, P. Boucher and N. Mamelle (1998) Mediterranean dietary pattern in a randomized trial. Prolonged survival and possible reduced cancer rate. *Arch. Intern. Med.* 158:1181-1187.
 26. de Lorgeril, M., S. Renaud, N. Mamelle, J. Salen, J.L. Martin, I. Monjaud, J. Guidollet, P. Touboul and J. Delaye (1994) Mediterranean alpha-linolenic acid-rich diet in the secondary prevention of coronary heart disease. *Lancet* 343:1454-1459.
 27. de Sanjose, S., P. Viladiu, F. Cordon, L. Vilardell, R. Marcos, and A. Izquierdo (1998) Breast cancer and heredity: results of a population case-control study in Girona *Med Clin (Barc)* 110(10): 370-2
 28. Delfino R. J., C. Smith, J.G. West, H.J. Lin, E. White, S.Y. Liao, J.S. Gim, H.L. Ma, J. Butler and H. Anton-Culver (2000) Breast cancer, passive and active cigarette smoking and iV-acetyltransferase 2 genotype.
 29. DeStefani, E., A. Ronco, M. Mendilaharsu, M. Guidobono, H. Deneo-

- Pellegrini (1997) Meat intake, heterocyclic amines, and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Cancer Epidemiol Biomark Prev* 6:573-81.
30. Duncan, A.M. (2004) The role of nutrition in the prevention of breast cancer. *AACN Clin Issues* 15(1):119-35.
 31. Fentiman, I.S., (1990) The causes of breast cancer. In :*Detection and treatment of early breast cancer*, Philadelphia: Lippincott, 1-30
 32. Ford, D. and D.F. Easton (1995) The genetics of breast and ovarian cancer. *Br. J. Cancer* 72:805-812
 33. Ford, D., D.F. Easton and J. Peto (1995) Estimates of the gene frequency of BRCA1 and its contribution to breast and ovarian cancer incidence. *Am J Hum Genet* 57:1457-1462.
 34. Franceschi, S. and A. Favero (1999) The role of energy and fat in cancers of the breast and colon-rectum in a southern European population. *Ann Oncol.* 10 Suppl 6:61-3.
 35. Friedenreich M. and M.R. Orenstein (2002) Physical Activity and Cancer Prevention: Etiologic Evidence and Biological Mechanisms. *J. Nutr.* 132:3456S-3464S
 36. Friedenreich, CM., K.S. Courneya and RE. Bryant (2001) Influence of physical activity in different age and life periods on the risk of breast cancer. *Epidemiology* 12:604-612.
 37. Gaard, M., S. Tretli, E.B. Loken (1995) Dietary fat and the risk of breast cancer: a prospective study of 25,892 Norwegian women. *Int J Cancer* 63:13-17
 38. Gallus, S., C. Bosetti, C. La Vecchia (2004) Mediterranean diet and cancer risk. *Eur J Cancer Prev.* 13(5):447-52.
 39. Gammon, M. D., J.B. Schoenberg, S.L. Teitelbaum, L.A. Brinton, N. Potischman, C.A. Swanson, D.J. Brogan, R.J. Coates, K.E. Malone and J.L. Stanford (1998) Cigarette smoking and breast cancer risk among young women (United States). *Cancer Causes Control*, 9: 583-590
 40. Gerber, M. (1994). Olive oil and cancer. Hill MJ Giacosa A Caygill CPG eds. *Epidemiology of diet and cancer* 263-275 Ellis Horwood Chichester, UK.
 41. Gerber, M. (2001) The Comprehensive Approach to Diet: A Critical Review. *J. Nutr.* 131:3051S-3055S
 42. Gertig, D.M., S.E. Hankinson and H. Hough et al (1999) N-acetyltransferase 2 genotypes, meat intake, and breast cancer risk. *Int J Cancer* 80: 13-17
 43. Ghadirian P., A. Lacroix, C. Perret P. Maisonneuve, and P. Boyle (1998) Sociodemographic characteristics, smoking, medical and family history, and breast cancer. *Cancer Detect. Prev.*, 22: 485-494
 44. Ginsburg, E.S., N.K. Mello and J.H. Mendelson (1996) Effects of alcohol ingestion on estrogens in postmenopausal women. *JAMA* 1996;276:1747-1751
 45. Ginsburg, E.S., X. Walsh Bwand and X. Gao (1995) The effect of acute ethanol ingestion on estrogen levels in postmenopausal women using transdermal estradiol. *J Soc Gynecol Investig* 2:26-29.
 46. Giovannucci, E. (1999) Tomatoes, Tomato-Based Products, Lycopene, and Cancer: Review of the Epidemiologic Literature. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 91, No. 4, 317-331
 47. Giugliano, D., M. Sedge and J. Sepe. (2001) The Mediterranean Diet: Origins and Myths. *The New England Journal of Medicine* Volume 344:940
 48. Hamajima, N., K. Hirose and K. Tajima (2002) Alcohol, tobacco and breast

- cancer—collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease. *Br J Cancer* 87:1234-1245.
49. Hardman, W.E. (2004) (n-3) Fatty Acids and Cancer Therapy *J. Nutr.* 134:3427S-3430S
 50. Holmberg L., J.A. Baron, T. Byers, A. Wolk, E.M. Ohlander, M. Zack, H. Adami (1995) Alcohol intake and breast cancer risk: effect of exposure from 15 years of age. *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev.*, 4: 843-847
 51. Holmes, M.D. E.F. Schisterman, D. Spiegelman, D.J. Hunter and W.C. Willett (1999) Re: Meta-analysis: dietary fat intake, serum estrogen levels, and the risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 91:1511-2.
 52. Howe, G.R., T. Hirohata, T.G. Hislop, J.M. Iscovich, J.M. Yuan, K. Katsouyanni, F. Lubin, E. Marubini, B. Modan, T. Rohan, et al. (1990) Dietary factors and risk of breast cancer: combined analysis of 12 case-control studies. *J Natl Cancer Inst.* 82(7):561-9.
 53. Hu, F. B. (2003) The Mediterranean Diet and Mortality — Olive Oil and Beyond. *The New England Journal of Medicine* Volume 348:2595-2596
 54. Huang, Z., S.E. Hankinson and G.A. Colditz (1997) Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 278:1407-1411.
 55. Hubbard, N.E., D. Lim and K.L. Erickson (1998) Alteration of murine mammary tumorigenesis by dietary enrichment with n-3 fatty acids in fish oil. *Cancer Lett.*, 124, 1-7.
 56. Hulka, B.S. (1996) Epidemiology of susceptibility to breast cancer. *Prog Clin Biol Res* 395:159-174.
 57. Hunter, D. J. and Willett W. C. (1993) Diet, body size, and breast cancer. *Epidemiol. Rev.* 15:110-131
 58. Hunter, D.J., D. Spiegelman, H.O. Adami, L. Beeson, P.A. van den Brandt and A.R. Folsom (1996) Cohort studies of fat intake and the risk of breast cancer—a pooled analysis. *N Engl J Med* 334:356-61.
 59. Ingram, D., K. Sanders, M. Kolybaba and D. Lopez (1997) Case-control study of phyto-oestrogens and breast cancer. *Lancet* 350:990-994
 60. Jemal, A., A. Thomas, T. Murray and M. Thun (2002) Cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 52:23-47.
 61. Johnson K. C, J. Hu, Y. Mao (2000) Passive and active smoking and breast cancer risk in Canada, 1994-97. The Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. *Cancer Causes Control*, 11: 211-221
 62. Kafatos A, Diacatou A, Voukiklaris G, et al. (1997) Heart disease risk-factor status and dietary changes in the Cretan population over the past 30 y: the Seven Countries Study. *Am J Clin Nutr* 65:1882-1886
 63. Kang, M.H., M. Mait, N. Tsujihara and T. Osawa (1998) Sesamol inhibits lipid peroxidation in rat liver and kidney. *J Nutr* 128:1018-1022.
 64. Kant, A. K., A. Schatzkin, B. I. Graubard and C. Schairer (2000) A prospective study of diet quality and mortality in women. *J. Am. Med. Assoc.* 283:2109-2115.
 65. Kant, A. K., B.I. Graubard and A. Schatzkin (2004). Dietary Patterns Predict Mortality in a National Cohort: The National Health Interview Surveys, 1987 and 1992. *J. Nutr.* 134: 1793-1799
 66. Klein, V., V. Chajes, E. Germain, G. Schulgen, M. Pinault, D. Malvy, T. Lefrancq, A. Fignon, O. Le Floch, C. Lhuillery and P. Bougnoux (2000) Low

- a-linolenic acid content of adipose breast tissue is associated with an increased risk of breast cancer. *Eur. J Cancer*, 36: 335-340
67. Krainer, M., S. Silva-Arrieta, M.G. Fitzgerald, A. Shimada, C. Ishioka and R. Kanamaru (1997) Differential contributions of BRCA1 and BRCA2 to early onset breast cancer, *NEngl J Med* 336:1416-21
 68. Kumle, M., E. Weiderpass, T. Braaten, I. Persson, H. Adami and E. Lund (2002) Use of Oral Contraceptives and Breast Cancer Risk *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* Vol. 11, 1375-1381
 69. Lampe, J.W (1999) Health effects of vegetables and fruit: assessing mechanisms of action in human experimental studies. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 70, No. 3, 475S-490S
 70. Larsson S.C., M. Kumlin, M. Ingelman-Sundberg and A. Wolk (2004) Dietary long-chain n-3 fatty acids for the prevention of cancer: a review of potential mechanisms. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol 79, No. 6, 935-945
 71. Lasheras, C, S. Fernandez and A. M Patterson (2000) Mediterranean diet and age with respect to overall survival in institutionalized, nonsmoking elderly people. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 71, No. 4, 987-992
 72. LaVecchia, C. (2002) Tomatoes, Lycopene Intake, and Digestive Tract and Female Hormone-Related Neoplasms *Experimental Biology and Medicine* 227:860-863
 73. LaVecchia, C, E. Negri, S. Franceschi, A. Decarli, A. Giacosa and L. Lipworth (1995) Olive oil, other dietary fats, and the risk of breast cancer (Italy). *Cancer Causes Control*, 6, 545-555
 74. LaVecchia, C, A. Altieri, A. Tavani (2001) Vegetables, fruit, antioxidants and cancer: a review of Italian studies. *Eur J Nutr.* 40(6):261-7.
 75. Levi, F., C. La Vecchia, F. Lucchini and E. Negri (1995) Cancer mortality in Europe, 1990-1992. *Eur. J. Cancer Prev.* 4:389-417.
 76. Levi, F., C. Pasche and F. Lucchini (1999) Occupational and leisure time physical activity and the risk of breast cancer. *Eur J Cancer* 35:775-778
 77. Malin, A.S., D. Qi, X.O. Shu, Y.T. Gao, J.M. Friedmann, F. Jin, W. Zheng (2003) Intake of fruits, vegetables and selected micronutrients in relation to the risk of breast cancer *Int J Cancer*. 20;105(3):413-8.
 78. Marshall, J.R., Y. Qu and J. Chen (1992) Additional ecological evidence: lipids and breast cancer mortality among women aged 55 and over in China. *Eur J Cancer* 28A: 1720-1727.
 79. Martinez-Gonzalez M.A. and R. Estruch (2004) Mediterranean diet, antioxidants and cancer: the need for randomized trials. *Eur J Cancer Prev.* 13(4):327-35
 80. Martin-Moreno, J.M., W.C. Willett, L. Gorgojo, J.R. Banegas, F. Rodriguez-Artalejo, J.C. Fernandez-Rodriguez, P. Maisonneuve, P. Boyle (1994) Dietary fat, olive oil intake and breast cancer risk *International Journal of Cancer*, vol 58 p.774-778
 81. Matsuba, S., M. Iroh, T. Joh, H. Takeyama, N. Dohi, S. Watanabe and H. Okuyama (1998) Effect of dietary linoleate/alpha-linolenate balance on experimentally induced gastric injury in rats. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*, 59, 317-323
 82. McCullough, M. L., D. Feskanich, M.J. Stampfer, B. A. Rosner, F.B. Hu, D.J. Hunter, J.N. Varyam, G.A. Colditz and W. C. Willett (2000) Adherence to Dietary Guidelines for Americans and risk of major chronic disease in women. *Am. J. Clin. Nutr.* 72:1214-1222.

83. McPherson, K. (2000) Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics, *British Medical Journal*, 321:624-8
84. McTiernan A. (2003), Behavioral Risk Factors in Breast Cancer: Can Risk Be Modified? *The Oncologist*, Vol. 8, No. 4,326-334
85. McTiernan, A. (2000) Associations between energy balance and body mass index and risk of breast carcinoma in women from diverse racial and ethnic backgrounds in the U.S. *Cancer* 88(suppl 5): 1248-1255.
86. McTiernan, A., J.L. Stanford and N.S. Weiss (1996) Occurrence of breast cancer in relation to recreational exercise in women age 50-64 years. *Epidemiology* 7:598-604.
87. Mezzetti, M. C. La Vecchia, A. Decarli, P, Boyle, R, Talamini and S, Franceschi (1998) Population attributable risk for breast cancer: diet, nutrition, and physical exercise. *Journal Of The National Cancer Institute*, Vol 90, 389-394
88. Morimoto, L.M., E. White and Z. Chen (2002) Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 13:741-751.
89. Newmark, H.L. (1997) Squalene, olive oil, and cancer risk: a review and hypothesis, *Cancer Epidemiol Biomarkers prev* 1101-1103.
90. Owen, R.W., A. Giacosa, W.E. Hull, R. Haubner, B. Spiegelhalder, H. Bartsch (2000c) The antioxidant/anticancer potential of phenolic compounds isolated from olive oil. *Eur J Cancer* 36(10): 1235-47.
91. Owen, R.W., A. Giacosa, W.E. Hull, R. Haubner, G. Wurtele, B. Spiegelhalder, H. Bartsch (2000b) Olive-oil consumption and health: the possible role of antioxidants. *Lancet Oncol.* 1:107-12.
92. Owen, R.W., R. Haubner, G. Wurtele, E. Hull, B. Spiegelhalder, H. Bartsch (2004) Olives and olive oil in cancer prevention. *Eur J Cancer Prev.* 13(4):319-26.
93. Owen, R.W., W. Mier, A. Giacosa, W.E. Hull, B. Spiegelhalder and H. Bartsch (2000a) Identification of lignans as major components in phenolic fraction of olive oil. *Clinical Chemistry* 46: 976-988
94. Owen, R.W., Mier, W., Giacosa, A., Spiegelhalder, B. and Bartsch, H. (1999a) The concentration and antioxidant potential of total phenols, simple phenols, secoiridoids and lignans in olive oil. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 125 (suppl.), S31-S32
95. Owen, R.W., W. Mier, W.E. Hull, A. Giacosa, B. Spiegelhalder, and H. Bartsch (1999b) The identification of lignans as major components of the phenolic fraction of olive oil. *J. Cancer Res. Clin. Oncol.*, 125 (suppl.), S31.
96. Pala, V., V. Krogh, P. Muti, V. Chajes, E. Riboli, A. Micheli, M. Saadatian, S. Sieri, F. Berrino (2001) Erythrocyte membrane fatty acids and subsequent breast cancer: a prospective Italian study. *J. Natl. Cancer Inst*, 93: 1088-1095
97. Palmer J. R. and L. Rosenberg (1993) Cigarette smoking and the risk of breast cancer. *Epidemiol. Rev.*, 15:145-156
98. Parazzini F., C. La Vecchia, E. Nefri, S. Franceschi and L. Tozzi (1993), Family history of breast, ovarian and endometrial cancer and risk of breast cancer, *International Journal of Epidemiology*, vol 22,614-618
99. Parkin, D.M. (2001) Global cancer statistics in the year 2000. *Lancet Oncol* 2:533-53.
100. Parkin, D.M., P. Pisani and J. Ferlay (1999) Global cancer statistics. *CA Cancer J Clin* 49:33-64.

101. Plu-Bureau, G and M.G. Le (1997) Oral contraception and the risk of breast cancer. *Contracept Fertil Sex* 25(4): 301-5.
102. Reynolds, P., S. Hurley, D. E. Goldberg, H. Anton-Culver, L. Bernstein, D. Deapen, P. L. Horn-Ross, D. Peel, R. Pinder, R. K. Ross, D. West, W. E. Wright, A Ziogas (2004) Active Smoking, Household Passive Smoking, and Breast Cancer: Evidence From the California Teachers Study *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 96, No. 1,29-37
103. Ries, L.A.G., M.P. Eisner and C.L. Kosary (2002) SEER cancer statistics review, 1973-99. Bethesda, MD: National Cancer Institute.
104. Rockhill, B., W.C. Willett and D.J Hunter (1998) Physical activity and breast cancer risk in a cohort of young women. *J Natl Cancer Inst* 90:1155-1160
105. Rockhill, B., W.C. Willett and D.J. Hunter (1999) A prospective study of recreational physical activity and breast cancer risk. *Arch Intern Med* 159:2290-2296
106. Rohan, T.E., G.R. Howe, CM. Friedenreich, M. Jain, A.B. Miller (1993) Dietary fiber, vitamins A, C, and E, and risk of breast cancer: a cohort study *Cancer Causes Control* 4(1):29-37
107. Ronco, A., E. De Stefani, P. Boffetta, H. Deneo-Pellegrini, M. Mendilaharsu, F. Leborgne (1999) Vegetables, fruits, and related nutrients and risk of breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Nutr Cancer* 35(2):111-9.
108. Rose, D.P. (1997) Effects of dietary fatty acids on breast and prostate cancer: evidence from in vitro experiments and animal studies. *Am. J. Clin. Nutr.*, 66 (suppl.), 1513S-1522S
109. Sacks, F. M. and W. Willett (1991) More on chewing the fat. The good fat and the good cholesterol. *N. Engl. J. Med.*, 325:1740-1742
110. Saliman, E., H. Lagstrom and S. Heikkila (2000) Does breast cancer change patients' dietary habits? *European Journal of Clinical Nutrition* 54:58:844-848.
111. Sancho-Garnier, H. (1998) Epidemiology of breast cancer. *Bull Acad Natl Med* 182(8): 1621-32
112. Scali, J., A. Richard, and M. Gerber. (2001) Diet profiles in a population sample from Mediterranean Southern France. *Public Health Nutr* 4:255-264.
113. Schroder, H., J. Marrugat, J. Vila, M.I. Covas, R. Elosua (2004) Adherence to the Traditional Mediterranean Diet Is Inversely Associated with Body Mass Index and Obesity in a Spanish Population. *J Nutr.* 134(12):3355-3361
114. Sellers, T.A. (1997) Genetic Factors in the Pathogenesis of Breast Cancer: Their Role and Relative Importance *The Journal of Nutrition* Vol. 127 No. 5 929S-932S
115. Sellers, T.A., R.A. Vierkant and J.R Cerhan (2002) Interaction of dietary folate intake, alcohol, and risk of hormone receptor-defined breast cancer in a prospective study of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11:1104-1107.
116. Serraino, M, L.U. Thompson (1991) The effect of flaxseed supplementation on early risk markers for mammary carcinogenesis. *Cancer Lett* 60:135-142
117. Serraino, M. and L.U. Thompson (1992) The effect of flaxseed

- consumption on the initiation and promotional stages of mammary carcinogenesis. *Nutr Cancer* 17:153-159.
118. Shapiro, S., E.A. Coleman, M. Breeders, M. Codd, H. de Koning, J. Fracheboud, S. Moss, E. Paci, S. Stachenko and R. Ballard-Barbash (1998) Breast cancer screening programmes in 22 countries: current policies, administration and guidelines. International Breast Cancer Screening Network (IBSN) and the European Network of Pilot Projects for Breast Cancer Screening. *International Journal of Epidemiology*, Vol 27, 735-742
 119. Shrubsole, M.J., F. Jin, Q. Dai, X.O. Shu, J. D. Potter, J. R. Hebert, Y.T. Gao and W. Zheng (2001) Dietary Folate Intake and Breast Cancer Risk Results from the Shanghai Breast Cancer Study *Cancer Research* 61, 7136-7141
 120. Sieri, S., V. Krogh, V. Pala, P. Muti, A. Micheli, A. Evangelista, G. Tagliabue and F. Berrino (2004) Dietary Patterns and Risk of Breast Cancer in the ORDET Cohort. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* Vol. 13, 567-572
 121. Simonsen, N.R., J. Fernandez-Crehuet Navajas, J.M. Martin-Moreno *et al.* (1998) Tissue stores of individual monounsaturated fatty acids and breast cancer: the EURAMIC study. *Am. J. Clin. Nutr.*, 68, 134-141
 122. Simopoulos, A. P. (1999) Evolutionary aspects of omega-3 fatty acids in the food supply. *Prostaglandins Leukot. Essent. Fatty Acids*. 60:421-429.
 123. Simopoulos, A. P. (2001a) Evolutionary aspects of diet and essential fatty acids. *World Rev. Nutr. Diet.* 88:18-27.
 124. Simopoulos, A. P. and B. Childs (1990) Genetic variation and nutrition. *World Rev. Nutr. Diet* 63:1-300.
 125. Simopoulos, A. P. and F. Visioli (2000) Mediterranean diets. *World Rev. Nutr. Diet.* 87:1-184.
 126. Simopoulos, A. P. and J. Robinson (1999) *The Omega Diet. The Lifesaving Nutritional Program Based on the Diet of the Island of Crete* 1999 HarperCollins New York, NY.
 127. Simopoulos, A. P. and N. Salem Jr (1992) Egg yolk as a source of long-chain polyunsaturated fatty acids in infant feeding. *Am. J. Clin. Nutr.* 55:411-414.
 128. Simopoulos, A. P., H. A. Norman and J.E. Gillaspay (1995) Purslane in human nutrition and its potential for world agriculture. *World Rev. Nutr. Diet.* 77:7-74.
 129. Simopoulos, A.P. (2001b) The mediterranean diets. What is so special about the diet of Greece? the scientific evidence *J Nutr*, 30:65s-73s
 130. Singletary, K.W. and S.M. Gapstur (2001) Alcohol and breast cancer: review of epidemiologic and experimental evidence and potential mechanisms. *JAMA* 286:2143-2151.
 131. Smith-Warner S. A., D. Spiegelman, S.S. Yaun, P.A. van den Brandt, A.R. Folsom, R.A. Goldbohm, S. Graham, L. Holmberg, G.R. Howe, J.R. Marshall, A.B. Miller, J.D. Potter, F.E. Speizer, W.C. Willett, A. Wolk, D.J. Hunter (2000) Alcohol and breast cancer in women: a pooled analysis of cohort studies. *J. Am. Med. Assoc.* 279: 535-54092
 132. Smith-Warner, S.A., D. Spiegelman, S.S. Yaun, et al. (2001) Intake of fruits and vegetables and risk of breast cancer: a pooled analysis of cohort studies. *JAMA* 285:769-76
 133. Takeshita, M., H. Ueda, K. Shirabe, Y. Higuchi and S. Yoshida (1997)

- Lack of promotion of colon carcinogenesis by high-oleic safflower oil. *Cancer*, 79, 1487-1493.
134. Terry, P., M. Jain, A. B Miller, G. R Howe and T. E Rohan (2002) Dietary carotenoids and risk of breast cancer. *American Journal of Clinical Nutrition*, Vol. 76, No. 4, 883-888
 135. Terry, P., R. Suzuki, F. B. Hu and A. Wolk (2001) A Prospective Study of Major Dietary Patterns and the Risk of Breast Cancer *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* Vol. 10, 1281-1285
 136. Thompson, D. and D.F. Easton (2002) Cancer incidence in BRCA1 mutation carriers. *J Natl Cancer Inst* 94:1358-1365.
 137. Thompson, L.U., P. Robb, M. Serraino and F. Cheung (1991) Mammalian lignan production from various foods. *Nutr Cancer* 16:43-52.
 138. Thorand3-, L. Kohlmeier, N. Simonsen, C. Croghan, M. Thamm (1998) Intake of fruits, vegetables, folic acid and related nutrients and risk of breast cancer in postmenopausal women. *Public Health Nutr.* 1(3): 147-56.
 139. Thune, I, T.Brenn and E. Lund (1997) Physical activity and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 336:1269-1275.
 140. Thur, L., (1991) Risk of breast cancer and oral contraceptives. *Lymphol* 15(1): 1-12.
 141. Toniolo, P., E. Riboli, R.E. Shore, B.S. Pasternack (1994) Consumption of meat, animal products, protein, and fat and risk of breast cancer: a prospective cohort study in New York. *Epidemiology* 5:391-97.
 142. TonioloJP., A.L. Van Kappel, A. Akhmedkhanov, P. Ferrari, I. Kato, R. E. Shore and E. Riboli (2001) Serum Carotenoids and Breast Cancer *American Journal of Epidemiology* Vol. 153, No. 12 : 1142-1147
 143. Trichopoulou A. and P. Lagiou (1997) Healthy traditional Mediterranean diet-an expression of culture, history and lifestyle. *Nutr. Rev.*, 55: 383-389.
 144. Trichopoulou, A., A Kouris-Blazos, T. Vassilakou, C. Gnardellis, E. Polychronopoulos and M. Venizelos (1995) The diet and survival of elderly Greeks; a link to the past. *Am J Clin Nutr* 61: 1346S-1350S
 145. Trichopoulou, A., P. Lagiou, H. Kupper and D. Trichopoulos. (2000) Cancer and Mediterranean Dietary Traditions *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* Vol. 9, 869-873
 146. Trichopoulou, A., T. Costacou, C. Bamia and D. Trichopoulos (2003) Adherence to a Mediterranean Diet and Survival in a Greek Population. *The New England Journal of Medicine* Volume 348:2599-2608
 147. Van't Veer, P., E.M. Van Leer, A. Rietdijk, F.J. Kok, E. G. Schouten, R. J. Hermus and F. Sturmans (1991) Combination of dietary factors in relation to breast-cancer occurrence. *Int. J. Cancer* 47:649-653.
 148. Verhoeven, D.T., N. Assen, R.A. Goldbohm, E. Dorant, P. van't Veer, F. Sturmans, R.J. Hermus, P.A. van den Brandt (1999) Vitamins C and E, retinol, beta-carotene and dietary fibre in relation to breast cancer risk: a prospective cohort study. *Br J Cancer* 75(1): 149-55.
 149. Verloop, J., A. M. Rookus, K. van der Kooy, F. E. van Leeuwen. (2000) Physical Activity and Breast Cancer Risk in Women Aged 20-54 Years. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 92, No. 2, 128-135
 150. Visioli, R, S.Grande, P.Bogani, C.Galli (2004) The role of antioxidants in the mediterranean diets: focus on cancer. *Eur J Cancer Prev.* 13(4):337~43.

151. Vissers, M.N., P. L. Zock, A. J. C. Roodenburg, R. Leenen and M. B. Katan (2002) Olive Oil Phenols Are Absorbed in Humans. *J. Nutr.* 132:409-417
152. Wartenberg D., E.E. Calle, M.J. Thun, C.W. Jr. Heath, C. Lally, and T. Woodruff (2000) Passive smoking exposure and female breast cancer mortality. *J. Natl. Cane* 92: 1666-1673
153. Welsch, C.W. (1992) Relationship between dietary fat and experimental mammary tumorigenesis: a review and critique. *Cancer Res* 52:2040-8s.
154. Whelan, S.L., D.M. Parkin and E. Masuyer eds. (1990) Patterns of cancer in five continents. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer
155. Willett, W. C. (1994) Diet and health: what should we eat?. *Science* (Washington DC), 264: 532-537.
156. Willett W.C., F. Sacks, A. Trichopoulou, G. Drescher, A. Ferro-Luzzi and E. Helsing (1995) Mediterranean diet pyramid: a cultural model for health eating. *Am J Clin Nutr* 61:1402S-1406S
157. Wolk, A., R. Bergstrom and D. Hunter (1998) A prospective study of association of monounsaturated fat and other types of fat with risk of breast cancer. *Arch Intern Med* 158:41-5.
158. Women's Health Initiative Study Group (1998) Design of the Women's Health Initiative clinical trial and observational study. *Control Clin Trials*, 19:61-109
159. Wooster R. and L.B. Weber (2003), Breast and Ovarian cancer, *The new England Journal of Medicine*, 348(23): 2339-47
160. Yam, D., A. Eliraz, E.M. Berry (1996) Diet and disease—the Israeli paradox: possible dangers of a high omega-6 polyunsaturated fatty acid diet. *Israel J. Med. Sci.*, 32, 1134-1143
161. Zhang, S.M., C. W. Willett, J. Selhub, D. J. Hunter, E. L. Giovannucci, M. D. Holmes, G. A. Colditz, S. E. Hankinson (2003) Plasma Folate, Vitamin B₆, Vitamin B₁₂, Homocysteine, and Risk of Breast Cancer. *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 95, No. 5, 373-380
162. Zhang, S., D. J. Hunter, M. R. Farman, B. A. Rosner, F. E. Speizer, G. A. Colditz, J. E. Manson, S. E. Hankinson and W. C. Willett (1999) Dietary Carotenoids and Vitamins A, C, and E and Risk of Breast Cancer *Journal of the National Cancer Institute*, Vol. 91, No. 6, 547-556
163. Zheng, W., D. R., Gustafson, R., Sinha, J. R., Cerhan, D., Moore, C. P., Hong, K. E., Anderson, L. H., Kushi, T. A. Sellers and Folsom, A. R. (1998) Well-done meat intake and the risk of breast cancer. *J. Natl. Cancer Inst.* 90:1724-1729
164. Zhu, K. and S. Williams (1998) Methyl-deficient diets, methylated ER genes and breast cancer: an hypothesized association. *Cancer Causes Control* 9:615-620
165. Ziegler, R. G., R. N., Hoover, A.M.Y., Nomura, D. W., West A. H, Wu M. C, Pike A. J., Lake, P. L., Horn-Ross, L. N, Kolonel, P. K., Siiteri, J. F. Jr. Fraumeni (1996) Relative weight, weight change, height, and breast cancer risk in Asian-American women. *J. Natl. Cancer Inst.* 88:650-660