



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

**ΣΥΣΧΕΤΙΣΗ ΜΕΤΑΞΥ ΤΗΣ ΚΑΤΑΝΑΛΩΣΗΣ ΚΑΙ ΤΟΥ ΤΥΠΟΥ ΤΟΥ ΠΡΩΙΝΟΥ ΜΕ ΤΗΝ
ΠΙΘΑΝΟΤΗΤΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ ΚΑΡΚΙΝΟΥ ΤΟΥ ΜΑΣΤΟΥ ΣΤΙΣ ΓΥΝΑΙΚΕΣ**

ΛΑΚΚΑ ΣΟΦΙΑ

ΑΘΗΝΑ 2017



ΧΑΡΟΚΟΠΕΙΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ

**ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΑΓΩΓΗΣ
ΤΜΗΜΑ ΕΠΙΣΤΗΜΗΣ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΗΣ**

Τριμελής εξεταστική επιτροπή

Παναγιωτάκος Δ.Β, Καθηγητής , Τμήμα Επιστήμης Διστροφής και Διαιτολογίας,

Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Κοντογιάννη Μ, Επίκουρη Καθηγήτρια, Τμήμα Επιστήμης Διστροφής και

Διαιτολογίας, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Πολυχρονόπουλος Ε., Αναπληρωτής Καθηγητής, Τμήμα Επιστήμης Διστροφής

και Διαιτολογίας, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο

Η Λάκκα Σοφία

δηλώνω υπεύθυνα ότι:

- 1)** Είμαι ο κάτοχος των πνευματικών δικαιωμάτων της πρωτότυπης αυτής εργασίας και από όσο γνωρίζω η εργασία μου δε συκοφαντεί πρόσωπα, ούτε προσβάλλει τα πνευματικά δικαιώματα τρίτων.
- 2)** Αποδέχομαι ότι η ΒΚΠ μπορεί, χωρίς να αλλάξει το περιεχόμενο της εργασίας μου, να τη διαθέσει σε ηλεκτρονική μορφή μέσα από τη ψηφιακή Βιβλιοθήκη της, να την αντιγράψει σε οποιοδήποτε μέσο ή/και σε οποιοδήποτε μορφότυπο καθώς και να κρατά περισσότερα από ένα αντίγραφα για λόγους συντήρησης και ασφάλειας.

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέπων καθηγητή μου κύριο Δημοσθένη Παναγιωτάκο για την εμπιστοσύνη που μου έδειξε στην ανάθεση αυτής της πτυχιακής εργασίας αλλά για την πολύτιμη καθοδήγηση του και κατανόηση του κατά τη διεκπεραίωση αυτής.

Για την αξιολόγηση της πτυχιακής μου εργασίας θα ήθελα ακόμη να ευχαριστήσω την κ. Κοντογιάννη Μερόπη, Επίκουρη Καθηγήτρια Κλινικής Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών και τον κ. Πολυχρονόπουλο Ευάγγελο, Αναπληρωτή Καθηγητή Προληπτικής Ιατρικής, Διαιτολογίας-Διατροφής του Χαροκοπείου Πανεπιστημίου Αθηνών.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστώ την Νίκη Μουρούτη για την πολύτιμη βοήθεια και υποστήριξη της.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τους φίλους μου, οι οποίοι ήταν κοντά μου και με στήριξαν καθ' όλη την πορεία διεκπεραίωσης της μελέτης.

Τέλος ένα μεγάλο ευχαριστώ στους γονείς μου που είναι δίπλα όλα αυτά τα χρόνια και υποστηρίζουν τις σπουδές μου.

Περιεχόμενα

Περίληψη	6
Abstract	7
Εισαγωγή	10
1. Επιδημιολογικά στοιχεία	10
1.1. Επιδημιολογικά στοιχεία Ευρώπης	12
1.2. Επιδημιολογικά στοιχεία για την Ελλάδα	15
2. Παράγοντες κινδύνου και καρκίνος μαστού.....	18
2.1. Φύλο	18
2.2. Ηλικία	18
2.3. Οικογενειακό και ατομικό ιστορικό	19
2.4. Πυκνότητα μαστού.....	20
2.5. Ορμόνες και παράγοντες σχετιζόμενοι με την αναπαραγωγή.....	21
2.6. Εξωγενείς ορμόνες	22
2.7. Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον τρόπο ζωής.....	23
3. Διατροφή και καρκίνος του μαστού.....	26
3.1. Αλκοόλ	26
3.2. Διαιτητικό Λίπος	27
3.3. Κατανάλωση Κρέατος	28
3.4. Φρούτα και Λαχανικά.....	29
3.5. Σόγια και ισοφλαβονοειδή.....	30
3.6. Διατροφικά πρότυπα.....	31
4. Γενεατικές συνήθειες	32
4.1. Πρωινό και καρκίνος του μαστού.....	32
Μεθοδολογία	34
Δείγμα της μελέτης	34
Διατροφική αξιολόγηση	35
Άλλες μετρήσεις	36
Στατιστική ανάλυση.....	36
Βιοηθική.....	37
Αποτελέσματα.....	38
Συζήτηση	42
Βιβλιογραφία	47

Περίληψη

Εισαγωγή

Παρότι στην βιβλιογραφία υπάρχει πληθώρα μελετών από όλο τον κόσμο που έχουν ερευνήσει τη σχέση μεταξύ συγκεκριμένων τροφίμων και θρεπτικών συστατικών και της εμφάνισης καρκίνου του μαστού υπάρχουν ελάχιστα στοιχεία σχετικά με την επίδραση του πρωινού γεύματος στην εμφάνιση της νόσου. Επομένως σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση για την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης, αλλά και του τύπου του πρωινού και της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες.

Μεθοδολογία

Μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων με 250 ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση καρκίνου του μαστού (56 ± 12 έτη) προερχόμενες από 5 νοσοκομεία της Αττικής και 250 υγιείς εξομοιωμένες ως προς την ηλικία και επιλεγμένες σε εθελοντική βάση από το γενικό πληθυσμό. Οι συμμετέχουσες συμπλήρωσαν ένα έγκυρο ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων το οποίο περιελάμβανε 86 ερωτήσεις, μέσω του οποίου καταγράφηκε η συχνότητα κατανάλωσης πρωινού γεύματος καθώς και το είδος αυτού. Επιπλέον έγινε καταγραφή πληροφοριών για ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, οικογενειακό ιστορικό, φυσική δραστηριότητα, καπνιστικές και διατροφικές συνήθειες. Οι συνολικές διατροφικές συνήθειες αξιολογήθηκαν μέσω του επιπέδου προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή με τη χρήση του MedDietScore (θεωρητικό εύρος 0-55).

Αποτελέσματα

Μόνο η κατανάλωση καφέ ως κύριο συστατικό του πρωινού γεύματος συσχετίστηκε με 0.57 φορές μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού (ΣΛ: 0.567, 95% ΔΕ 0.382, 0.841), αφού λήφθηκαν υπόψη συγχυτικοί παράγοντες. Η κατανάλωση γάλακτος, χυμού, τσαγιού, δημητριακών, φρούτων και βουτύρου-μαρμελάδας ως κύρια συστατικά του πρωινού γεύματος δεν συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού.

Συμπεράσματα

Η παρούσα εργασία αναδεικνύει την ύπαρξη αντίστροφης συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

Λέξεις Κλειδιά

Καρκίνος του μαστού, κατανάλωση πρωινού, τύπος πρωινού, καφές,

Abstract

Introduction

Although there are many available data delivered from recent literature regarding the consumption of specific food groups and nutrients on breast cancer disease prevention there are limited evidence of cancer there are few data on the effect of breakfast meal at the genesis. Thus the aim of this work was to evaluate the association between the consumption of breakfast and its type and breast cancer, in women.

Methods

A case control study with 250 consecutive, newly diagnosed breast cancer female patients (56±12 years) and 250, one-to-one age-matched controls. A standardized, validated questionnaire assessing various socio-demographic, clinical, lifestyle and dietary characteristics was applied through face-to-face interviews. Data on consumption of breakfast and its type were also recorded. Overall dietary habits were assessed through the level of adherence to the Mediterranean diet using the MedDietScore (theoretical range 0-55).

Results

Consumption of coffee at breakfast was associated with 43% lower odds of having breast cancer (OR: 0.57, 95% CI 0.382, 0.841), after various adjustments made. Consumption of milk, juice, tea, cereal, fruit, and margarine-jam at breakfast was not significantly associated with the outcome when the same adjustments were made.

Conclusions

This work suggested that consumption of coffee at breakfast was consistently associated with lower odds of breast cancer.

Key Words

Breast Cancer, breakfast consumption, type of breakfast, coffee

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικ.1: Εκτιμώμενοι ρυθμοί επίπτωσης και θνησιμότητας του καρκίνου του μαστού και γυναίκες.	σ.11
Εικ.2: Κατανομή του αριθμού των νέων περιστατικών καρκίνου και στα δύο φύλα.....	σ.12
Εικ.3: Κατανομή των νέων περιστατικών καρκίνου και στα δύο φύλα.....	σ.12
Εικ.4: Κατανομή των νέων περιστατικών καρκίνου στις γυναίκες.....	σ.13
Εικ.5: : Εκτιμώμενοι ρυθμοί επίπτωσης και θνησιμότητας καρκίνου του μαστού στις γυναίκες για τις χώρες της Νοτιάς Ευρώπης.....	σ.14

ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πιν.1: Εκτιμώμενοι ρυθμοί επίπτωσης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες για όλες τις χώρες της Ευρώπης.....	σ.15
Πιν.2: Εκτιμώμενος αριθμός νέων περιστατικών καρκίνου του μαστού και θανάτων με βάση την ηλικία.....	σ.18
Πίν.3: Χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης.....	σ.37
Πίν.4: Κατανομή συχνοτήτων κατανάλωσης διαφόρων τύπων πρωινού μεταξύ ασθενών με καρκίνο του μαστού και υγιών.....	σ.58
Πίν.5: Αποτελέσματα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης η οποία εφαρμόστηκε για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού.....	σ.40

Εισαγωγή

Ο καρκίνος είναι μια ομάδα ασθενειών οι οποίες χαρακτηρίζονται από την μη φυσιολογική κυτταρική ανάπτυξη και την εξάπλωση των μη φυσιολογικών κυττάρων σε ολόκληρο το σώμα. Αν η εξάπλωση δεν είναι ελεγχόμενη, μπορεί να οδηγήσει σε θάνατο. Ο καρκίνος προκαλείται από εξωτερικούς παράγοντες, όπως είναι το κάπνισμα, το υπέρβαρο και η παχυσαρκία, η έλλειψη φυσικής δραστηριότητας, οι μολυσματικοί οργανισμοί και εσωτερικούς παράγοντες, όπως κληρονομήσιμες γενετικές μεταλλάξεις, ορμόνες, και ασθένειες του ανοσοποιητικού Κ.Α. Αυτοί οι παράγοντες μπορούν να δράσουν μαζί ή σε αλληλουχία και να προκαλέσουν καρκίνο. Συχνά μπορεί να μεσολαβήσουν δέκα ή περισσότερα χρόνια από την έκθεση σε εξωτερικούς παράγοντες και την ανίχνευση του καρκίνου. Οι θεραπείες περιλαμβάνουν τη χειρουργική επέμβαση, ακτινοβολία, χημειοθεραπεία, ορμονοθεραπεία, ανοσοθεραπεία, και στοχευμένη θεραπεία (φάρμακα τα οποία παρεμβαίνουν ειδικά την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων) [1].

Ο καρκίνος του μαστού ξεκινά όταν τα κύτταρα του μαστού ξεκινούν να αναπτύσσονται εκτός ελέγχου. Τα κύτταρα αυτά συνήθως σχηματίζουν έναν όγκο ο οποίος συχνά μπορεί να παρατηρηθεί με ακτινογραφία ή με ψηλάφηση του μαστού. Ο όγκος είναι κακοήθης εάν τα κύτταρα μπορούν να εισβάλουν στους παρακείμενους ιστούς ή να εξαπλωθούν σε απομακρυσμένες περιοχές του σώματος ως μεταστατικός όγκος [2].

1. Επιδημιολογικά στοιχεία

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό υγείας το 2011, εκτιμήθηκε ότι πλέον ο καρκίνος προκαλεί περισσότερους θανάτους από την στεφανιαία νόσο και τα εγκεφαλικά επεισόδια. Αναμένεται ακόμα μεγαλύτερη αύξηση των περιστατικών καρκίνου τις επόμενες δεκαετίες ενώ έχει γίνει εκτίμηση για πάνω από 20 εκατομμύρια νέα περιστατικά ετησίως ήδη από το 2025 [3-5].

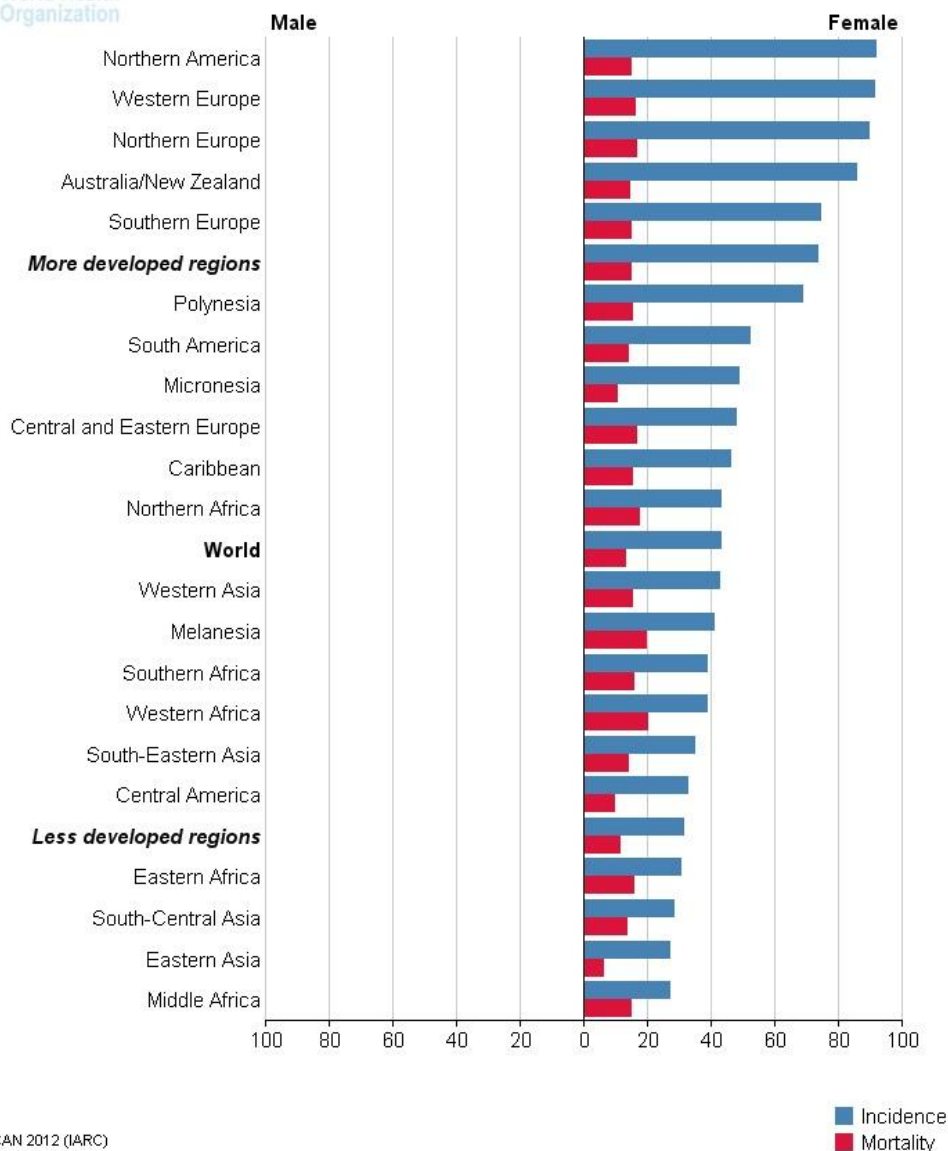
Ο καρκίνος είναι μια κύρια αιτία θανάτου και αποτελεί ένα τεράστιο οικονομικό βάρος στις αναπτυγμένες και αναπτυσσόμενες χώρες. Με βάση τις εκτιμήσεις του GLOBOCAN το 2012 σημειώθηκαν περίπου 14.1 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου και 8.2 εκατομμύρια θάνατοι σε όλο τον κόσμο. Το πρόβλημα αναμένεται να αυξηθεί λόγω της ανάπτυξης και της γήρανσης του πληθυσμού και της αύξησης του επιπολασμού των γνωστών παραγόντων κινδύνου, ιδιαίτερα στις λιγότερο αναπτυγμένες χώρες, στις οποίες κατοικεί περίπου το 82%

του παγκόσμιου πληθυσμού [6].

Ο καρκίνος του μαστού είναι η δεύτερη πιο κοινή μορφή καρκίνου συνολικά και η συχνότερη μορφή καρκίνου στις γυναίκες. Το 2012 εκτιμάται ότι υπήρξαν 1.67 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις που αντιπροσωπεύουν το 25% των περιστατικών από όλες τις μορφές καρκίνου στις γυναίκες. Αποτελεί την συχνότερη μορφή καρκίνου τόσο στις αναπτυγμένες όσο στις αναπτυσσόμενες χώρες με ελάχιστα περισσότερα περιστατικά στις αναπτυσσόμενες χώρες (883.000 περιστατικά) σε σύγκριση με τις αναπτυγμένες χώρες (794.000 περιστατικά). Οι ρυθμοί επίπτωσης ποικίλουν μεταξύ των χωρών σε όλο τον κόσμο και κυμαίνονται από 27 στις 100.000 γυναίκες στην Μέση Αφρική και στην Ανατολική Ασία έως 96 στις 100.000 γυναίκες στην Δυτική Ευρώπη, με τις υψηλότερα γενικά τιμές να παρουσιάζονται στη Βόρεια Αμερική, την Αυστραλία και τη Βόρεια και Δυτική Ευρώπη, ενώ χαμηλότερες τιμές παρατηρούνται στην Αφρική και την Ασία. Η μεγάλη διακύμανση που παρατηρείται αντανακλά τις διαφορές μεταξύ των χωρών στη διαθεσιμότητα έγκαιρων και αξιόπιστων διαγνωστικών μέσων, στην υιοθέτηση συμπεριφορών σχετικά με τον τρόπο ζωής όπως οι διατροφικές συνήθειες και η φυσική δραστηριότητα, και ύπαρξη ορμονικών παραγόντων όπως η πρόωμη εμμηνарχή, η πρόσφατη χρήση αντισυλληπτικών χαπιών, η ορμονική θεραπεία μεταεμμηνοπαυσιακά, και η μειωμένη διάρκεια θηλασμού.

Ο καρκίνος του μαστού κατατάσσεται ως πέμπτη συχνότερη αιτία θανάτου από όλες τις μορφές καρκίνου παγκοσμίως και οφείλεται για 522.000 θανάτους, ενώ είναι η συχνότερη αιτία θανάτου στις γυναίκες στις αναπτυσσόμενες χώρες όπου οφείλεται για 324.000 θανάτους, 14.3% του συνόλου και η δεύτερη συχνότερη αιτία θανάτου στις αναπτυγμένες χώρες με 198.000 θανάτους, 15.4% του συνόλου, μετά τον καρκίνο του πνεύμονα.

Οι ρυθμοί θνησιμότητας κυμαίνονται από 6 στις 100.000 γυναίκες στην Ανατολική Ασία έως 20 στις 100.000 χιλιάδες στην Δυτική Αφρική. Η μικρότερη διακύμανση που παρατηρείται σε σύγκριση με τους ρυθμούς επίπτωσης οφείλεται στην ευνοϊκότερη επιβίωση των γυναικών στις αναπτυγμένες χώρες, όπου παρατηρούνται οι υψηλότεροι ρυθμοί επίπτωσης, λόγω της έγκαιρης διάγνωσης και της παροχής βελτιωμένης και ποιοτικής θεραπείας [6-7].

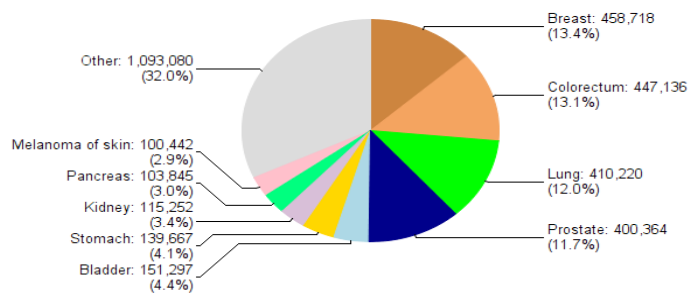


Εικόνα 1: Εκτιμώμενοι ρυθμοί επίπτωσης και θνησιμότητας του καρκίνου του μαστού και γυναίκες ανά τον κόσμο (ανά 100,000, προσαρμοσμένοι ως προς την ηλικία),

Πηγή: GLOBOCAN 2012, International Agency for Research on Cancer, <http://globocan.iarc.fr/>

1.1. Επιδημιολογικά στοιχεία Ευρώπης

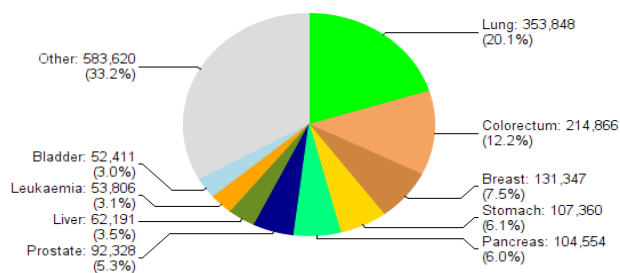
Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την κύρια απαντούμενη μορφή καρκίνου στην Ευρώπη ανεξάρτητα από το φύλο για το 2012 με 458.718 νέα περιστατικά, 13.4% των περιστατικών από όλες τις μορφές καρκίνου και την τρίτη αιτία θανάτου μετά τον καρκίνο του πνεύμονα και του παχέος εντέρου με 131.347 θανάτους, 7.5 % των θανάτων από όλες τις μορφές καρκίνου [7].



GLOBOCAN 2012 (IARC) - 14.8.2016

Εικόνα 2: Κατανομή του αριθμού των νέων περιστατικών καρκίνου και στα δύο φύλα (όλες οι ηλικίες) για το 2012 στην Ευρώπη

Πηγή: GLOBOCAN 2012, International Agency for Research on Cancer, <http://globocan.iarc.fr/>



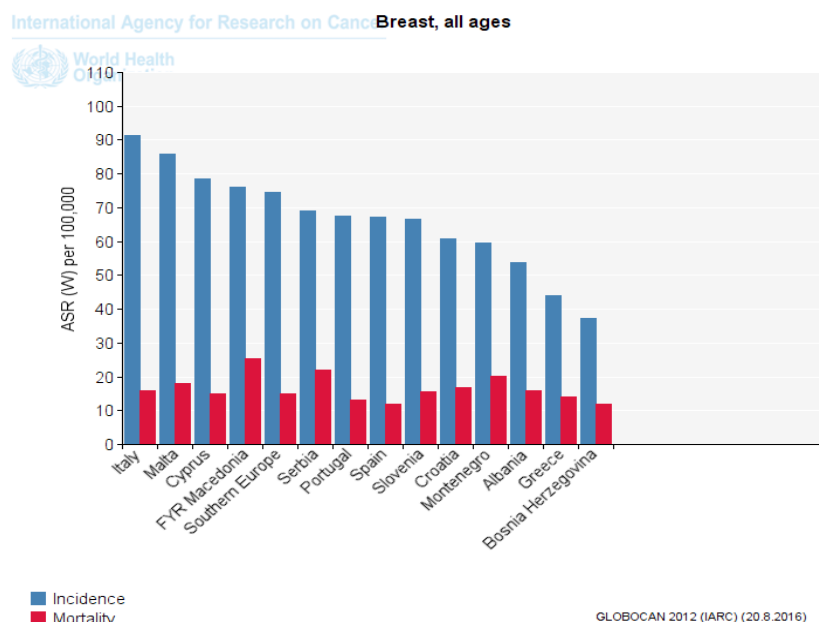
GLOBOCAN 2012 (IARC) - 14.8.2016

Εικόνα 3: Κατανομή των νέων περιστατικών καρκίνου και στα δύο φύλα (όλες οι ηλικίες) για το 2012 στην Ευρώπη

Πηγή: GLOBOCAN 2012, International Agency for Research on Cancer, <http://globocan.iarc.fr/>

Όταν εξετάστηκε ο καρκίνος του μαστού με βάση το φύλο ήταν η κύρια απαντούμενη μορφή καρκίνου στις γυναίκες σε όλες τις χώρες της Ευρώπης για το 2012 καταλαμβάνοντας το 28,6% των νέων περιστατικών καρκίνου και για το 16,9% των θανάτων από τη νόσο για το 2012. Οι υψηλότεροι ρυθμοί επίπτωσης καταγράφηκαν στις χώρες της Δυτικής Ευρώπης, πιο συγκεκριμένα στο Βέλγιο με 111.9 , τη Γαλλία με 89.7 και την Ολλανδία με 99.0 νέα περιστατικά ανά 100.000 γυναίκες, και στις χώρες της Βόρειας Ευρώπης πιο συγκεκριμένα στο Ηνωμένο Βασίλειο με 95.0, τη Δανία 105.0, την Ισλανδία 96.3 και τη Φινλανδία με 89.4 νέα περιστατικά ανά 100.000 γυναίκες. Επιπλέον υψηλοί ρυθμοί καταγράφηκαν στη Γερμανία και την Ιταλία με 91.6 και 91.3 νέα περιστατικά στις 100.000 γυναίκες αντίστοιχα. Αντιθέτως, τα ποσοστά επίπτωσης στις χώρες της Ανατολικής Ευρώπης , πιο συγκεκριμένα στην Ουκρανία, τη Μολδαβία και τη Βοσνία Ερζεγοβίνη ήταν πολύ χαμηλότερα με 41.3 και 38.7 και 37.4 νέα περιστατικά ανά 100.000 γυναίκες αντίστοιχα.

Οι ρυθμοί θνησιμότητας ήταν υψηλότεροι στη Βόρεια και Νότια Ευρώπη πιο συγκεκριμένα στο Βέλγιο, τη Δανία τη Σερβία και στην π.Γ.Δ.Μ. Οι υψηλοί ρυθμοί θνησιμότητας στις βόρειες χώρες αντανakλούν τους υψηλούς ρυθμούς επίπτωσης ενώ στις νότιες χώρες ο λόγος του ρυθμού θνησιμότητας προς τον ρυθμό επίπτωσης είναι αυξημένος, γεγονός που αποτελεί ένδειξη της δυσμενούς επιβίωσης στις χώρες αυτές [8].

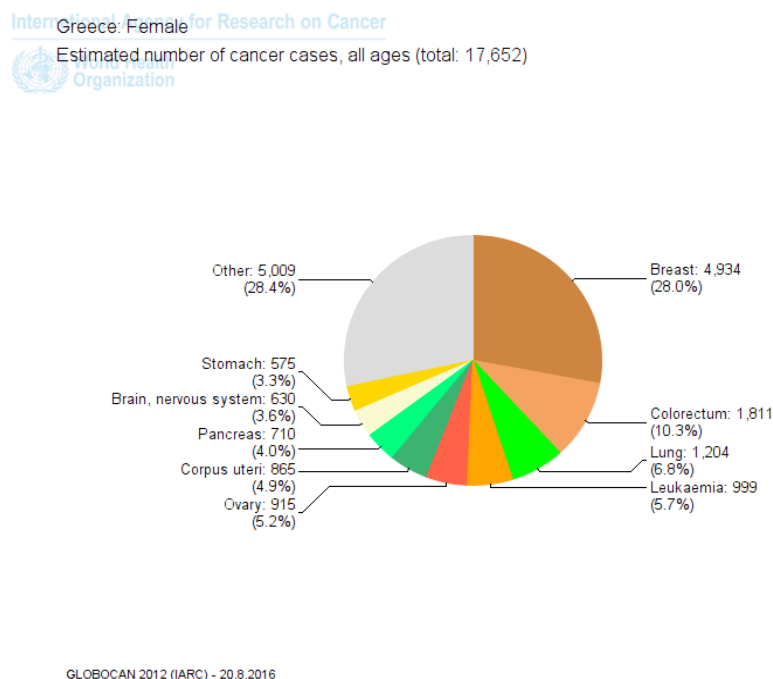


Εικόνα 5: Εκτιμώμενοι ρυθμοί επίπτωσης και θνησιμότητας καρκίνου του μαστού στις γυναίκες για τις χώρες της Νοτιάς Ευρώπης (ανά 100,000, προσαρμοσμένοι ως προς την ηλικία),

Πηγή: GLOBOCAN 2012, International Agency for Research on Cancer, <http://globocan.iarc.fr/>

1.2. Επιδημιολογικά στοιχεία για την Ελλάδα

Ο καρκίνος του μαστού στην Ελλάδα αποτελεί την κύρια απαντούμενη μορφή της νόσου στις γυναίκες καταλαμβάνοντας το 28% των νέων περιστατικών από όλες τις μορφές καρκίνου για το 2012 (Εικόνα 4).



Εικόνα 4: Κατανομή των νέων περιστατικών καρκίνου στις γυναίκες (όλες οι ηλικίες) για το 2012 στην Ελλάδα

Πηγή: GLOBOCAN 2012, International Agency for Research on Cancer, <http://globocan.iarc.fr/>

Η Ελλάδα έχει την τέταρτη κατά σειρά χαμηλότερη επίπτωση σε όλη την Ευρώπη με 43.9 νέα περιστατικά ανά 100.000 γυναίκες για το 2012 (Πίνακας 1) ενώ έχει την δεύτερη κατά σειρά χαμηλότερη επίπτωση στη Νότια Ευρώπη καταλαμβάνοντας χαμηλότερη θέση από τις άλλες χώρες της Μεσογείου όπως είναι η Ιταλία, η Κύπρος, η Πορτογαλία και Ισπανία (Εικόνα 5). Επιπλέον κατέχει την δωδέκατη κατά σειρά χαμηλότερη θνησιμότητα στην Ευρώπη με 14.1 θανάτους ανά 100.000 γυναίκες και την τέταρτη κατά σειρά χαμηλότερη στη Νότια Ευρώπη καταλαμβάνοντας τώρα υψηλότερη θέση από την Πορτογαλία και την Ισπανία.

Πίνακας 1: Εκτιμώμενοι ρυθμοί επίπτωσης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες για όλες τις χώρες της Ευρώπης (ανά 100.000, προσαρμοσμένοι ως προς την ηλικία)

POPULATION	*Quality	Numbers	Crude Rate	ASR (W)	Cumulative risk
Belgium	A2	10337	188.0	111.9	
Denmark	A2	5224	185.4	105.0	11.53
The Netherlands	A2	13895	165.2	99.0	10.35
Iceland	A1	225	138.1	96.3	10.51
United Kingdom	A1	52399	164.5	95.0	10.15
Ireland	A1	2899	126.8	92.3	9.73
Germany	B2	71623	171.5	91.6	10.00
Italy	B2	50658	162.9	91.3	9.45
France (metropolitan)	B2	48763	149.8	89.7	9.55
Finland	A1	4477	162.9	89.4	9.80
Luxembourg	D2	360	137.0	89.1	9.37
Malta	A1	314	148.7	85.9	8.92
Switzerland	B2	5750	146.4	83.1	9.05
Sweden	A2	6624	139.1	80.4	8.74
Cyprus	A3	604	109.3	78.4	8.30
FYR Macedonia	G3	1152	111.7	76.2	8.21
Norway	A2	2887	116.6	73.1	8.14
Czech Republic	A2	6854	127.5	70.3	7.76
Serbia	B2	5422	109.1	69.0	7.63
Austria	A2	5254	121.9	68.0	7.26
Portugal	C3	6088	110.4	67.6	6.79
Spain	B2	25215	106.6	67.3	6.80
Slovenia	A1	1258	120.8	66.5	7.21

Croatia	A2	2641	116.1	60.9	6.82
Montenegro	G6	261	81.0	59.7	6.23
Bulgaria	A2	3928	102.7	58.5	6.26
Slovakia	A1	2643	93.9	57.5	6.37
Hungary	G1	5094	97.5	54.5	5.91
Albania	G3	1022	63.3	53.9	5.31
Latvia	A1	1145	95.0	52.1	5.76
Poland	C3	17259	87.0	51.9	5.83
Estonia	A1	658	91.2	51.6	5.64
Romania	E1	8981	81.5	50.0	5.44
Lithuania	A1	1479	83.8	48.7	5.37
Belarus	A2	3781	74.1	45.9	5.02
Russian Federation	D2	57502	75.0	45.6	5.06
Greece	G3	4934	85.6	43.9	4.46
Ukraine	A2	16471	67.9	41.3	4.51
Republic of Moldova	G1	1104	59.7	38.7	4.60
Bosnia Herzegovina	D5	1152	59.2	37.4	4.21

Πηγή: GLOBOCAN 2012, International Agency for Research on Cancer <http://globocan.iarc.fr>

2. Παράγοντες κινδύνου και καρκίνος μαστού

Μεγάλο μέρος της παγκόσμιας αύξησης επίπτωσης του καρκίνου του μαστού έχει συνδεθεί με την αυξανόμενη επικράτηση παραγόντων που φαίνεται να αυξάνουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού.

Σε αντίθεση με άλλες ασθένειες ο καρκίνος του μαστού δεν είναι αποτέλεσμα ενός μόνο παράγοντα, είναι μια πολυπαραγοντική ασθένεια που προκύπτει από την αλληλεπίδραση παραγόντων που κυμαίνονται από γενετικά χαρακτηριστικά μέχρι συνήθειες του τρόπου ζωής.

Πολλοί παράγοντες που είναι γνωστό ότι αυξάνουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού είναι μη τροποποιήσιμοι, όπως είναι η ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό, η πρόωρη εμμηναρχή και η καθυστερημένη εμμηνόπαυση. Παράγοντες που μπορούν να τροποποιηθούν περιλαμβάνουν την παχυσαρκία, τη φυσική δραστηριότητα, τη λήψη οιστρογόνων και προγεστερόνης, την κατανάλωση αλκοόλ και τον θηλασμό. [1, 9]

2.1. Φύλο

Το γυναικείο φύλο είναι ο πιο σημαντικός παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Ωστόσο αν και οι άνδρες μπορούν να εμφανίσουν καρκίνο του μαστού η ασθένεια είναι 100 φορές πιθανότερο να εμφανιστεί στις γυναίκες. Οι γυναίκες παρουσιάζουν μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού καθώς έχουν πολύ περισσότερο μαστικό ιστό. Επιπλέον, οι ορμόνες του γυναικείου φύλου τα οιστρογόνα ενισχύουν την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. [9]

2.2. Ηλικία

Οι ρυθμοί επίπτωσης του καρκίνου του μαστού και η θνησιμότητα αυξάνονται με την ηλικία. Ο κίνδυνος για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού είναι υψηλότερος στις μέσης ηλικίας και ηλικιωμένες γυναίκες (Πίνακας 2).

Η μείωση του ρυθμού επίπτωσης που παρατηρείται στις γυναίκες 80 ετών και άνω μπορεί να αντανakλά τα χαμηλότερα ποσοστά προσυμπτωματικού ελέγχου, την ανίχνευση του καρκίνου με μαστογραφία πριν τα 80 έτη και την ελλιπή ανίχνευση [1, 9].

Πίνακας 2: Εκτιμώμενος αριθμός νέων περιστατικών καρκίνου του μαστού και θανάτων με βάση την ηλικία, (Breast Cancer Facts and Figures 2015-2016)

Table 1. Estimated New Female Breast Cancer Cases and Deaths by Age, US, 2015*			
Age	In Situ Cases	Invasive Cases	Deaths
<40	1,650	10,500	1,010
40-49	12,310	35,850	3,690
50-59	16,970	54,060	7,600
60-69	15,850	59,990	9,090
70-79	9,650	42,480	8,040
80+	3,860	28,960	10,860
All ages	60,290	231,840	40,290

*Rounded to the nearest 10.
American Cancer Society, Inc., Surveillance Research, 2015

2.3. Οικογενειακό και ατομικό ιστορικό

2.3.1. Οικογενειακό ιστορικό

Ο κίνδυνος για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού είναι υψηλότερος σε γυναίκες οι οποίες έχουν πρώτου βαθμού συγγενή (μητέρα, αδερφή, κόρη) που έχει εμφανίσει τη νόσο. Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος όταν ο συγγενής έχει εμφανίσει καρκίνο του μαστού πριν την ηλικία των 50 ετών, όταν έχει εμφανίσει τη νόσο και στους δύο μαστούς ή όταν στην οικογένεια υπάρχουν περισσότεροι του ενός συγγενείς πρώτου βαθμού με τη νόσο. Συγκριτικά με γυναίκες άνευ οικογενειακού ιστορικού ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι 2 φορές υψηλότερος σε γυναίκες με έναν συγγενή πρώτου βαθμού που έχει εμφανίσει τη νόσο, σχεδόν 3 φορές υψηλότερος σε γυναίκες με 2 συγγενείς και σχεδόν 4 φορές υψηλότερος σε γυναίκες με 3 ή περισσότερους συγγενείς πρώτου βαθμού που έχουν διαγνωστεί με τη νόσο [1, 9-10].

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι η πλειονότητα των γυναικών με 1 ή περισσότερους συγγενείς με καρκίνο του μαστού δεν θα αναπτύξουν ποτέ τη νόσο και οι περισσότερες γυναίκες που τελικά θα αναπτύξουν τη νόσο δεν έχουν οικογενειακό ιστορικό της νόσου.

Επιπλέον το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου των ωοθηκών έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού [1].

2.3.2. Γενετική προδιάθεση

Κληρονομούμενες μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2, που αποτελούν τα καλύτερα μελετημένα γονίδια ευαισθησίας στον καρκίνο του μαστού, είναι υπεύθυνες για το 5-10% όλων των περιστατικών καρκίνου του μαστού και για το 15%-20% όλων των περιστατικών οικογενούς καρκίνου [11-12]. Αν και οι μεταλλάξεις αυτές είναι πολύ σπάνιες στον γενικό πληθυσμό όπου παρατηρούνται σε ποσοστό 1% εμφανίζονται ελαφρώς συχνότερα σε συγκεκριμένες εθνικότητες όπως αυτή των Ashkenazi Jewish descent (Ανατολική Ευρώπη) [11, 13]. Συγκριτικά με γυναίκες του γενικού πληθυσμού που έχουν 7% κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο του μαστού μέχρι την ηλικία των 70 ετών γυναίκες με μεταλλάξεις στα γονίδια BRCA1 και BRCA2 έχουν 57%-65% και 45%-55% κίνδυνο να αναπτύξουν τη νόσο [14-16]. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί πως καρκίνος του μαστού που σχετίζεται με το γονίδιο BRCA1 δεν σχετίζεται με πλεονέκτημα επιβίωσης και ορισμένες μεταλλάξεις αποφέρουν χειρότερη πρόγνωση [17]. Η κληρονομήσιμη ασθένεια Li-Fraumeni και το σύνδρομο Cowden που συνδέονται με μικρή αύξηση του κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού έχουν συσχετιστεί με μικρότερη αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού [12].

2.3.3. Ατομικό ιστορικό καρκίνου του μαστού

Συγκριτικά με γυναίκες που δεν έχουν διαγνωστεί ποτέ με καρκίνο του μαστού γυναίκες που έχουν ατομικό ιστορικό είναι 1.5 φορές πιθανότερο να εμφανίσουν εκ νέου τη νόσο. Ο κίνδυνος είναι υψηλότερος όταν η διάγνωση γίνεται σε μικρή ηλικία. Συγκεκριμένα γυναίκες των οποίων η διάγνωση έγινε σε ηλικία μικρότερη των 40 ετών έχουν σχεδόν 4.5 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο να νοσήσουν μελλοντικά από καρκίνο του μαστού [18]. Μια ακριβής εκτίμηση της επιβίωσης με βάση το οικογενειακό ιστορικό και την γενετική προδιάθεση είναι απαραίτητη για την παροχή κατάλληλων συμβουλών σε άτομα με υψηλό κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου ή σε φορείς των γονιδίων που σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού [17].

2.4. Πυκνότητα μαστού

Η πυκνότητα του μαστού είναι δείκτης της αναλογίας του αδενικού συνδετικού ιστού σε σχέση με τον λιπώδη ιστό του μαστού και αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Συγκεκριμένα ο κίνδυνος για την εμφάνιση της νόσου αυξάνεται όταν ο συνδετικός ιστός υπερέχει έναντι του λιπώδους ιστού και η μαστογραφία μας δίνει εικόνα αυξημένης πυκνότητας μαστού [19]. Γυναίκες με αυξημένη πυκνότητα μαστού παρουσιάζουν 1.2 με 2

φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για εμφάνιση καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με γυναίκες με μικρότερη πυκνότητα μαστού [20-21].

Αν και η πυκνότητα του μαστού εξαρτάται κυρίως από τα γονίδια, επηρεάζεται και από άλλους παράγοντες. Συγκεκριμένα στις περισσότερες γυναίκες η πυκνότητα του μαστού μειώνεται με την πάροδο του χρόνου ενώ μειώνεται ακόμη περισσότερο κατά την κύηση και εμμηνόπαυση [19]. Επιπλέον το σωματικό βάρος φαίνεται να επηρεάζει την πυκνότητα του μαστού, συγκεκριμένα γυναίκες με αυξημένο βάρος παρουσιάζουν χαμηλότερη τιμή του δείκτη αυτού σε σύγκριση με γυναίκες με χαμηλότερο βάρος λόγω του μεγαλύτερου ποσοστού του λιπώδους ιστού [22]. Ορισμένα φάρμακα επίσης επηρεάζουν την πυκνότητα του μαστού όπως η ταμοξιφαίνη η οποία μειώνει την πυκνότητα αλλά και η συνδυασμένη ορμονοθεραπεία κατά την εμμηνόπαυση η οποία αυξάνει την πυκνότητα [23].

2.5. Ορμόνες και παράγοντες σχετιζόμενοι με την αναπαραγωγή

2.5.1. Έμμηνος ρύση (Εμμηναρχή και εμμηνόπαυση)

Ο κίνδυνος για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού αυξάνεται περίπου 5% για κάθε χρόνο πρώιμης εμμηναρχής (πριν τα 12 έτη) και περίπου 3% για κάθε χρόνο καθυστερημένης εμμηνόπαυσης (μετά τα 55 έτη). Συγκεκριμένα, ο κίνδυνος για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού είναι 20% υψηλότερος σε γυναίκες στις οποίες η έμμηνος ρύση άρχισε πριν την ηλικία των 11 ετών σε σύγκριση με τις γυναίκες στις οποίες άρχισε στην ηλικία των 13 ετών. Ομοίως γυναίκες που βιώνουν εμμηνόπαυση στην ηλικία των 55 ετών ή αργότερα έχουν περίπου 12% υψηλότερο κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου σε σύγκριση με γυναίκες που βιώνουν την εμμηνόπαυση μεταξύ 50 και 54 ετών [24]. Ο αυξημένος κίνδυνος και στις δύο περιπτώσεις αποδίδεται στην έκθεση των γυναικών σε ορμόνες όπως τα οιστρογόνα και η προγεστερόνη για περισσότερα χρόνια [2].

2.5.2. Εγκυμοσύνη

Η μη τεκνοποίηση ή η τεκνοποίηση σε μεγαλύτερη ηλικία έχει αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Αντιθέτως η νεαρή ηλικία κατά την πρώτη τελειόμηνη κύηση και οι περισσότερες κυήσεις έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο. Συγκεκριμένα, γυναίκες που τεκνοποιούν πριν την ηλικία των 20 ετών έχουν 50% μικρότερο κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με γυναίκες που δεν έχουν τεκνοποιήσει. Αξίζει να

σημειωθεί ότι υπάρχει μια παροδική αύξηση του κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου που διαρκεί περίπου 10 χρόνια μετά από μια τελειόμηνη εγκυμοσύνη, κυρίως στις γυναίκες που κυοφορούν για πρώτη φορά σε ηλικία μεγαλύτερη των 30 ετών [25-27].

Τέλος γυναίκες που τεκνοποιούν για πρώτη φορά μετά την ηλικία των 35 ετών έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με γυναίκες που δεν έχουν τεκνοποιήσει [20-21].

2.5.3. Θηλασμός

Τα δεδομένα των περισσότερων μελετών καταδεικνύουν ότι ο θηλασμός για 1 χρόνο ή περισσότερο μειώνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού [28]. Μάλιστα ο κίνδυνος φαίνεται να μειώνεται ακόμη περισσότερο στην περίπτωση μεγαλύτερης διάρκειας θηλασμού [29].

Ο πιθανός μηχανισμός αυτής της προστατευτικής δράσης είναι ότι ο θηλασμός αναστέλλει την έμμηνο ρύση, μειώνοντας με αυτόν τον τρόπο των συνολικό αριθμό έμμηνων ρύσεων και συνεπώς την έκθεση των γυναικών στις ορμόνες του οργανισμού [30]. Ένας ακόμη προστατευτικός μηχανισμός σχετίζεται με τις δομικές αλλαγές που πραγματοποιούνται στο μαστό κατά την γαλουχία και τον απογαλακτισμό [28].

2.6. Εξωγενείς ορμόνες

2.6.1. Αντισυλληπτικά δισκία

Η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών δισκίων έχει συσχετιστεί με ελαφρά αύξηση του κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού κυρίως σε γυναίκες που ξεκίνησαν τη χρήση τους πριν την ηλικία των 20 ετών ή νωρίτερα από την πρώτη εγκυμοσύνη [31-35]. Όταν η αντισυλληπτική αγωγή διακόπτεται ο κίνδυνος φαίνεται να επιστρέφει στα φυσιολογικά επίπεδα. Γυναίκες που έχουν διακόψει τη χρήση αντισυλληπτικών για περισσότερο από 10 ή περισσότερα έτη αντιμετωπίζουν τον ίδιο κίνδυνο με γυναίκες που δεν έλαβαν ποτέ αγωγή [1].

2.6.2. Θεραπεία ορμονικής αποκατάστασης

Πρόσφατη ορμονοθεραπεία με συνδυασμό χορήγησης οιστρογόνων και προγεστερόνης αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού, με την μακροχρόνια θεραπεία να σχετίζεται με ακόμη μεγαλύτερο κίνδυνο [36-37]. Επιπλέον ο κίνδυνος είναι αυξημένος στις γυναίκες που ξεκινούν την ορμονοθεραπεία με την αρχική εμφάνιση των συμπτωμάτων της εμμηνόπαυσης σε

σύγκριση με εκείνες που ξεκινούν τη θεραπεία αργότερα [38-39]. Τέλος ο κίνδυνος φαίνεται να μειώνεται εντός 5 ετών μετά την διακοπή της θεραπείας [36, 38, 40].

2.7. Παράγοντες σχετιζόμενοι με τον τρόπο ζωής

2.7.1. Παχυσαρκία και αύξηση του βάρους

Η παχυσαρκία επηρεάζει τα επίπεδα ορισμένων ορμονών και αυξητικών παραγόντων όπως η ινσουλίνη και η λεπτίνη, οι οποίες είναι αυξημένες στις παχύσαρκες γυναίκες και προάγουν την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων. Πιο συγκεκριμένα η παχυσαρκία αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού μεταεμμηνοπαυσιακά [41], ο οποίος υπολογίζεται 1.5 φορές μεγαλύτερος στις υπέρβαρες γυναίκες και περίπου 2 φορές μεγαλύτερος στις παχύσαρκες γυναίκες σε σύγκριση με γυναίκες φυσιολογικού βάρους [42].

Η συσχέτιση του καρκίνου του μαστού και του υπερβάλλοντος βάρους πιθανόν οφείλεται στα αυξημένα επίπεδα οιστρογόνων που παράγονται από τα λιπώδη κύτταρα των μεταεμμηνοπαυσιακών γυναικών [1]. Επιπλέον η παχυσαρκία αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τον διαβήτη τύπου 2, ο οποίος έχει συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [43-44].

Τέλος, η παχυσαρκία έχει συσχετιστεί με μια χαμηλού βαθμού χρόνια φλεγμονή. Ο λιπώδης ιστός παχύσαρκων ατόμων χαρακτηρίζεται από τη διήθηση μακροφάγων κυττάρων που αποτελούν την πηγή της φλεγμονής. Το λιπώδες κύτταρο παράγει προ φλεγμονώδεις παράγοντες και τα παχύσαρκα άτομα έχουν αυξημένες συγκεντρώσεις του κυκλοφορούντος παράγοντα νέκρωσης όγκων (TNF- α), της ιντερλευκίνης (IL) -6, και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης, σε σύγκριση με τα άτομα φυσιολογικού βάρους. Τέτοιες χρόνιες φλεγμονές μπορούν να προωθήσουν την ανάπτυξη του καρκίνου [41].

Σε αντίθεση με την αρνητική επίδραση του υπέρβαρου και της παχυσαρκίας στον κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, μελέτες έχουν δείξει ότι η παχυσαρκία αποτελεί προστατευτικό παράγοντα για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού στις γυναίκες πριν την εμμηνόπαυση. Συγκεκριμένα, μια μεγάλη μετανάλυση έδειξε ότι ο κίνδυνος για την εμφάνιση της νόσου σε γυναίκες ηλικίας μεταξύ 40 και 49 ετών ήταν περίπου 14% χαμηλότερος στις παχύσαρκες γυναίκες και 26% χαμηλότερος στις παχύσαρκες γυναίκες σε σύγκριση με γυναίκες φυσιολογικού βάρους [31]. Στις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες οι

ωοθήκες είναι το κύριο όργανο παραγωγής οιστρογόνων και η ελάχιστη ποσότητα που παράγεται από τα λιπώδη κύτταρα δεν φαίνεται να έχει καμία σημαντική επίδραση στον κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Ωστόσο, ο υποκείμενος μηχανισμός για αυτή την αντίθετη σχέση δεν είναι πλήρως κατανοητός [9].

2.7.2. Φυσική Δραστηριότητα

Όλο και περισσότερες μελέτες προτείνουν την ύπαρξη προστατευτικής δράσης της φυσικής δραστηριότητας έναντι του καρκίνου του μαστού, συγκεκριμένα γυναίκες που ασκούνται σε τακτική βάση έχουν 10%-25% μικρότερο κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με γυναίκες που δεν ασκούνται, με τα δεδομένα να είναι ισχυρότερα για τις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [41, 45-47].

Μια μεγάλη μελέτη της Αμερικανικής Αντικαρκινικής Εταιρίας η οποία περιλάμβανε 73.000 μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έδειξε ότι γυναίκες οι οποίες περπατούσαν 7 ή περισσότερες ώρες την εβδομάδα είχαν 14% μικρότερο κίνδυνο για την ανάπτυξη της νόσου σε σύγκριση με γυναίκες που περπατούσαν 3 ή λιγότερες ώρες την εβδομάδα. Οι πιθανοί μηχανισμοί που σχετίζονται με την προστατευτική δράση της φυσικής δραστηριότητας έναντι της νόσου περιλαμβάνουν την ευεργετική της επίδραση της στο υπέρβαρο και την παχυσαρκία, τα ενδογενή επίπεδα ορμονών, την ινσουλινοαντίσταση και τους δείκτες χρόνιας φλεγμονής [46].

Η φυσική δραστηριότητα μπορεί να τροποποιήσει τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού μέσω της μείωσης του κεντρικού τύπου παχυσαρκίας, του υπέρβαρου και του γενικότερου έλεγχου του βάρους. Επιπλέον η φυσική δραστηριότητα συμβάλει στην μείωση του κοιλιακού λίπους, στο οποίο φαίνεται πως είναι δυνατή η αποθήκευση. Παρά το γεγονός ότι και ο έλεγχος της διαιτητικής πρόσληψης είναι αποτελεσματικός στην μείωση του σωματικού βάρους, φαίνεται σε ορισμένες μελέτες ότι η φυσική δραστηριότητα μειώνει το ενδο- κοιλιακό λίπος και συσχετίζεται ισχυρότερα με την διατήρηση του σωματικού βάρους μετά από κάποια παρέμβαση μείωσης αυτού [48].

Η φυσική δραστηριότητα φαίνεται ότι μπορεί να καθυστερήσει την εμμηναρχή, να μειώσει τον αριθμό των κύκλων ωορρηξίας και την παραγωγή οιστρογόνων από τις ωοθήκες. Παράλληλα λόγω της μείωσης που προκαλεί στο σωματικό λίπος μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα την μείωση των επιπέδων οιστρογόνων να παραγόμενα από τον λιπώδη ιστό. Τέλος, αυξάνει την παραγωγή της SHBG (circulating sex hormone binding globulin) με αποτέλεσμα μικρότερα επίπεδα

βιολογικά διαθέσιμων οιστρογόνων.

Ένας ακόμη πιθανός μηχανισμός μέσω του οποίου φυσική δραστηριότητα επιδρά στην καρκινογένεση είναι οι αλλαγές που προκαλεί στα επίπεδα ινσουλίνης του αίματος και στην αντίσταση στην ινσουλίνη. Η φυσική δραστηριότητα βελτιώνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη, μειώνει τα επίπεδα της ορμόνης στο πλάσμα, αυξάνει την μεταφορά της γλυκόζης στους μυς και μειώνει τη σύνθεση λιπαρών οξέων [49-51].

Η συστηματική φλεγμονή ένας ακόμη βασικός παράγοντας στον οποίο επιδρά σημαντικά η φυσική δραστηριότητα. Χαμηλού βαθμού συστηματική φλεγμονή είναι σχεδόν πάντα παρούσα στην παχυσαρκία, τον διαβήτη, την καθιστική ζωή και την αυξημένη ηλικία και σχετίζεται με επιθετικού τύπου καρκίνου του μαστού και κακή πρόγνωση. Τυχαιοποιημένες μελέτες έχουν δείξει ότι αυξημένη φυσική δραστηριότητα μειώνει την συστηματική φλεγμονή [52-58].

Παράλληλα, άλλοι πιθανοί μηχανισμοί περιλαμβάνουν τη μείωση των επιπέδων του οξειδωτικού στρες, τη βελτίωση της λειτουργίας του ανοσοποιητικού συστήματος αλλά και την καταστολή μονοπατιών του οργανισμού που προάγουν την καρκινογένεση [47, 58].

2.7.3. Κάπνισμα

Για πολλά χρόνια τα επιδημιολογικά στοιχεία ήταν ασαφή για την σχέση μεταξύ του καρκίνου του μαστού και καπνίσματος και του παθητικού καπνίσματος, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι το κάπνισμα δεν αποτελεί παράγοντα κινδύνου για τον συγκεκριμένο τύπο καρκίνου [59-60].

Ωστόσο, πρόσφατες ανασκοπήσεις έχουν καταλήξει ότι τόσο το ενεργό όσο το παθητικό κάπνισμα μπορούν να αυξήσουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού, αν και υπάρχει διαφωνία για το μέγεθος της επίδρασης [61].

Μια πρόσφατη ανασκόπηση της American Cancer Society αναφέρει ότι γυναίκες που ξεκίνησαν το κάπνισμα πριν την γέννηση του πρώτου τους παιδιού είχαν 21% μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού σε σύγκριση με τις γυναίκες που δεν είχαν καπνίσει ποτέ [62].

Το 2014 η έκθεση του US Surgeon General αναφέρει ότι γυναίκες που κάπνιζαν έχουν 10% μεγαλύτερο κίνδυνο να εμφανίσουν τη νόσο σε σύγκριση με αυτές που δεν έχουν καπνίσει ποτέ. Πιο συγκεκριμένα το μέγεθος της συσχέτισης είναι ελαφρά υψηλότερο για το τρέχον κάπνισμα σε σύγκριση με το κάπνισμα στο παρελθόν, 12% και 9% υψηλότερο κίνδυνο αντίστοιχα.

Επιπλέον ο κίνδυνος αυξάνεται κατά 16% για αυξημένο αριθμό ετών καπνίσματος (20 ή περισσότερα έτη καπνίσματος), κατά 13% για αυξημένο αριθμό τσιγάρων ανά ημέρα (20 ή περισσότερα τσιγάρα/ ημέρα) και κατά 16% για 20 ή περισσότερα πακετοέτη καπνίσματος. Ωστόσο τα δεδομένα αυτά είναι ενδεικτικά αλλά όχι επαρκή ώστε να καταλήξουμε σε μια αιτιολογική σχέση.

Αναφορικά με το παθητικό κάπνισμα υπάρχουν στοιχεία που υποδηλώνουν ότι ο κίνδυνος εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι μεγαλύτερος στις γυναίκες προεμμηνοπαυσιακά σε σύγκριση με τις γυναίκες μεταεμμηνοπαυσιακά. Ωστόσο και σε αυτή την περίπτωση τα δεδομένα αυτά είναι ενδεικτικά αλλά όχι επαρκή ώστε να καταλήξουμε μια αιτιολογική σχέση [63].

3. Διατροφή και καρκίνος του μαστού

Το 1981 οι Doll και Peto ανέφεραν ότι περίπου το 30%-35% των θανάτων από καρκίνο στις ΗΠΑ συνδέονται με τη διατροφή [64]. Ο βαθμός με τον οποίο η διατροφή συμβάλει στους θανάτους ποικίλει στους διαφορετικούς τύπους καρκίνου. Συγκεκριμένα η διατροφή συνδέεται με το 50% των θανάτων από τον καρκίνο του μαστού [65].

Πολλές μελέτες έχουν εξετάσει τη σχέση μεταξύ της διατροφής, συμπεριλαμβανομένου της κατανάλωσης διαιτητικού λίπους, φυτικών ινών, σόγιας, γαλακτοκομικών, κρέατος, φρούτων και λαχανικών, και του καρκίνου του μαστού με μικτά αποτελέσματα [66-68]. Πιο συγκεκριμένα φαίνεται ότι τα φρούτα, τα λαχανικά και τα όσπρια μειώνουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού ενώ το κόκκινο και το επεξεργασμένο κρέας αυξάνουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου. Αντικρουόμενα είναι τα αποτελέσματα που σχετίζονται με την κατανάλωση διαιτητικού λίπους και γαλακτοκομικών [69]. Παρακάτω θα αναφερθούν συνοπτικά τα κυριότερα ευρήματα της βιβλιογραφίας σχετικά με την σχέση συγκεκριμένων τροφίμων και θρεπτικών συστατικών και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

3.1. Αλκοόλ

Τα δεδομένα είναι πιο ξεκάθαρα αναφορικά με την κατανάλωση αλκοόλ. Πληθώρα μελετών έχει επιβεβαιώσει ότι η κατανάλωση αλκοόλ αυξάνει τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού στις γυναίκες κατά 7%-10% για κάθε 10g ημερήσιας κατανάλωσης αλκοόλ [70-73].

Γυναίκες που καταναλώνουν δύο με τρία αλκοολούχα ποτά ημερησίως έχουν 20% αυξημένο κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου σε σύγκριση με αυτές που δεν έπιναν.

Οι μηχανισμοί που εξηγούν τη σχέση του αλκοόλ και της καρκινογένεσης δεν είναι πλήρως κατανοητοί. Η αιθανόλη δεν θεωρείται καρκινογόνος αλλά υπάρχουν αυξανόμενες ενδείξεις που υποδηλώνουν ότι ο μεταβολίτης της, η ακεταλδεύδη είναι υπεύθυνη για τις καρκινογόνες επιδράσεις της κατανάλωσης αλκοόλ [74].

Επιπλέον ένας μηχανισμός που πιθανώς εξηγεί την σχέση αυτή περιλαμβάνει την αύξηση που προκαλεί η κατανάλωση αλκοόλ στα επίπεδα των οιστρογόνων [75]. Εναλλακτικά, κάποιες πρόσφατες μελέτες προτείνουν ότι η αρνητική επίδραση του αλκοόλ μπορεί να επιδεινωθεί από την χαμηλή πρόσληψη φυλλικού οξέος [76]. Ο ρόλος το φυλλικού οξέος στην καρκινογένεση έχει μελετηθεί σε μεγάλο βαθμό και έχει βρεθεί μια δοσοεξαρτώμενη αντίστροφη σχέση [77-79].

Δεδομένης της πολυπλοκότητας της ανθρώπινης διατροφής η συσχέτιση και το αποτέλεσμα της κατανάλωσης ορισμένων θρεπτικών συστατικών, τα συμπεράσματα σχετικά με την επίδραση μιας ομάδας τροφίμων σε ένα συγκεκριμένη παράμετρο υγείας μπορεί να είναι παραπλανητική. Για τους λόγους αυτούς είναι χρήσιμο να εξετάσουμε πρότυπα πρόσληψης θρεπτικών συστατικών.

3.2. Διαιτητικό Λίπος

Επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναφέρει αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με τη συσχέτιση του διαιτητικού λίπους και του κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Μια μεγάλη μελέτη κοορτής ανέφερε καμία συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης του συνολικού λίπους, των μονοακόρεστων λιπαρών οξέων, των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων και του κινδύνου εμφάνισης της νόσου [80]. Μια προοπτική έρευνα η οποία εξέτασε την κατανάλωση λιπαρών οξέων σε μεγαλύτερο δείγμα έδειξε μια αδύναμη θετική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης κορεσμένων λιπαρών οξέων και του κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Τα ευρήματα αυτά υποδηλώνουν ότι οι διαφορετικοί τύποι λιπαρών οξέων μπορεί να έχουν διαφορετική επίδραση στον κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου [81].

Έχουν προταθεί αρκετοί πιθανοί μηχανισμοί για να εξηγήσουν τη σύνδεση του διαιτητικού λίπους με τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Η αυξημένη κατανάλωση

διαιτητικού λίπους οδηγεί σε συσσώρευση του λιπώδους ιστού, στον οποίο γίνεται η μετατροπή της ανδροστενεδιόνης σε οιστρόνη. Τα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων, συμπεριλαμβανομένων της οιστρόνης σχετίζονται θετικά με την ανάπτυξη και την ανάπτυξη του καρκίνου του μαστού στις μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [82-85].

3.3. Κατανάλωση Κρέατος

Αρκετές μελέτες έχουν διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης κρέατος, το οποίο είναι μαγειρεμένο σε υψηλή θερμοκρασία, την έκθεση στις ετεροκυκλικές αμίνες και τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού και αναφέρουν καμία ή θετική συσχέτιση [86-91]. Μια μελέτη αναφέρει ότι γυναίκες που κατανάλωναν συστηματικά καλά μαγειρεμένο κρέας είχαν 4,6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού [87]. Τέλος έχει αναφερθεί ότι μεταξύ των γυναικών που καταναλώνουν κόκκινο κρέας, οι μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες έχουν μεγαλύτερο κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου σε σύγκριση με τις προεμμηνοπαυσιακές [90].

Η ποσότητα των μεταλλαξιογόνων παραγόντων προερχόμενων από το κρέας, όπως οι ετεροκυκλικές αμίνες και οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες, σχετίζεται με τις μεθόδους μαγειρέματος, καθώς και με τη θερμοκρασία και τη διάρκεια μαγειρέματος. Αυτές οι μεταλλαξιογόνες ουσίες έχουν αποδειχθεί ότι επάγουν όγκους του μαστικού αδένα σε ζωικά μοντέλα [92-93].

Ο μηχανισμός που μπορεί να εξηγήσει τη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης κρέατος και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού είναι η μεταβολική ενεργοποίηση των ετεροκυκλικών αμινών μέσω N-υδροξυλίωσης που περιλαμβάνει τη μεσολάβηση του κυτοχρώματος P450 στο ήπαρ και την μεταφορά των μεταβολιτών των ετεροκυκλικών αμινών στο μαστό, όπου η υψηλή δραστηριότητα της N-ακέτυλο τρανσφεράσης κάνει τις ετεροκυκλικές αμίνες πιο αντιδραστικές.

Αυτοί η υψηλής δραστηριότητας μεταβολίτες συνδέονται με το DNA και δημιουργούν προϊόντα προσθήκης DNA. Αυτά προϊόντα προσθήκης DNA μπορεί να επάγουν γενετικές μεταλλάξεις οι οποίες οδηγούν στην καρκινογένεση στον μαστικό αδένα [94].

Αρκετές μελέτες έχουν επίσης προτείνει ότι η πρόσληψη του καλά μαγειρεμένου κρέατος και ο κίνδυνος για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού μπορεί να σχετίζεται με γενετικούς

πολυμορφισμούς και με γονίδια που κωδικοποιούν τα ένζυμα για την ενεργοποίηση των ετεροκυκλικών αμίνων [95-98]

3.4. Φρούτα και Λαχανικά

Τα φρούτα και λαχανικά περιέχουν πολυάριθμα συστατικά τα οποία μπορούν να μειώσουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση του καρκίνου του μαστού, συμπεριλαμβανομένων των φυτικών ινών, των αντιοξειδωτικών, αρκετών βιταμινών, των καροτενοειδών, των γλυκοζινολικών ενώσεων, του φυλλικού οξέος και των ισοφλαβονοειδών [99].

Παρόλα αυτά επιδημιολογικές μελέτες που εξέτασαν τη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών και του κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού αναφέρουν αντιφατικά αποτελέσματα. Σε μελέτες ασθενών μαρτύρων παρατηρήθηκε ότι η αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου [100].

Ωστόσο, στην αναφορά του World Cancer Research Fund/American Institute for Research on Cancer σχετικά με τον καρκίνο του μαστού, τα δεδομένα για τη συσχέτιση της κατανάλωσης φρούτων και λαχανικών με τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού ήταν πολύ περιορισμένα ή αντιφατικά ώστε να οδηγηθούμε σε ασφαλή συμπεράσματα [101].

Μια μεγάλη πρόσφατη συστηματική ανασκόπηση και μετανάλυση προοπτικών μελετών αναφέρει ότι η κατανάλωση φρούτων, και η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών συνδυαστικά αλλά όχι η κατανάλωση λαχανικών μεμονωμένα συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού, με τη σχέση αυτή να καταγράφεται αδύναμη αλλά στατιστικά σημαντική [102].

Αρκετοί πιθανοί μηχανισμοί μπορούν να εξηγήσουν την αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης φρούτων και των λαχανικών και του κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Τα φρούτα και τα λαχανικά είναι καλές πηγές φυτικών ινών οι οποίες πιθανώς μειώνουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού μέσω της δέσμευσης των οιστρογόνων κατά τη διάρκεια της εντεροηπατικής επαναρρόφησης των οιστρογόνων στο κόλον [103].

Επιπλέον τα φρούτα και τα λαχανικά περιέχουν υψηλές ποσότητες αντιοξειδωτικών, όπως τα

καροτενοειδή, τις γλυκοζινολικές ενώσεις, τις ινδόλες και ισοθειοκυανικά άλατα [104] τα οποία μπορεί να εμποδίσουν την εμφάνιση καρκίνου του μαστού με τη διέγερση της δραστηριότητας ενζύμων που προλαμβάνουν την καταστροφή του DNA μέσω οξείδωσης και μειώνουν το οξειδωτικό στρες και την φλεγμονή. Η αυξημένη κατανάλωση φρούτων και λαχανικών πιθανώς μειώνει τον κίνδυνο για το υπέρβαρο και την παχυσαρκία οι οποίοι αποτελούν επαρκώς μελετημένους παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού μετά την εμμηνόπαυση [105].

3.5. Σόγια και ισοφλαβονοειδή

Τα τελευταία χρόνια ανευρίσκεται στην διεθνή βιβλιογραφία ένας αυξανόμενος όγκος επιστημονικών αναφορών καταδεικνύει το γεγονός ότι τα ποσοστά εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε χώρες στις οποίες καταναλώνεται σόγια και προϊόντα αυτής είναι πολύ χαμηλότερα σε σύγκριση με τις δυτικές χώρες [106].

Επιδημιολογικές μελέτες που αναφέρονται σε γυναίκες οι οποίες προέρχονται από Ασιατικές χώρες, δείχνουν ότι η αυξημένη κατανάλωση σόγιας σχετίζεται με περίπου κατά ένα τρίτο μείωση του κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού [107]

Ωστόσο είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι πολλά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η κατανάλωση σόγιας και των προϊόντων αυτής μειώνουν τον κίνδυνο για την εμφάνιση της νόσου όταν η κατανάλωση λαμβάνει χώρα κατά τη διάρκεια της παιδικής και εφηβικής ηλικίας [108-113].

Τέλος μελέτες ασθενών μαρτύρων αναφέρουν ότι η κατανάλωση σόγιας στα πρώτα στάδια της ζωής σχετίζεται με μείωση 25% -60% του κινδύνου για την εμφάνιση της νόσου [110-113]

Εικάζεται ότι η προστατευτική δράση της κατανάλωσης σόγιας και προϊόντων των αυτής στον καρκίνο του μαστού θα μπορούσε να προκαλείται μέσω ενός ορμονικού μηχανισμού, και ότι η υψηλή κατανάλωση σόγιας μπορεί να επηρεάσει με ευνοϊκό τρόπο τα επίπεδα των κυκλοφορούντων οιστρογόνων και των σφαιρίνων δεσμευουσών ορμονών του φύλου [114].

Η σόγια και τα προϊόντα αυτής είναι πλούσια σε ισοφλαβόνες, συστατικά που έχουν παρόμοια χημική δομή με την γυναικεία ορμόνη 17β οιστραδιόλη [115-116] και υπάρχουν ενδείξεις ότι μπορούν να επηρεάσουν τα επίπεδα των ορμονών στις προεμμηνοπαυσικές και μεταεμμηνοπαυσιακές γυναίκες [117]. Επιπλέον οι ισοφλαβόνες μπορούν να επάγουν

αποπτωτικά γεγονότα, να αναστείλουν την αγγειογένεση και να παρεμβαίνουν στην οξειδοαναγωγή των κυττάρων [118].

3.6. Διατροφικά πρότυπα

Η εξέταση της επίδρασης της διατροφής στον καρκίνο του μαστού με βάση τα διατροφικά πρότυπα έχει προταθεί ως μια πιο ολιστική προσέγγιση καθώς είναι πλέον ευρέως αποδεκτό ότι δεν καταναλώνουμε μεμονωμένα τρόφιμα και θρεπτικά συστατικά αλλά ολοκληρωμένα γεύματα που αποτελούνται από ποικιλία τροφίμων και από πληθώρα μακροθρεπτικών και μικροθρεπτικών συστατικών.

Στο σημείο αυτό αξίζει να γίνει ειδική αναφορά στην Μεσογειακή Διατροφή, η οποία έχει ανακηρυχθεί από την UNESCO ως άυλο πολιτισμικό αγαθό [119], έχει μελετηθεί σε μεγάλο βαθμό και πληθώρα στοιχείων υποδεικνύουν ότι είναι ευεργετική για την ανθρώπινη υγεία. Πιο συγκεκριμένα μεγάλος αριθμός μελετών αναφέρει ότι σχετίζεται με τη συνολική θνησιμότητα, με τη συχνότητα εμφάνισης της στεφανιαίας νόσου, καθώς και με διάφορες μορφές καρκίνου [120]. Όλο και περισσότερα στοιχεία υποδηλώνουν την ευεργετική και προστατευτική δράση της Μεσογειακής διατροφής στον κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου αλλά και άλλων ασθενειών που σχετίζονται με αυξημένο επίπεδο φλεγμονής, οξειδωτική βλάβη και αγγειογένεση. Μια πρόσφατη μετανάλυση έδειξε ότι η προσκόλληση στην Μεσογειακή διατροφή συνδέεται με μια σημαντική μείωση του συνολικού κινδύνου του συχνότητα εμφάνισης καρκίνου και θνησιμότητας κατά 10%. Πιο συγκεκριμένα, η προσκόλληση στη μεσογειακή διατροφή έχει συνδεθεί με μείωση του κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του προστάτη, του παχέος εντέρου και του ανώτερου πεπτικού συστήματος.

Αναφορικά με τη συσχέτιση της Μεσογειακής Διατροφής και τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού τα δεδομένα είναι ελλιπή αν και υπάρχουν ενδείξεις για μείωση του κινδύνου [121].

Συμπερασματικά γίνεται φανερή η ανάγκη για την διεξαγωγή περισσότερων μελετών προκειμένου να αποσαφηνιστεί η ύπαρξη ή όχι της ευεργετικής επίδρασης του Μεσογειακής Διατροφής απέναντι στον καρκίνο του μαστού.

4.Γευματικές συνήθειες

Δεδομένα από πρόσφατες μελέτες σε ζωικά μοντέλα αναφέρουν ότι διατροφικές συνήθειες όπως η συχνότητα και η ώρα των γευμάτων επηρεάζει τον κίνδυνο για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού μέσω της επίδρασης τους στην έκκριση της ινσουλίνης και στη συστηματική φλεγμονή [122].

Παρόλο που τα δεδομένα από μελέτες σε ανθρώπους είναι περιορισμένα υπάρχουν ενδείξεις που αναφέρουν ότι η συχνότητα και η ώρα των γευμάτων μπορεί να επηρεάσει βιοχημικούς καρκινικούς δείκτες [123].

Στην υπάρχουσα βιβλιογραφία δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία σχετικά με την συσχέτιση της ώρας των γευμάτων και του κινδύνου για την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Ωστόσο το πρωινό γεύμα έχει μελετηθεί σε μεγαλύτερο βαθμό για τις επιδράσεις του στην υγεία και ειδικότερα στον καρκίνο του μαστού.

4.1. Πρωινό και καρκίνος του μαστού

Τα επιστημονικά δεδομένα συνεχώς αναφέρουν ότι το πρωινό γεύμα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εξασφάλιση της υγείας και της ευημερίας του ατόμου αποτελώντας το σημαντικότερο γεύμα της ημέρας [124].

Τα μακροθρεπτικά και τα μικροθρεπτικά συστατικά, οι βιταμίνες, τα μέταλλα και τα ιχνοστοιχεία που παρέχονται στο πρωινό γεύμα δεν μπορούν να αντισταθμιστούν από τα γεύματα που καταναλώνονται κατά τη διάρκεια της υπόλοιπης ημέρας [125]. Επιπλέον το πρωινό γεύμα φαίνεται ότι μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο χρόνιων ασθενειών λόγω των πιθανών επιπτώσεων του στην συνολική ποιότητα διατροφής [126].

Ωστόσο, η υποβάθμιση του πρωινού γεύματος είναι συχνό φαινόμενο με αποτέλεσμα την παράλειψη του. Η παράλειψη του πρωινού γεύματος έχει αναφερθεί ότι είναι ένας δείκτης ακανόνιστων διατροφικών συνηθειών κατά τη διάρκεια της ημέρας και κατά συνέπεια μπορεί να επηρεάσει αρνητικά τους καρδιομεταβολικούς παράγοντες κινδύνου [127].

Η ακανόνιστη λήψη πρωινού έχει συσχετιστεί με αυξημένη περιφέρεια μέσης και παχυσαρκίας στα παιδιά [128]. Επιπλέον η παράλειψη του τόσο στην παιδική ηλικία όσο και κατά την ενήλικη ζωή έχει συσχετιστεί με υψηλότερα επίπεδα ινσουλίνης νηστείας επιστημονικά

δεδομένα αποδεικνύουν ότι η παράλειψη του πρωινού γεύματος συνδέεται με αυξημένο επιπολασμό αντίστασης στην ινσουλίνη [129] και σχετίζεται θετικά με το υπέρβαρο και την παχυσαρκία στις γυναίκες [130].

Παρ' όλα αυτά, η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης πρωινού γεύματος και της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού δε φαίνεται να έχει μελετηθεί μέχρι στιγμής στη βιβλιογραφία.

Σκοπός της παρούσας εργασίας είναι η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της κατανάλωσης πρωινού γεύματος και των διάφορων τύπων αυτού και της εμφάνισης καρκίνου του μαστού, λαμβάνοντας υπόψη συγχυτικούς παράγοντες.

Μεθοδολογία

Δείγμα της μελέτης

Πρόκειται για μια μελέτη ασθενών- μαρτύρων κατά την οποία πραγματοποιήθηκαν προσωπικές συνεντεύξεις στους συμμετέχοντες. Από το Νοέμβριο του 2010 έως και τον Ιούλιο του 2012, 250 διαδοχικές νεοδιαγνωσθείσες (εντός 6 μηνών) γυναίκες ασθενείς με καρκίνο του μαστού (η διάγνωση τέθηκε μετά από φυσική εξέταση και βιοψία) οι οποίες επισκέφθηκαν την Παθολογική-Ογκολογική κλινική πέντε νοσοκομείων της Αττικής (Γενικό Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», Γενικό Νοσοκομείο - Μαιευτήριο «Έλενα Βενιζέλου», Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι», Αντικαρκινικό- Ογκολογικό Νοσοκομείο «Ο Άγιος Σάββας» και Ειδικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά «Ιωάννη Μεταξά») προσεγγίστηκαν ώστε να συμμετάσχουν στη μελέτη. Ασθενείς των οποίων η διάγνωση είχε λάβει χώρα σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη (προκειμένου να αποφευχθούν αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες και συμπεριφορές τους). Κατά την ίδια περίοδο, 250 υγιείς γυναίκες (μάρτυρες) χωρίς κλινικά συμπτώματα, σημεία ή υποψία οποιασδήποτε μορφής καρκίνου στο ιατρικό ιστορικό τους, επιλέχθηκαν σε εθελοντική βάση. Οι μάρτυρες εξομοιώθηκαν ως προς την ηλικία (± 3 έτη) με τις ασθενείς και ως προς τον τόπο διαμονής τους (οι υγιείς επιλέχθηκαν από τις ίδιες περιοχές στις οποίες οι ασθενείς διέμεναν ή εργάζονταν; δεν υπήρξαν ουσιαστικές διαφορές όσον αφορά τις περιοχές διαμονής και εργασίας των συμμετεχόντων) Το ποσοστό συμμετοχής των ασθενών και των μαρτύρων ήταν 82% και 88% αντίστοιχα. Με στόχο τη μείωση του σφάλματος επιλογής πραγματοποιήθηκε τυχαία επιλογή των μαρτύρων όπου αυτό ήταν δυνατό (περίπου στο 60% των μαρτύρων) μέσα από λίστες εργαζομένων σε εταιρείες τις οποίες επισκέφθηκαν οι ερευνητές της μελέτης. Το υπόλοιπο 40% των μαρτύρων επιλέχθηκε με «τρόπο βολικό» και αποτελούνταν από συναδέλφους, φίλους ή συγγενείς των ερευνητών που συμμετείχαν στη μελέτη και πληρούσαν τα προαναφερθέντα κριτήρια. Το μέγεθος του δείγματος ($n=500$) προσδιορίστηκε μέσω ανάλυσης στατιστικής ισχύος, και συγκεκριμένα ο αριθμός προέκυψε για την αξιολόγηση σχετικού λόγου ίσου με 1.10 (95% CI 1.05- 1.15), επιτυγχάνοντας στατιστική ισχύ μεγαλύτερη από 0.80 με επίπεδο σημαντικότητας (p -value) 0.05.

Διατροφική αξιολόγηση

Ένα έγκυρο, ημι-ποσοτικοποιημένο ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (ΕΣΚΤ) χρησιμοποιήθηκε κατά τη διάρκεια των συνεντεύξεων για τη συλλογή διατροφικών πληροφοριών από τις συμμετέχουσες. [131]

Συνοπτικά, το ερωτηματολόγιο περιελάμβανε 86 ερωτήσεις σχετικά με τη συχνότητα κατανάλωσης όλων των κύριων ομάδων τροφίμων και ποτών που καταναλώνονται συνήθως. Στην παρούσα εργασία, το ενδιαφέρον επικεντρώθηκε στις διατροφικές συμπεριφορές των συμμετεχόντων αναφορικά με την κατανάλωση πρωινού. Συγκεκριμένα καταγράφηκαν πληροφορίες για το τελευταίο έτος πριν τη διάγνωση σχετικά με την καθημερινή ή όχι κατανάλωση πρωινού, τον αριθμό των ημερών κατά τη διάρκεια της εβδομάδας κατά τις οποίες καταναλωνόταν πρωινό (εφόσον η κατανάλωση δεν ήταν καθημερινή) αλλά και το είδος του πρωινού που καταναλωνόταν σε κύρια βάση (καφές, γάλα, χυμός, τσάι, δημητριακά, φρούτο, βούτυρο- μαρμελάδα, άλλο). Προκειμένου να ληφθούν υπόψη οι συνολικές διατροφικές συνήθειες, η προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή αξιολογήθηκε με τη χρήση του MedDietScore, ενός σύνθετου διατροφικού δείκτη αποτελούμενου από 11 συνιστώσες, με μεγάλη κλίμακα βαθμολόγησης η οποία εξασφαλίζει καλύτερη προγνωστική ακρίβεια. [132]

Συγκεκριμένα, περιλαμβάνει τις 11 βασικές ομάδες τροφίμων της Μεσογειακής διατροφής (μη επεξεργασμένα δημητριακά, φρούτα, λαχανικά, πατάτες, όσπρια, ελαιόλαδο, ψάρι, κόκκινο κρέας, πουλερικά, πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα και αλκοόλ) και το θεωρητικό του εύρος κυμαίνεται μεταξύ 0 και 55. Υψηλότερες τιμές αυτού του σκορ υποδηλώνουν μεγαλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή. Τα δεδομένα σχετικά με την εγκυρότητα του MedDietScore έχουν παρουσιαστεί αλλού στη βιβλιογραφία [132-134].

Η αξιολόγηση των συνολικών διατροφικών συνηθειών θεωρήθηκε απαραίτητη στην παρούσα ανάλυση, προκειμένου να ληφθεί υπόψη η πιθανή επίδραση ενός υγιεινού διατροφικού προτύπου στην αξιολόγηση της κύριας ερευνητικής υπόθεσης (δηλαδή, τη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης πρωινού και τύπων αυτού και της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού).

Άλλες μετρήσεις

Καταγράφηκε η ηλικία των συμμετεχόντων, καθώς και ο τόπος κατοικίας τους (αν ζουν στην Αθήνα ή όχι), το μορφωτικό τους επίπεδο και η οικονομική τους κατάσταση. Το βάρος και το ύψος μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας τυποποιημένες μεθόδους και ο δείκτης μάζας σώματος υπολογίστηκε ως βάρος (kg) προς το τετράγωνο του ύψους (m^2). Η σωματική δραστηριότητα αξιολογήθηκε με τη χρήση του ερωτηματολογίου φυσικής δραστηριότητας (IPAQ) [135] του οποίου η εγκυρότητα έχει ελεγχθεί και για τον ελληνικό πληθυσμό [136].

Οι συμμετέχουσες κλήθηκαν να ανακαλέσουν τον αριθμό των ημερών, ωρών ή λεπτών που καταπιάστηκαν με φυσική δραστηριότητα διαφόρων εντάσεων για τουλάχιστον δέκα λεπτά (υψηλής έντασης, μέτριας έντασης, περπάτημα και καθιστικές δραστηριότητες). Ανάλογα με τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας τους, οι συμμετέχουσες ταξινομήθηκαν ως «ανενεργοί» (inactive), «μετρίως ενεργού» (minimally active) ή ενεργοί με βελτίωση της σωματικής της τους υγείας (HEPA active). Καταγράφηκαν επίσης οι καπνιστικές συνήθειες (νυν ή πρώην καπνιστής, τα συνολικά έτη καπνίσματος και ο αριθμός των τσιγάρων που καπνίζονταν ανά ημέρα). Τέλος κατά τη διάρκεια της συνέντευξης καταγράφηκαν το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, το γυναικολογικό ιατρικό ιστορικό (ύπαρξη ή όχι έμμηνου ρύσεως, η ηλικία έναρξης της εμμηνόπαυσης και η χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης), καθώς και ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό σχετικά με τις συνήθειες συννοσηρότητες και τη θεραπεία τους (υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, σακχαρώδης διαβήτης).

Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές οι οποίες ακολουθούν την κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση. Η κανονικότητα αξιολογήθηκε γραφικά μέσω των διαγραμμάτων P-P. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως συχνότητες. Οι συσχετίσεις μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών ελέγχθηκαν με τον υπολογισμό του χ^2 τεστ. Οι συσχετίσεις μεταξύ κατηγορικών και συνεχών μεταβλητών που ακολουθούν την κανονική κατανομή (Δείκτης Μάζας Σώματος, MedDietScore) πραγματοποιήθηκαν με τον υπολογισμό του t-test του Student. Όσον αφορά τις συνεχείς μεταβλητές οι οποίες δεν ακολουθούν την κανονική κατανομή (IPAQ score), οι έλεγχοι των υποθέσεων πραγματοποιήθηκαν με χρήση του μη-παραμετρικού ελέγχου U-test που προτάθηκε από τους Mann και Whitney. Οι συσχετίσεις μεταξύ συνεχών μεταβλητών αξιολογήθηκαν με χρήση του συντελεστή ρ του Spearman. Η

πολλαπλή λογιστική παλινδρόμηση εφαρμόστηκε για να διερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης πρωινού και την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Κατά την ανάλυση λήφθηκε υπόψη η επίδραση των πιθανών συγχυτικών παραγόντων: ηλικία, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού (προκειμένου να συμπεριληφθεί η γενετική προδιάθεση), δείκτης μάζας σώματος (kg/m^2) και κάπνισμα τώρα ή στο παρελθόν (ναι/ όχι). Τα αποτελέσματα της λογιστικής παλινδρόμησης παρουσιάζονται ως σχετικοί λόγοι πιθανοτήτων (OR) με 95% διάστημα εμπιστοσύνης (95% CI). Όλα τα p που παρουσιάζονται βασίζονται σε αμφίπλευρους ελέγχους υποθέσεων. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Βιοηθική

Η μελέτη έχει εγκριθεί από την επιτροπή δεοντολογίας του Γενικού Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα» (4 / 10.3.2010), του Ειδικού Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Πειραιά «Ι. Μεταξά» (40 / 8.12.2011) και του Αντικαρκινικού- Ογκολογικού Νοσοκομείου «Ο Άγιος Σάββας» (448 / 2.3.2012) και πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι (1989).

Πριν από τη συλλογή όλων των πληροφοριών, οι συμμετέχουσες ενημερώθηκαν για τους στόχους και τις διαδικασίες της μελέτης και συναίνεσαν εγγράφως για τη συμμετοχή τους στην έρευνα.

Αποτελέσματα

Στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται τα κοινωνικο-δημογραφικά, κλινικά και άλλα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής των συμμετεχόντων. Οι ασθενείς και οι υγιείς ήταν παρόμοιας ηλικίας (όπως προέβλεπε το πρωτόκολλο της μελέτης), ενώ το μορφωτικό και το οικονομικό επίπεδο ήταν χαμηλότερο στις ασθενείς σε σύγκριση με τις υγιείς ($p < 0.001$). Επιπλέον οι ασθενείς παρουσίασαν χαμηλότερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας (χαμηλότερο IPAQscore), είχαν μεγαλύτερες πιθανότητες να είναι υπέρβαρες και να έχουν τουλάχιστον ένα συγγενή με καρκίνο μαστού. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές αναφορικά με το κάπνισμα ($p = 0.207$) καθώς και με τη κατάσταση εμμηνόπαυσης ($p = 0.49$). Ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή ήταν μέτριος τόσο στις ασθενείς όσο (δηλ. 28/55) και στις υγιείς (δηλ. 30/55). Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή $\pm$ τυπική απόκλιση ή συχνότητες (n, %). Οι πιθανότητες p προέρχονται από το t-test του Student ή το χ^2 τεστ.

Πίνακας 3: Χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης

	Ασθενείς $n=250$	Υγιείς $n=250$	p
Ηλικία (έτη)	56 ± 12	56 ± 12	0.99
Έτη εκπαίδευσης (έτη)	11 ± 4	12 ± 4	<0.001
Οικονομικό επίπεδο (0-10)	5 ± 2	6 ± 2	<0.001
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m^2)	28 ± 6	26.7 ± 5	0.007
Κάπνισμα (ποτέ),	103 (41.2%)	117 (46.8%)	0.207
Αριθμός συγγενών με καρκίνο μαστού			0.003
Κανένας	177 (71.1%)	211 (84.7%)	
1 συγγενής	62 (24.9%)	32 (12.9%)	
2 συγγενείς	9 (3.6%)	5 (2.0%)	
3 συγγενείς	0 (0%)	1 (0.4%)	
5 συγγενείς	1 (0.4%)	0 (0%)	
Κατάσταση εμμηνόπαυσης			0.49
Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες	84 (33.6%)	91 (36.5%)	
Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες	166 (66.4%)	158 (63.5%)	
IPAQ score (MET-minutes/week)	219 (0.00, 985.5)	876 (140.25, 1533.0)	<0.001
MedDietScore (0-55)	27.8 ± 5	29.9 ± 4	<0.001

Αναφορικά με την κύρια ερευνητική υπόθεση, η οποία βασίστηκε σε μη προσαρμοσμένες αναλύσεις γεγονόσ που μπορεί να υποδηλώνει την ύπαρξη συγχυτικών παραγόντων, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των διαφορετικών τύπων πρωινού (γάλα, χυμός, τσάι, δημητριακά, φρούτα, βούτυρο-μαρμελάδα, άλλο) και της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού ($p>0.05$) με μοναδική εξαίρεση την κατανάλωση καφέ, ως κυρίαρχο χαρακτηριστικό του πρωινού γεύματος. Συγκεκριμένα οι υγιείς ήταν πιθανότερο να καταναλώνουν καφέ στο πρωινό συγκριτικά με τις ασθενείς με καρκίνο μαστού ($p=0.04$) ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι δεν εξετάστηκε η περίπτωση δοσοεξαρτώμενης σχέσης.

Πίνακας 4: Κατανομή συχνοτήτων κατανάλωσης διαφόρων τύπων πρωινού μεταξύ ασθενών με καρκίνο του μαστού και υγιών

	Ασθενείς $n=250$	Μάρτυρες $n=250$	p
Κατανάλωση καφέ	17.5%	24.7%	0.04
Κατανάλωση γάλακτος	18.7%	16.1%	0.216
Κατανάλωση χυμού	1%	1%	0.984
Κατανάλωση τσαγιού	2.2%	2.2%	0.975
Κατανάλωση δημητριακών	2.4%	1.4%	0.294
Κατανάλωση φρούτων	1.2%	2.4%	0.198
Κατανάλωση βουτύρου-μαρμελάδας	2.9%	1.7%	0.228
Άλλο πρωινό	3.8%	1%	0.005

Κατανάλωση διαφόρων τύπων πρωινού και καρκίνος του μαστού

Προκειμένου να συσχετισθεί η κατανάλωση διαφόρων τύπων πρωινού με την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού εκτιμήθηκαν 3 μοντέλα πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης. Η χρήση των μοντέλων αυτών βοήθησε στην καλύτερη μελέτη της πιθανής επίδρασης διαφόρων συγχυτικών παραγόντων στην προς εξέταση σχέση. Το πρώτο μοντέλο περιελάμβανε μόνο την ηλικία και την κατανάλωση διαφόρων τύπων πρωινού και ανέδειξε αντίστροφη συσχέτιση της κατανάλωσης καφέ στο πρωινό γεύμα με την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού (Odds Ratio= 0.567, 95 %CI 0.382, 0.841) ($p=0.005$). Δεν παρατηρήθηκε

στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης των υπόλοιπων τύπων πρωινού και της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Στο δεύτερο μοντέλο προστέθηκε ο δείκτης μάζας σώματος (σε kg/m^2) και το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού (προκειμένου να ληφθεί υπ' όψιν η γενετική προδιάθεση). Παρατηρήθηκε ότι η κατανάλωση καφέ συσχετίστηκε με 0.55 φορές μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού (Odds Ratio= 0.551, 95 %CI 0.364, 0.833) ($p=0.005$), ενώ οι υπόλοιποι τύποι πρωινού δεν συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με τη νόσο ($p>0.05$). Στο τρίτο μοντέλο προστέθηκαν οι καπνιστικές συνήθειες και το MedDietScore (το οποίο αξιολογεί την προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή). Η στατιστική ανάλυση ανέδειξε ότι η κατανάλωση καφέ συσχετίζεται με 0.54 φορές μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού (Odds Ratio= 0.541, 95 %CI 0.350, 0.836) ($p=0.006$), ενώ και πάλι δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των υπόλοιπων τύπων πρωινού και της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού ($p>0.05$).

Πίνακας 5: Αποτελέσματα πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης η οποία εφαρμόστηκε για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε 250 ασθενείς και 250 υγιείς. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως σχετικός λόγος πιθανοτήτων με 95% διάστημα εμπιστοσύνης

	<i>Μοντέλο 1^α</i>		<i>Μοντέλο 2^β</i>		<i>Μοντέλο 3^γ</i>	
Κατανάλωση καφέ	0.567	(0.382, 0.841) *	0.551	(0.364, 0.833)*	0.541	(0.350, 0.836)*
Κατανάλωση γάλακτος	1.288	(0.981, 1.015)	1.249	(0.819, 1.905)	1.148	(0.736, 1.790)
Κατανάλωση χυμού	0.995	(0.244, 4.055)	1.278	(0.308, 5.308)	2.103	(0.485, 9.121)
Κατανάλωση τσαγιού	1.021	(0.397,2.628)	0.928	(0.335, 2.570)	1.140	(0.402, 3.237)
Κατανάλωση δημητριακών	1.709	(0.607, 4.811)	1.685	(0.588, 4.832)	1.863	(0.638, 5.445)
Κατανάλωση φρούτων	0.488	(0.164, 1.457)	0.426	(0.139, 1.301)	0.432	(0.133, 1.407)
Κατανάλωση βουτύρου-μαρμελάδας	1.823	(0.700, 4.752)	2.377	(0.897, 6.300)	2.579	(0.963, 6.909)

^α Μοντέλο διορθωμένο ως προς την ηλικία, ^β μοντέλο διορθωμένο ως προς την ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού και τον Δείκτη Μάζας Σώματος, ^γ μοντέλο διορθωμένο ως προς την ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, τον Δείκτη Μάζας Σώματος το κάπνισμα και το MedDietScore. * p -value<0.05. Όλοι οι σχετικοί λόγοι πιθανοτήτων και τα αντίστοιχα διαστήματα εμπιστοσύνης υπολογίστηκαν με την εκτέλεση πολλαπλής λογαριθμικής παλινδρόμησης.

Συζήτηση

Με βάση τα παραπάνω ευρήματα, μόνο η κατανάλωση καφέ ως κύριο χαρακτηριστικό του πρωινού γεύματος συσχετίστηκε συστηματικά με μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού, ενώ η κατανάλωση γάλακτος, χυμού, τσαγιού, δημητριακών, φρούτων και βουτύρου-μαρμελάδας δεν επηρέασε το αποτέλεσμα. Τα ευρήματα αυτά έρχονται να προστεθούν στη σύγχρονη βιβλιογραφία καθώς τα επιδημιολογικά στοιχεία αναφορικά με την κατανάλωση καφέ και για την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού δεν είναι ξεκάθαρα.

Η αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρόσληψης καφέ και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού έχει καταγραφεί και από άλλες μελέτες παρατήρησης. Σε μια μεγάλη, η οποία περιελάμβανε 5272 γυναίκες, παρατηρήθηκε ασθενής αντίστροφη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού για το υψηλότερο εκατοστημόριο κατανάλωσης συγκριτικά με το χαμηλότερο εκατοστημόριο, με τη σχέση αυτή να παρουσιάζεται ισχυρότερη στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες σε σύγκριση με τις προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες με σχετικό κίνδυνο της τάξης του 0.88 (95% CI = 0.79, 0.97), ($p_{trend}=0.03$) και 1.09 αντίστοιχα (95% CI = 0.87, 1.37) ($p_{trend}=0.77$) [137].

Τα αποτελέσματα από μελέτη ασθενών-μαρτύρων, στην οποία συμμετείχαν 3827 γυναίκες, παρέχουν επιπρόσθετες ενδείξεις για μια προστατευτική επίδραση της τακτικής κατανάλωσης καφέ αναφορικά με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού, σε προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις (≥ 4 φλιτζάνια/ ημέρα) (OR = 0,62, 95% CI 0.39,0.98) ($p_{trend}=0.03$) [138].

Επιπρόσθετα, μια μετανάλυση 59 μελετών πρότεινε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρόσληψης καφέ και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού (Yu et al., 2011). Ωστόσο, η μεγάλη προοπτική μελέτη NIH-AARP Diet and Health Cohort Study στην οποία μελετήθηκαν 198.404 γυναίκες δεν υποδεικνύει συσχέτιση μεταξύ του καφέ (με ή χωρίς καφεΐνη) κυρίως στις εμμηνοπαυσιακές γυναίκες [139].

Ο καφές είναι ένα μίγμα πολλών διαφορετικών ενώσεων και περιέχει υδατάνθρακες, λιπίδια, βιταμίνες, αλκαλοειδή, αζωτούχα μόρια και πολυφαινολικές ενώσεις [140].

Επιπλέον οι πρωτογενείς ενώσεις που περιέχονται στον καφέ έχουν πιθανώς χημειοαποτρεπτικά

αποτελέσματα και περιλαμβάνουν διτερπένια, χλωρογενικά οξέα και καφεΐνη [141].

Η πρώτη υπόθεση περιλαμβάνει τον σημαντικό ρόλο που διαδραματίζει ο καφές στα αρχικά στάδια ανάπτυξης και προώθησης του καρκίνου, καθυστερώντας την εξέλιξη της νόσου παρατείνοντας έτσι τη διάρκεια ζωής του ατόμου [142].

Οι πιθανοί μηχανισμοί που μπορούν να εξηγήσουν τη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού βασίζονται στα συστατικά που περιέχει ο καφές. Η περιεκτικότητα του καφέ σε πολυφαινόλες αντιπροσωπεύει την κυριότερο βιολογική εξήγηση για τα οφέλη του καφέ στην υγεία. Κατά τη διάρκεια των τελευταίων ετών έχουν μελετηθεί τα διατροφικά πρότυπα πλούσια σε πολυφαινόλες, όπως για παράδειγμα η Μεσογειακή Διατροφή και φαίνεται ότι οφείλουν την ευεργετική τους δράση στην περιεκτικότητά τους σε πολυφαινόλες, που πιθανώς συμβάλουν στην προστατευτική τους δράση κατά σε ασθενείς με φλεγμονώδη δράση [143].

Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι τα χλωρογενικά οξέα είναι μόρια που ανήκουν στην ομάδα των υδροξυκινναμωμικών οξέων και έχουν την ικανότητα να επηρεάζουν κάποιες μεταβολικά μονοπάτια όπως να βελτιώνουν των μεταβολισμό της γλυκόζης και να μειώνουν την φλεγμονή και την ενδοθηλιακή δυσλειτουργία [144]. Επιπλέον αυτή η οικογένεια μορίων έχει αποδειχθεί πως έχει ιδιότητες ενάντια στους καρκινικούς όγκους μέσω την αναστολής ενζύμων κλειδιών που εμπλέκονται στην καρκινογένεση και στις μεταστάσεις των καρκινικών όγκων [145].

Η δεύτερη πιθανή εξήγηση βασίζεται στην πιθανή επίδραση των αντιοξειδωτικών του καφέ στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Συγκεκριμένα τα αντιοξειδωτικά αλληλεπιδρούν και εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες, οι οποίες αποτελούν ουσίες εξαιρετικά δραστικές με τη δυνατότητα να προκαλούν κυτταρική βλάβη, συγκεκριμένα βλάβη του DNA, των πρωτεϊνών και των κυτταρικών μεμβρανών, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε καρκινογένεση [146].

Επιπλέον υπάρχει η υπόθεση για την επίδραση της καφεΐνης στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Πιο αναλυτικά η καφεΐνη μεσολαβεί στην παρατεταμένη αδρανοποίηση των μυοβλαστών που σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού μέσω της ρύθμισης των ογκοκατασταλτικών γονιδίων [147].

Ο σημαντικότερος περιορισμός της παρούσας μελέτης ήταν το σφάλμα ανάκλησης όπως σε όλες τις μελέτες ασθενών-μαρτύρων. Ωστόσο, πραγματοποιήθηκε μια προσπάθεια ελαχιστοποίησης αυτού του περιορισμού με την επιλογή νεοδιαγνωσθέντων ασθενών και την συλλογή των απαραίτητων πληροφοριών σε σύντομο χρονικό διάστημα. Όσον αφορά την επιλογή των μαρτύρων πιθανό περιοριστικό παράγοντα αποτελεί το φαινόμενο του «υγιούς» εθελοντή. Επιπλέον πιθανώς υφίσταται το σφάλμα επιλογής, αν και όπως αναφέρθηκε στη Μεθοδολογία, πραγματοποιήθηκε μια προσπάθεια μείωσης του με εφαρμογή τυχαίας επιλογής των μαρτύρων, καταγραφή με βάση την προθυμία τους να συμμετάσχουν και όχι με επιλογή λόγω οποιουδήποτε παράγοντα έκθεσης, γεγονός που θα προκαλούσε μεταβολή των αποτελεσμάτων (πραγματοποιήθηκε διόρθωση ως προς την ηλικία) και αποφεύγοντας οποιοδήποτε κανόνα δειγματοληψίας κατά την κατανομή των συμμετεχόντων. Όλες αυτές οι διαδικασίες εφαρμόστηκαν ώστε να εξασφαλιστεί ότι η ομάδα ελέγχου αντανakλούσε την κατανομή των χαρακτηριστικών έκθεσης του αναφερόμενου πληθυσμού των μαρτύρων. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε μια προσπάθεια να ληφθούν υπ' όψιν οι πιο συχνοί συγχυτικοί παράγοντες αναφορικά με τη συσχέτιση που μελετήθηκε, ωστόσο η υπολειπόμενη συγχυτική δράση μπορεί πάντα να αποτελεί περιοριστικό παράγοντα σε αυτή τη δουλειά. Επιπροσθέτως, οι άνθρωποι οι οποίοι συνέλεξαν τα δεδομένα εκπαιδεύτηκαν προσεκτικά πριν την έναρξη της μελέτης, περιορίζοντας το ενδοερευνητικό σφάλμα. Η επιλογή των ερευνητών καθώς και οι προσωπικές συνεντεύξεις συνέβαλαν στον περιορισμό, όταν αυτό ήταν δυνατό, των δυσκολιών που προέκυψαν από τη χρήση των ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, των σφαλμάτων των μετρήσεων, λαμβάνοντας υπόψη το γεγονός ότι πολλά στοιχεία διατροφικής πρόσληψης δεν υπολογίζονται και η ποσοτικοποίηση δεν είναι τόσο ακριβής σε σύγκριση με άλλες μεθόδους διατροφικής αξιολόγησης, της δυσκολίας αξιολόγησης του μεγέθους της μερίδας των τροφίμων που καταναλώθηκαν από τους ερωτηθέντες και η «περιορισμένη» πολλές φορές ικανότητα τους να θυμηθούν τη διαιτητική τους πρόσληψη κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους. Τα μέτρα υπολογισμού της επίδρασης που χρησιμοποιούνται στις μελέτες ασθενών μαρτύρων (σχετικός λόγος πιθανοτήτων), τείνουν να υπερεκτιμούν την πραγματική επίδραση της αιτίας στο αποτέλεσμα σε σύγκριση με την επίδραση που παρατηρείται στις προοπτικές μελέτες, για το λόγο αυτό θα πρέπει τα αποτελέσματα να ερμηνεύονται με προσοχή.

Συμπερασματικά η παρούσα εργασία αναδεικνύει την ύπαρξη αντίστροφης συσχέτισης της κατανάλωσης καφέ με την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Τα προαναφερθέντα στοιχεία απαιτούν ιδιαίτερη σημασία καθώς δεν έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες οι οποίες εξετάζουν το θέμα αυτό.

Βιβλιογραφία

1. American Cancer Society. *Global Cancer Facts & Figures 3rd Edition*. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
2. American Cancer Society. (2014) *Breast Cancer*
<http://www.cancer.org/acs/groups/content/@research/documents/document/acspc-042725.pdf>.
3. World Health Organization. *Global health observatory data repository*. 2011. Number of deaths (World) by cause. Available from: <http://apps.who.int/gho/data/node.main>.
4. Bray, F., et al., *Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008-2030): a population-based study*. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(8): p. 790-801.
5. International Agency for Research on Cancer (IARC). *World cancer report*, Lyon, 2014.
6. Torre, L.A., et al., *Global cancer statistics, 2012*. *CA Cancer J Clin*, 2015. **65**(2): p. 87-108.
7. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012*. *Int J Cancer*, 2015. **136**(5): p. E359-86.
8. Ferlay, J., et al., *Cancer incidence and mortality patterns in Europe: estimates for 40 countries in 2012*. *Eur J Cancer*, 2013. **49**(6): p. 1374-403.
9. Kathleen Meister, M.S., and John Morgan, Dr.P.H., *Risk Factors for Breast Cancer A Report by the American Council on Science and Health (ACSH)*. 2000.
10. *Breast cancer and hormone replacement therapy: collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer*. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. *Lancet*, 1997. **350**(9084): p. 1047-59.
11. Schwartz, G.F., et al., *Proceedings of the international consensus conference on breast cancer risk, genetics, & risk management, April, 2007*. *Cancer*, 2008. **113**(10): p. 2627-37.
12. Turnbull, C. and N. Rahman, *Genetic predisposition to breast cancer: past, present, and future*. *Annu Rev Genomics Hum Genet*, 2008. **9**: p. 321-45.
13. Gabai-Kapara, E., et al., *Population-based screening for breast and ovarian cancer risk due to BRCA1 and BRCA2*. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2014. **111**(39): p. 14205-10.
14. Antoniou, A., et al., *Average risks of breast and ovarian cancer associated with BRCA1 or BRCA2 mutations detected in case Series unselected for family history: a combined analysis of 22 studies*. *Am J Hum Genet*, 2003. **72**(5): p. 1117-30.
15. Chen, S. and G. Parmigiani, *Meta-analysis of BRCA1 and BRCA2 penetrance*. *J Clin Oncol*, 2007. **25**(11): p. 1329-33.
16. Mavaddat, N., et al., *Cancer risks for BRCA1 and BRCA2 mutation carriers: results from prospective analysis of EMBRACE*. *J Natl Cancer Inst*, 2013. **105**(11): p. 812-22.
17. Chappuis, P.O., J. Rosenblatt, and W.D. Foulkes, *The influence of familial and hereditary factors on the prognosis of breast cancer*. *Ann Oncol*, 1999. **10**(10): p. 1163-70.
18. American Cancer Society. *Special Section: Multiple Primary Cancers. Cancer Facts and Figures 2009*. Atlanta, GA: American Cancer Society, 2009.

19. Boyd, N.F., et al., *Mammographic density: a heritable risk factor for breast cancer*. *Methods Mol Biol*, 2009. **472**: p. 343-60.
20. Trichopoulos, D., et al., *Age at any birth and breast cancer risk*. *Int J Cancer*, 1983. **31**(6): p. 701-4.
21. Colditz, G.A. and B. Rosner, *Cumulative risk of breast cancer to age 70 years according to risk factor status: data from the Nurses' Health Study*. *Am J Epidemiol*, 2000. **152**(10): p. 950-64.
22. Harris, H.R., et al., *Body size across the life course, mammographic density, and risk of breast cancer*. *Am J Epidemiol*, 2011. **174**(8): p. 909-18.
23. Boyd, N.F., *Tamoxifen, mammographic density, and breast cancer prevention*. *J Natl Cancer Inst*, 2011. **103**(9): p. 704-5.
24. *Menarche, menopause, and breast cancer risk: individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies*. *Lancet Oncol*, 2012. **13**(11): p. 1141-51.
25. Albrektsen, G., et al., *Breast cancer risk by age at birth, time since birth and time intervals between births: exploring interaction effects*. *Br J Cancer*, 2005. **92**(1): p. 167-75.
26. Schedin, P., *Pregnancy-associated breast cancer and metastasis*. *Nat Rev Cancer*, 2006. **6**(4): p. 281-91.
27. Lambe, M., et al., *Transient increase in the risk of breast cancer after giving birth*. *N Engl J Med*, 1994. **331**(1): p. 5-9.
28. Faupel-Badger, J.M., et al., *Postpartum remodeling, lactation, and breast cancer risk: summary of a National Cancer Institute-sponsored workshop*. *J Natl Cancer Inst*, 2013. **105**(3): p. 166-74.
29. *Breast cancer and breastfeeding: collaborative reanalysis of individual data from 47 epidemiological studies in 30 countries, including 50302 women with breast cancer and 96973 women without the disease*. *Lancet*, 2002. **360**(9328): p. 187-95.
30. Britt, K., A. Ashworth, and M. Smalley, *Pregnancy and the risk of breast cancer*. *Endocr Relat Cancer*, 2007. **14**(4): p. 907-33.
31. Nelson, H.D., et al., *Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis*. *Ann Intern Med*, 2012. **156**(9): p. 635-48.
32. *IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to man. Volume 100A-19, Pharmaceuticals: combined estrogen-progestogen contraceptives*. Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2012:283-311.
33. Bassuk, S.S. and J.E. Manson, *Oral contraceptives and menopausal hormone therapy: relative and attributable risks of cardiovascular disease, cancer, and other health outcomes*. *Ann Epidemiol*, 2015. **25**(3): p. 193-200.
34. Althuis, M.D., et al., *Hormonal content and potency of oral contraceptives and breast cancer risk among young women*. *Br J Cancer*, 2003. **88**(1): p. 50-7.
35. Beaber, E.F., et al., *Recent oral contraceptive use by formulation and breast cancer risk among women 20 to 49 years of age*. *Cancer Res*, 2014. **74**(15): p. 4078-89.
36. Chlebowski, R.T., et al., *Estrogen plus progestin and breast cancer incidence and mortality in the Women's Health Initiative Observational Study*. *J Natl Cancer Inst*, 2013. **105**(8): p. 526-35.
37. Manson, J.E., et al., *Menopausal hormone therapy and health outcomes during the intervention and extended poststopping phases of the Women's Health Initiative randomized trials*. *JAMA*, 2013. **310**(13): p. 1353-68.

38. Beral, V., et al., *Breast cancer risk in relation to the interval between menopause and starting hormone therapy*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(4): p. 296-305.
39. Chlebowski, R.T. and G.L. Anderson, *The influence of time from menopause and mammography on hormone therapy-related breast cancer risk assessment*. J Natl Cancer Inst, 2011. **103**(4): p. 284-5.
40. Calle, E.E., et al., *Postmenopausal hormone use and breast cancer associations differ by hormone regimen and histologic subtype*. Cancer, 2009. **115**(5): p. 936-45.
41. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. *Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective*. Washington, DC: AICR, 2007.
42. La Vecchia, C., et al., *Overweight, obesity, diabetes, and risk of breast cancer: interlocking pieces of the puzzle*. Oncologist, 2011. **16**(6): p. 726-9.
43. De Bruijn, K.M., et al., *Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer*. Br J Surg, 2013. **100**(11): p. 1421-9.
44. Boyle, P., et al., *Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis*. Br J Cancer, 2012. **107**(9): p. 1608-17.
45. Eliassen, A.H., et al., *Physical activity and risk of breast cancer among postmenopausal women*. Arch Intern Med, 2010. **170**(19): p. 1758-64.
46. Hildebrand, J.S., et al., *Recreational physical activity and leisure-time sitting in relation to postmenopausal breast cancer risk*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2013. **22**(10): p. 1906-12.
47. Wu, Y., D. Zhang, and S. Kang, *Physical activity and risk of breast cancer: a meta-analysis of prospective studies*. Breast Cancer Res Treat, 2013. **137**(3): p. 869-82.
48. McTiernan, A., et al., *Physical activity and cancer etiology: associations and mechanisms*. Cancer Causes Control, 1998. **9**(5): p. 487-509.
49. Friedenreich, C.M. and M.R. Orenstein, *Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms*. J Nutr, 2002. **132**(11 Suppl): p. 3456S-3464S.
50. Kaaks, R., A. Lukanova, and M.S. Kurzer, *Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002. **11**(12): p. 1531-43.
51. Lynch, B.M., H.K. Neilson, and C.M. Friedenreich, *Physical activity and breast cancer prevention*. Recent Results Cancer Res, 2011. **186**: p. 13-42.
52. Pradhan, A.D., et al., *C-reactive protein is independently associated with fasting insulin in nondiabetic women*. Arterioscler Thromb Vasc Biol, 2003. **23**(4): p. 650-5.
53. Allin, K.H., et al., *Elevated pre-treatment levels of plasma C-reactive protein are associated with poor prognosis after breast cancer: a cohort study*. Breast Cancer Res, 2011. **13**(3): p. R55.
54. Proctor, M.J., et al., *An inflammation-based prognostic score (mGPS) predicts cancer survival independent of tumour site: a Glasgow Inflammation Outcome Study*. Br J Cancer, 2011. **104**(4): p. 726-34.
55. Proctor, M.J., et al., *A comparison of inflammation-based prognostic scores in patients with cancer. A Glasgow Inflammation Outcome Study*. Eur J Cancer, 2011. **47**(17): p. 2633-41.
56. Campbell, P.T., et al., *A yearlong exercise intervention decreases CRP among obese postmenopausal women*. Med Sci Sports Exerc, 2009. **41**(8): p. 1533-9.

57. Fairey, A.S., et al., *Effect of exercise training on C-reactive protein in postmenopausal breast cancer survivors: a randomized controlled trial*. Brain Behav Immun, 2005. **19**(5): p. 381-8.
58. Friedenreich, C.M., et al., *Inflammatory marker changes in a yearlong randomized exercise intervention trial among postmenopausal women*. Cancer Prev Res (Phila), 2012. **5**(1): p. 98-108.
59. Palmer, J.R. and L. Rosenberg, *Cigarette smoking and the risk of breast cancer*. Epidemiol Rev, 1993. **15**(1): p. 145-56.
60. Terry, P.D. and T.E. Rohan, *Cigarette smoking and the risk of breast cancer in women: a review of the literature*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002. **11**(10 Pt 1): p. 953-71.
61. Johnson, K.C., et al., *Active smoking and secondhand smoke increase breast cancer risk: the report of the Canadian Expert Panel on Tobacco Smoke and Breast Cancer Risk (2009)*. Tob Control, 2011. **20**(1): p. e2.
62. Gaudet, M.M., et al., *Active smoking and breast cancer risk: original cohort data and meta-analysis*. J Natl Cancer Inst, 2013. **105**(8): p. 515-25.
63. *The Health Consequences of Smoking – 50 Years of progress. A Report of the Surgeon General. Atlanta, 2014.*
64. Doll, R. and R. Peto, *The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today*. J Natl Cancer Inst, 1981. **66**(6): p. 1191-308.
65. Willett, W.C., *Diet and cancer*. Oncologist, 2000. **5**(5): p. 393-404.
66. Vera-Ramirez, L., et al., *Impact of diet on breast cancer risk: a review of experimental and observational studies*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2013. **53**(1): p. 49-75.
67. Thomson, C.A., *Diet and breast cancer: understanding risks and benefits*. Nutr Clin Pract, 2012. **27**(5): p. 636-50.
68. Alexander, D.D., et al., *A review and meta-analysis of red and processed meat consumption and breast cancer*. Nutr Res Rev, 2010. **23**(2): p. 349-65.
69. *Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. A project of World Cancer Research Fund International, 2007.*
70. Liu, Y., N. Nguyen, and G.A. Colditz, *Links between alcohol consumption and breast cancer: a look at the evidence*. Womens Health (Lond), 2015. **11**(1): p. 65-77.
71. Hamajima, N., et al., *Alcohol, tobacco and breast cancer--collaborative reanalysis of individual data from 53 epidemiological studies, including 58,515 women with breast cancer and 95,067 women without the disease*. Br J Cancer, 2002. **87**(11): p. 1234-45.
72. Chen, W.Y., et al., *Moderate alcohol consumption during adult life, drinking patterns, and breast cancer risk*. JAMA, 2011. **306**(17): p. 1884-90.
73. Allen, N.E., et al., *Moderate alcohol intake and cancer incidence in women*. J Natl Cancer Inst, 2009. **101**(5): p. 296-305.
74. Poschl, G. and H.K. Seitz, *Alcohol and cancer*. Alcohol Alcohol, 2004. **39**(3): p. 155-65.
75. Dorgan, J.F., et al., *Serum hormones and the alcohol-breast cancer association in postmenopausal women*. J Natl Cancer Inst, 2001. **93**(9): p. 710-5.
76. Sellers, T.A., et al., *Dietary folate intake, alcohol, and risk of breast cancer in a prospective study of postmenopausal women*. Epidemiology, 2001. **12**(4): p. 420-8.
77. Kim, Y.I., *Folate and carcinogenesis: evidence, mechanisms, and implications*. J Nutr Biochem, 1999. **10**(2): p. 66-88.
78. Kim, Y.I., *Folate and cancer prevention: a new medical application of folate beyond hyperhomocysteinemia and neural tube defects*. Nutr Rev, 1999. **57**(10): p. 314-21.

79. Mason, J.B. and T. Levesque, *Folate: effects on carcinogenesis and the potential for cancer chemoprevention*. Oncology (Williston Park), 1996. **10**(11): p. 1727-36, 1742-3; discussion 1743-4.
80. Malin, A.S., et al., *Intake of fruits, vegetables and selected micronutrients in relation to the risk of breast cancer*. Int J Cancer, 2003. **105**(3): p. 413-8.
81. Lissowska, J., et al., *Intake of fruits, and vegetables in relation to breast cancer risk by hormone receptor status*. Breast Cancer Res Treat, 2008. **107**(1): p. 113-7.
82. Key, T.J., et al., *Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women*. J Natl Cancer Inst, 2003. **95**(16): p. 1218-26.
83. Miyoshi, Y., et al., *Association of serum estrone levels with estrogen receptor-positive breast cancer risk in postmenopausal Japanese women*. Clin Cancer Res, 2003. **9**(6): p. 2229-33.
84. Tworoger, S.S., et al., *The combined influence of multiple sex and growth hormones on risk of postmenopausal breast cancer: a nested case-control study*. Breast Cancer Res, 2011. **13**(5): p. R99.
85. Adami, H.O., et al., *Serum concentrations of estrone, androstenedione, testosterone and sex-hormone-binding globulin in postmenopausal women with breast cancer and in age-matched controls*. Ups J Med Sci, 1979. **84**(3): p. 259-74.
86. Zheng, W., et al., *Well-done meat intake and the risk of breast cancer*. J Natl Cancer Inst, 1998. **90**(22): p. 1724-9.
87. Sinha, R., et al., *2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine, a carcinogen in high-temperature-cooked meat, and breast cancer risk*. J Natl Cancer Inst, 2000. **92**(16): p. 1352-4.
88. Genkinger, J.M., et al., *Consumption of dairy and meat in relation to breast cancer risk in the Black Women's Health Study*. Cancer Causes Control, 2013. **24**(4): p. 675-84.
89. Larsson, S.C., L. Bergkvist, and A. Wolk, *Long-term meat intake and risk of breast cancer by oestrogen and progesterone receptor status in a cohort of Swedish women*. Eur J Cancer, 2009. **45**(17): p. 3042-6.
90. Fu, Z., et al., *Well-done meat intake and meat-derived mutagen exposures in relation to breast cancer risk: the Nashville Breast Health Study*. Breast Cancer Res Treat, 2011. **129**(3): p. 919-28.
91. Dai, Q., et al., *Consumption of animal foods, cooking methods, and risk of breast cancer*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2002. **11**(9): p. 801-8.
92. Sinha, R., et al., *Dietary intake of heterocyclic amines, meat-derived mutagenic activity, and risk of colorectal adenomas*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001. **10**(5): p. 559-62.
93. Felton, J.S., et al., *Mutagenic potency of food-derived heterocyclic amines*. Mutat Res, 2007. **616**(1-2): p. 90-4.
94. Snyderwine, E.G., *Mammary gland carcinogenesis by food-derived heterocyclic amines: metabolism and additional factors influencing carcinogenesis by 2-amino-1-methyl-6-phenylimidazo[4,5-b]pyridine (PhIP)*. Environ Mol Mutagen, 2002. **39**(2-3): p. 165-70.
95. Zhang, S., et al., *A prospective study of folate intake and the risk of breast cancer*. JAMA, 1999. **281**(17): p. 1632-7.
96. Zheng, W., et al., *Sulfotransferase 1A1 polymorphism, endogenous estrogen exposure, well-done meat intake, and breast cancer risk*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001. **10**(2): p. 89-94.

97. Zheng, W., et al., *GSTM1 and GSTT1 polymorphisms and postmenopausal breast cancer risk*. Breast Cancer Res Treat, 2002. **74**(1): p. 9-16.
98. Deitz, A.C., et al., *N-Acetyltransferase-2 genetic polymorphism, well-done meat intake, and breast cancer risk among postmenopausal women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2000. **9**(9): p. 905-10.
99. Steinmetz, K.A. and J.D. Potter, *Vegetables, fruit, and cancer. II. Mechanisms*. Cancer Causes Control, 1991. **2**(6): p. 427-42.
100. Vainio, H. and E. Weiderpass, *Fruit and vegetables in cancer prevention*. Nutr Cancer, 2006. **54**(1): p. 111-42.
101. WCRF/AICR (2010) Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Breast Cancer.
102. Aune, D., et al., *Fruits, vegetables and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis of prospective studies*. Breast Cancer Res Treat, 2012. **134**(2): p. 479-93.
103. Goldin, B.R., et al., *The effect of dietary fat and fiber on serum estrogen concentrations in premenopausal women under controlled dietary conditions*. Cancer, 1994. **74**(3 Suppl): p. 1125-31.
104. Fowke, J.H., et al., *Urinary isothiocyanate levels, brassica, and human breast cancer*. Cancer Res, 2003. **63**(14): p. 3980-6.
105. He, K., et al., *Changes in intake of fruits and vegetables in relation to risk of obesity and weight gain among middle-aged women*. Int J Obes Relat Metab Disord, 2004. **28**(12): p. 1569-74.
106. Pisani, P., et al., *Erratum: Estimates of the worldwide mortality from 25 cancers in 1990. Int. J. Cancer, 83, 18-29 (1999)*. Int J Cancer, 1999. **83**(6): p. 870-873.
107. Chen, M., et al., *Association between soy isoflavone intake and breast cancer risk for pre- and post-menopausal women: a meta-analysis of epidemiological studies*. PLoS One, 2014. **9**(2): p. e89288.
108. Lamartiniere, C.A., et al., *Neonatal genistein chemoprevents mammary cancer*. Proc Soc Exp Biol Med, 1995. **208**(1): p. 120-3.
109. Lamartiniere, C.A., et al., *Genistein suppresses mammary cancer in rats*. Carcinogenesis, 1995. **16**(11): p. 2833-40.
110. Korde, L.A., et al., *Childhood soy intake and breast cancer risk in Asian American women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2009. **18**(4): p. 1050-9.
111. Wu, A.H., et al., *Adolescent and adult soy intake and risk of breast cancer in Asian-Americans*. Carcinogenesis, 2002. **23**(9): p. 1491-6.
112. Shu, X.O., et al., *Soyfood intake during adolescence and subsequent risk of breast cancer among Chinese women*. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev, 2001. **10**(5): p. 483-8.
113. Lee, S.A., et al., *Adolescent and adult soy food intake and breast cancer risk: results from the Shanghai Women's Health Study*. Am J Clin Nutr, 2009. **89**(6): p. 1920-6.
114. Messina, M., W. McCaskill-Stevens, and J.W. Lampe, *Addressing the soy and breast cancer relationship: review, commentary, and workshop proceedings*. J Natl Cancer Inst, 2006. **98**(18): p. 1275-84.
115. Balk, E., et al., *Effects of soy on health outcomes*. Evid Rep Technol Assess (Summ), 2005(126): p. 1-8.

116. Messina, M. and G. Redmond, *Effects of soy protein and soybean isoflavones on thyroid function in healthy adults and hypothyroid patients: a review of the relevant literature*. *Thyroid*, 2006. **16**(3): p. 249-58.
117. Hooper, L., et al., *Effects of soy protein and isoflavones on circulating hormone concentrations in pre- and post-menopausal women: a systematic review and meta-analysis*. *Hum Reprod Update*, 2009. **15**(4): p. 423-40.
118. Uifalean, A., et al., *Soy Isoflavones and Breast Cancer Cell Lines: Molecular Mechanisms and Future Perspectives*. *Molecules*, 2015. **21**(1): p. E13.
119. UNESCO (2010) Representative List of the Intangible Cultural Heritage of Humanity <http://www.unesco.org/culture/ich/en/RL/mediterranean-diet-00884>.
120. Dontas, A.S., et al., *Mediterranean diet and prevention of coronary heart disease in the elderly*. *Clin Interv Aging*, 2007. **2**(1): p. 109-15.
121. Schwingshackl, L. and G. Hoffmann, *Adherence to Mediterranean diet and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis of observational studies*. *Int J Cancer*, 2014. **135**(8): p. 1884-97.
122. Hatori, M., et al., *Time-restricted feeding without reducing caloric intake prevents metabolic diseases in mice fed a high-fat diet*. *Cell Metab*, 2012. **15**(6): p. 848-60.
123. Marinac, C.R., et al., *Frequency and Circadian Timing of Eating May Influence Biomarkers of Inflammation and Insulin Resistance Associated with Breast Cancer Risk*. *PLoS One*, 2015. **10**(8): p. e0136240.
124. Schoenborn, C.A., *Health habits of U.S. adults, 1985: the "Alameda 7" revisited*. *Public Health Rep*, 1986. **101**(6): p. 571-80.
125. Affinita, A., et al., *Breakfast: a multidisciplinary approach*. *Ital J Pediatr*, 2013. **39**: p. 44.
126. Matthys, C., et al., *Breakfast habits affect overall nutrient profiles in adolescents*. *Public Health Nutr*, 2007. **10**(4): p. 413-21.
127. Farshchi, H.R., M.A. Taylor, and I.A. Macdonald, *Deleterious effects of omitting breakfast on insulin sensitivity and fasting lipid profiles in healthy lean women*. *Am J Clin Nutr*, 2005. **81**(2): p. 388-96.
128. Lehto, R., et al., *Health behaviors, waist circumference and waist-to-height ratio in children*. *Eur J Clin Nutr*, 2011. **65**(7): p. 841-8.
129. Sese, M.A., et al., *Eating behaviour, insulin resistance and cluster of metabolic risk factors in European adolescents. The HELENA study*. *Appetite*, 2012. **59**(1): p. 140-7.
130. Goyal, R. and S. Julka, *Impact of breakfast skipping on the health status of the population*. *Indian J Endocrinol Metab*, 2014. **18**(5): p. 683-7.
131. Mourouti, N., et al., *Aims, design and methods of a case-control study for the assessment of the role of dietary habits, eating behaviors and environmental factors, on the development of breast cancer*. *Maturitas*, 2013. **74**(1): p. 31-6.
132. Panagiotakos, D.B., C. Pitsavos, and C. Stefanadis, *Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk*. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 2006. **16**(8): p. 559-68.
133. Panagiotakos, D., et al., *Validation of the MedDietScore via the determination of plasma fatty acids*. *Int J Food Sci Nutr*, 2009. **60 Suppl 5**: p. 168-80.
134. Panagiotakos, D.B., et al., *Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore*. *Prev Med*, 2007. **44**(4): p. 335-40.

135. Craig, C.L., et al., *International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity*. Med Sci Sports Exerc, 2003. **35**(8): p. 1381-95.
136. Papathanasiou, G., et al., *Reliability measures of the short International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Greek young adults*. Hellenic J Cardiol, 2009. **50**(4): p. 283-94.
137. Ganmaa, D., et al., *Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: a 22-year follow-up*. Int J Cancer, 2008. **122**(9): p. 2071-6.
138. Baker, J.A., et al., *Consumption of coffee, but not black tea, is associated with decreased risk of premenopausal breast cancer*. J Nutr, 2006. **136**(1): p. 166-71.
139. Gierach, G.L., et al., *Coffee intake and breast cancer risk in the NIH-AARP diet and health study cohort*. Int J Cancer, 2012. **131**(2): p. 452-60.
140. Spiller, M.A., *The chemical components of coffee*. Prog Clin Biol Res, 1984. **158**: p. 91-147.
141. Cavin, C., et al., *Cafestol and kahweol, two coffee specific diterpenes with anticarcinogenic activity*. Food Chem Toxicol, 2002. **40**(8): p. 1155-63.
142. Grosso, G., et al., *Coffee consumption and mortality in three Eastern European countries: results from the HAPIEE (Health, Alcohol and Psychosocial factors In Eastern Europe) study*. Public Health Nutr, 2017. **20**(1): p. 82-91.
143. Grosso, G., et al., *A Comprehensive Meta-analysis on Evidence of Mediterranean Diet and Cardiovascular Disease: Are Individual Components Equal?* Crit Rev Food Sci Nutr, 2015: p. 0.
144. Lopez-Garcia, E., et al., *Coffee consumption and markers of inflammation and endothelial dysfunction in healthy and diabetic women*. Am J Clin Nutr, 2006. **84**(4): p. 888-93.
145. Jin, U.H., et al., *A phenolic compound, 5-caffeoylquinic acid (chlorogenic acid), is a new type and strong matrix metalloproteinase-9 inhibitor: isolation and identification from methanol extract of Euonymus alatus*. Life Sci, 2005. **77**(22): p. 2760-9.
146. Diplock, A.T., et al., *Functional food science and defence against reactive oxidative species*. Br J Nutr, 1998. **80 Suppl 1**: p. S77-112.
147. Al-Ansari, M.M. and A. Aboussekhra, *Caffeine mediates sustained inactivation of breast cancer-associated myofibroblasts via up-regulation of tumor suppressor genes*. PLoS One, 2014. **9**(3): p. e90907.