



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ
ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ

Τμήμα Διαιτολογίας και Διατροφολογίας



ΤΜΗΜΑ ΔΙΑΙΤΟΛΟΓΙΑΣ
ΚΑΙ ΔΙΑΤΡΟΦΟΛΟΓΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

Τίτλος

**Οι επιπτώσεις της Μεσογειακής διαίτας στον καρκίνο του
πνεύμονα**

Τίτλος στα αγγλικά

The effects of the Mediterranean diet on lung cancer

Ονοματεπώνυμο (ΑΜ)

Αθανασά Ευαγγελία Τσαμπίκα (3520010)

Δασκαλάκη Άννα (3520012)

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Πέτρος Ντίνας, PhD

Τρίκαλα, 2024

Περίληψη

Το Μεσογειακό πρότυπο διατροφής αποτελεί ένα από τα πιο μελετημένα πρότυπα διατροφής για την πρόληψη ή/και την θεραπεία του καρκίνου των πνευμόνων. Στην παρούσα βιβλιογραφική ανασκόπηση διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ της Μεσογειακής διατροφής και πιο συγκεκριμένα ορισμένων συστατικών τροφίμων που περιλαμβάνονται σε αυτή, με την μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα σε καπνιστές και μη. Πραγματοποιήθηκε αναζήτηση και εύρεση των κατάλληλων πηγών, αξιοποιώντας τις επιστημονικές βάσεις δεδομένων PubMed, Google Scholar και Scopus και επιλέχθηκαν συνολικά 22 μελέτες. Από τα ποικίλα συστατικά των τροφίμων που χαρακτηρίζουν την Μεσογειακή διατροφή επιλέχθηκαν να συμπεριληφθούν στην συγκεκριμένη ανασκόπηση τα καροτενοειδή, το λυκοπένιο, τα φλαβονοειδή, η βιταμίνη E, η βιταμίνη C, τα Ω3, η βιταμίνη D και το σελήνιο. Τα ευρήματα της μελέτης έδειξαν ότι, τα παραπάνω θρεπτικά συστατικά φαίνεται να δρουν προστατευτικά, συμβάλλοντας στην μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου στους πνεύμονες. Ωστόσο, το σελήνιο, η βιταμίνη C και η β καροτίνη συμβάλλουν στην αύξηση του κινδύνου καρκινογένεσης, όταν η συγκέντρωσή τους στο πλάσμα είναι αυξημένη είτε λόγω μεγαλύτερης διατροφικής πρόσληψης, είτε λόγω συμπληρωματικής χορήγησης. Αναφορικά, με το κάπνισμα, ως παράμετρο, τα αποτελέσματα είναι ασαφή, καθώς αρκετές από τις μελέτες δεν αξιολόγησαν την επίδραση του. Συμπερασματικά, αποδεικνύεται ότι η Μεσογειακή Διατροφή συμβάλλει στην μειωμένη εμφάνιση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου στους πνεύμονες. Παρ' όλ' αυτά, κρίνεται αναγκαία η διεξαγωγή μελετών που θα συμπεριλαμβάνουν το κάπνισμα ως βασική παράμετρο, στοχεύοντας στην βέλτιστη αξιοπιστία των αποτελεσμάτων που συσχετίζουν τη Μεσογειακή διατροφή με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου.

Abstract

Mediterranean diet is one of the most extensively studied dietary patterns for the prevention and/or treatment of lung cancer. This literature review investigated the association between the Mediterranean diet and lung cancer risk among both smokers and non-smokers. A comprehensive search was conducted using PubMed, Google Scholar, and Scopus, resulting in the selection of 22 studies. Among the various food components of the Mediterranean diet, carotenoids, lycopene, flavonoids, vitamin E, vitamin C, omega-3 fatty acids, vitamin D, and selenium were included in this review. The findings of the study indicate that these nutrients appear to have protective effects, contributing to a reduction in the risk of lung cancer. However, selenium, vitamin C, and beta-carotene was found to potentially increase cancer risk when their plasma concentrations are elevated, either due to dietary intake or supplements. Concerning smoking as a confounding factor, the results are inconclusive as several studies did not evaluate its impact. In conclusion Mediterranean diet is associated with reduced risk of developing lung cancer. Nonetheless, further studies that include smoking as a key confounding factor to enhance the reliability of the results are needed.

Περιεχόμενα

Περίληψη	3
Abstract	4
Εισαγωγή	6
1. 8	
1.1 Δομή και οργάνωση αναπνευστικού συστήματος	7
1.2 Πνεύμονες	8
2. 10	
2.1 10	
2.2 10	
2.2.1 Κάπνισμα:	10
2.2.2 Γενετικοί Παράγοντες:	11
2.2.3 Εξωτερική Ατμοσφαιρική Ρύπανση:	12
2.2.4 Αμύαντος:	13
2.2.5 Ραδόνιο:	13
2.2.6 Διατροφή:	13
2.2.7 Αλκοόλ:	14
2.3 Παθογένεια καρκίνου του πνεύμονα	14
3. Μεσογειακή διατροφή και πυραμίδα	16
3.1 Μεσογειακή διατροφή	16
3.2 Πυραμίδα Μεσογειακής διατροφής	18
4. Μεσογειακή Διατροφή και καρκίνος του πνεύμονα	19
4.1. Συστατικά τροφίμων και καρκίνος του πνεύμονα	19
4.1.1. Καροτενοειδή	19
4.1.2. Λυκοπένιο	22
4.1.3. Φλαβονοειδή	24
4.1.4. Βιταμίνη E (VE)	26
4.1.5 Βιταμίνη C	27
4.1.6. Ω-3	29
4.1.7. Βιταμίνη D (VD)	31
4.1.8 Σελήνιο	33
Σκοπός	35
Μεθοδολογία	35
Αποτελέσματα	36
Συζήτηση	2

Κυρίως Συμπέρασμα	4
Βιβλιογραφία	6

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του πνεύμονα, αποτελεί την κύρια αιτία θανάτου που σχετίζεται με τον καρκίνο παγκοσμίως εδώ και πολλά χρόνια [1]. Το 2012, περίπου 1,8 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις που αφορούσαν τον καρκίνο του πνεύμονα εμφανίστηκαν και αντιπροσώπευαν το 13% των συνολικών διαγνώσεων καρκίνου για το έτος αυτό. Μάλιστα, χαρακτηρίστηκε ως η κύρια αιτία θανάτου από καρκίνο στους άνδρες, ενώ μεταξύ των γυναικών αποτέλεσε την κύρια αιτία θανάτου στις πιο ανεπτυγμένες χώρες και τη δεύτερη κύρια αιτία στις λιγότερο ανεπτυγμένες [2]. Επιπλέον, σύμφωνα με τις εκτιμήσεις της GLOBOCAN, ο καρκίνος του πνεύμονα παραμένει η κύρια αιτία εμφάνισης καρκίνου και θνησιμότητας με 2,1 εκατομμύρια περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα και 1,8 εκατομμύρια θανάτους να σημειώνονται το έτος 2018, αριθμός που αντιπροσωπεύει 1 στους 5 θανάτους από καρκίνο [3]. Επίσης, με βάση τη GLOBOCAN 2020, εκτιμήθηκε ότι διαγνώστηκαν 2,2 εκατομμύρια νέες περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα και σχεδόν 1,8 εκατομμύρια θάνατοι το ίδιο έτος [4]. Τέλος, αξίζει να σημειωθεί ότι, για το έτος 2023 σύμφωνα με τον WHO, ο καρκίνος του πνεύμονα αντιπροσωπεύει τα υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας, τόσο μεταξύ των ανδρών, όσο και των γυναικών παγκοσμίως, συγκριτικά με τα υπόλοιπα είδη καρκίνου [5].

Η νόσος του καρκίνου του πνεύμονα έχει αποδειχθεί ότι οφείλεται σε περιβαλλοντικούς, γενετικούς αλλά και σε παράγοντες που αφορούν τον τρόπο ζωής του ατόμου. Πιο συγκεκριμένα, στους περιβαλλοντικούς παράγοντες, περιλαμβάνονται οι ατμοσφαιρικοί ρύποι, και τα βαρέα μέταλλα, ενώ αναφορικά με τον τρόπο ζωής συγκαταλέγεται το κάπνισμα, η διατροφή, το αλκοόλ και η σωματική αδράνεια [6]. Το κάπνισμα, αποτελεί την πιο κοινή αιτία εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα με το 90% των περιπτώσεων να αποδίδεται στο ενεργητικό κάπνισμα, ενώ το παθητικό κάπνισμα να αυξάνει τον κίνδυνο 20-30% [7]. Ωστόσο, αρκετές είναι οι μελέτες που έχουν αποδείξει, ότι η διατροφή κατέχει προστατευτικό ρόλο στην καρκινογένεση των πνευμόνων. Το γεγονός αυτό οφείλεται στις αντιφλεγμονώδεις και αντιοξειδωτικές επιδράσεις ορισμένων συστατικών αλλά και τροφίμων που συναντώνται σε συγκεκριμένα διατροφικά πρότυπα [8].

Με βάση τα παραπάνω, η παρούσα πτυχιακή εργασία, είχε ως στόχο να διερευνήσει εάν τελικά η Μεσογειακή διατροφή και πιο συγκεκριμένα, ορισμένα συστατικά τροφίμων που την χαρακτηρίζουν, σχετίζονται με τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα σε καπνιστές και μη καπνιστές. Για τον λόγο αυτό, πραγματοποιήθηκε βιβλιογραφική ανασκόπηση, με σκοπό τη συλλογή όλων των απαραίτητων δεδομένων και την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων, αναφορικά με την ερευνητική ερώτηση που τέθηκε.

1. Δομή και οργάνωση αναπνευστικού συστήματος – Πνεύμονες

1.1 Δομή και οργάνωση αναπνευστικού συστήματος

Το αναπνευστικό σύστημα, αποτελείται από ένα σύνολο αεραγωγών μέσω των οποίων οι πνεύμονες επικοινωνούν με το εξωτερικό περιβάλλον. Οι αεραγωγοί αυτοί, λειτουργικά, υποδιαιρούνται σε δύο κύριες ζώνες. Η πρώτη ονομάζεται ζώνη αγωγής και περιλαμβάνει όλες τις ανατομικές δομές, που ξεκινούν από την ρινική κοιλότητα μέχρι τα τελικά βρογχιόλια, ενώ η δεύτερη ονομάζεται αναπνευστική ζώνη και εκτείνεται από τα αναπνευστικά βρογχιόλια έως τις κυψελίδες. Μέσα από την ζώνη αγωγής, ο αέρας κατανέμεται ομοιογενώς στα βαθύτερα τμήματα των πνευμόνων και με τη βοήθεια των ανατομικών δομών, καταλήγει στην αναπνευστική ζώνη, όπου πραγματοποιείται η ανταλλαγή αερίων μεταξύ του αέρα και του αίματος.

Αναλυτικότερα, κατά τη διαδικασία της εισπνοής, εισέρχεται αέρας μέσω της ρινικής ή στοματικής κοιλότητας στον φάρυγγα και κατόπιν στον λάρυγγα καταλήγοντας σε έναν επιμήκη σωλήνα που ονομάζεται τραχεία. Η τραχεία υποδιαιρείται σε δύο βρόγχους, καθένας από τους οποίους εισέρχεται στον αντίστοιχο πνεύμονα και φέρει και αυτός υποδιαίρεσεις. Οι πρώτες υποδιαίρεσεις των αεραγωγών, είναι τα βρογχιόλια, τα οποία διακλαδίζονται σε αεραγωγούς μικρότερης διαμέτρου και σχηματίζουν τα τελικά βρογχιόλια, των οποίων οι τελευταίες υποδιαίρεσεις αποτελούν την αναπνευστική ζώνη. Στην περιοχή αυτή, περιλαμβάνονται τα αναπνευστικά βρογχιόλια, οι κυψελιδικοί πόροι και οι κυψελιδικοί σάκοι, όπου στα άκρα τους σχηματίζονται οι κυψελίδες καλύπτοντας την επιφάνεια ανταλλαγής αερίων. Κάθε κυψελίδα, περιβάλλεται από ένα πυκνό δίκτυο πνευμονικών τριχοειδών, που διαχωρίζει τον αέρα στις κυψελίδες από το αίμα στα τριχοειδή. Ο κυψελιδοτριχοειδικός αυτός φραγμός, είναι ιδιαίτερα λεπτός, διότι αποτελείται από κύτταρα με εξαιρετικά λεπτό κυτταρόπλασμα και από έναν περιορισμένο διάμεσο χώρο που τα χωρίζει. Με αυτόν τον τρόπο, η μεγάλη επιφάνεια της αναπνευστικής ζώνης, σε συνδυασμό με την παρουσία αυτού του λεπτού φραγμού, επιτρέπουν την ταχεία ανταλλαγή των αναπνευστικών αερίων με διάχυση [9] .

1.2 Πνεύμονες

Οι πνεύμονες, είναι αναπνευστικά όργανα που εντοπίζονται δεξιά και αριστερά από το μεσοθωράκιο, μέσα στην δεξιά και αριστερή υπεζωκοτική κοιλότητα. Κάθε πνεύμονας έχει το σχήμα μισού, κάθετα χωρισμένου κώνου [10] και αποτελείται από μία κορυφή που προβάλλει

πάνω από το επίπεδο της πρώτης πλευράς καλύπτοντας τον τραχηλικό υπεζωκότα, μία βάση η οποία επικάθεται και προσαρμόζεται πάνω στο διάφραγμα, δύο ή τρεις λοβούς, χωρισμένους από μία ή δύο σχισμές αντίστοιχα, τρεις επιφάνειες, την πλευρική, τη μεσοθωρακική και την διαφραγματική, καθώς και από τρία χείλη, το πρόσθιο, το κάτω και το οπίσθιο. Ο δεξιός πνεύμονας είναι φυσιολογικά μεγαλύτερος και βαρύτερος από τον αριστερό, όμως είναι βραχύτερος και ευρύτερος, καθώς ο δεξιός θόλος του διαφράγματος είναι υψηλότερος και η καρδιά με το περικάρδιο προβάλλουν περισσότερο προς τα αριστερά. Επιπλέον, ο δεξιός πνεύμονας, παρουσιάζει μία δεξιά λοξή και μία οριζόντια σχισμή, οι οποίες τον διαιρούν σε τρεις δεξιούς λοβούς, τον άνω, μέσο και κάτω, ενώ ο αριστερός πνεύμονας εμφανίζει μόνο μία λοξή σχισμή που τον διαιρεί σε δύο αριστερούς λοβούς, τον άνω και κάτω [11].

Όσο αναφορά τις επιφάνειες των πνευμόνων, η πλευρική επιφάνεια, ή αλλιώς έξω επιφάνεια, είναι μεγάλη, λεία, κυρτή και έρχεται άμεσα σε επαφή με τις πλευρές και τα μεσοπλευρία διαστήματα. Η διαφραγματική επιφάνεια, είναι κοίλη, σχηματίζει την βάση του πνεύμονα που επικάθεται πάνω στον θόλο του διαφράγματος και είναι βαθύτερη στον δεξιό πνεύμονα, λόγω του ψηλού δεξιού θόλου που υπερκαλύπτει το ήπαρ. Η μεσοθωρακική επιφάνεια, ή αλλιώς έσω επιφάνεια του πνεύμονα, είναι επίσης κοίλη και σχετίζεται με το μεσοθωράκιο, το οποίο περιέχει την καρδιά, και το περικάρδιο. Αξίζει βέβαια να σημειωθεί ότι, στην έσω επιφάνεια βρίσκεται η πύλη του πνεύμονα, μία σφηνοειδούς σχήματος περιοχή, που δέχεται την ρίζα του πνεύμονα και αποτελεί οδό εισόδου και εξόδου διάφορων μορφωμάτων, τα οποία συμβάλλουν στον σχηματισμό της ρίζας. Τέλος, από τα τρία χείλη, το κάτω χείλος καλύπτει τη διαφραγματική επιφάνεια του πνεύμονα και την χωρίζει από την πλευρική και μεσοθωρακική επιφάνεια, ενώ το πρόσθιο και οπίσθιο χείλος, βρίσκονται στο σημείο που συναντώνται η πλευρική με τη μεσοθωρακική επιφάνεια προς τα εμπρός και προς τα πίσω αντίστοιχα [11].

Όπως προαναφέρθηκε, από την πύλη του πνεύμονα εισέρχονται και εξέρχονται μορφώματα που σχηματίζουν την ρίζα. Η ρίζα, αποτελεί ένα σωληνοειδές άθροισμα μορφωμάτων και συνδέει τον πνεύμονα με τα ανατομικά μορφώματα του μεσοθωρακίου. Ωστόσο, οι πνεύμονες βρίσκονται σε στενή επαφή με διάφορα μορφώματα, γεγονός που έχει σαν αποτέλεσμα να δημιουργούνται εντυπώματα στην πνευμονική επιφάνεια από όργανα όπως η καρδιά ή άλλα μεγάλα αγγεία. Έτσι, διάφορες παθολογικές καταστάσεις όπως όγκοι ή δυσπλασίες, ενός γειτονικού μορφώματος είναι δυνατόν να περάσουν στους πνεύμονες [10].

2. Καρκίνος του πνεύμονα, αιτιολογία και παθογένεια

2.1 Καρκίνος του πνεύμονα

Καρκίνο του πνεύμονα ή βρογχογενές καρκίνωμα ορίζουμε τον κακοήγη όγκο που συναντάται στο πνευμονικό παρέγχυμα ή μέσα στους βρόγχους [7]. Παρουσιάζει μεγάλη ετερογένεια γεγονός που, δικαιολογεί την εμφάνιση του σε πολλά διαφορετικά μέρη στο βρογχικό δέντρο. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα, να παρουσιάζει εξαιρετικά ποικίλα συμπτώματα ανάλογα με την ανατομική του θέση. Το 70% των ασθενών που έχουν διαγνωστεί με καρκίνο του πνεύμονα παρουσιάζουν νόσο προχωρημένου σταδίου (στάδιο III ή IV). Ο καρκίνος του πνεύμονα χωρίζεται σε δύο ιστολογικές κατηγορίες, οι οποίες αναπτύσσονται και εξαπλώνονται διαφορετικά: τα μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονα (SCLC) και τα μη μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονα (NSCLCs). Πιο συγκεκριμένα, οι μικροκυτταρικοί καρκίνοι (SCLC) προέρχονται από τα ορμονικά κύτταρα του πνεύμονα και τείνουν να είναι όγκοι του κεντρικού μεσοθωρακίου. Τα SCLC αποτελούν το 10%-15% των καρκίνων του πνεύμονα και είναι εξαιρετικά επιθετικά αφού, διαχέονται γρήγορα στα υποβλεννογόνια λεμφαγγεία και στους περιφερειακούς λεμφαδένες [12]. Στις περισσότερες περιπτώσεις SCLC παρατηρείται αδρανοποίηση των ογκοκατασταλτικών γονιδίων TP53 και RB1. Έχει παρατηρηθεί ότι στους SCLC αρχικά υπάρχει απόκριση στην χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία και έπειτα εμφανίζεται αντίσταση στη θεραπεία με αποτέλεσμα το συνολικό ποσοστό επιβίωσης να φτάνει στο 10% [13]. Τα μη μικροκυτταρικά καρκινώματα του πνεύμονα (NSCLCs) αντιπροσωπεύουν περίπου το 85% και το ποσοστό επιβίωσης στους ασθενείς φτάνει το 15% [14]. Προκύπτουν από τα επιθηλιακά κύτταρα του πνεύμονα των κεντρικών βρόγχων έως τις τελικές κυψελίδες και οι πιο συνηθισμένοι τύποι NSCLC είναι το ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα, το μεγαλοκυτταρικό καρκίνωμα και το αδenoκαρκίνωμα. Αν και τα NSCLC σχετίζονται με τον καπνό του τσιγάρου, αδenoκαρκινώματα μπορεί να εντοπιστούν σε ασθενείς που δεν κάπνισαν ποτέ. Έχει παρατηρηθεί ότι τα NSCLC είναι λιγότερο ευαίσθητα στη χημειοθεραπεία και την ακτινοθεραπεία από τα SCLC [15].

2.2 Αιτιολογία καρκίνου του πνεύμονα

2.2.1 Κάπνισμα:

Το κάπνισμα αποτελεί την πιο κοινή αιτία καρκίνου του πνεύμονα. Πιο συγκεκριμένα, σε σύγκριση με τους μη καπνιστές, οι καπνιστές έχουν έως και 30 φορές αυξημένο κίνδυνο να αναπτύξουν καρκίνο. Σύμφωνα με τον Auerbach και τους συνεργάτες του στο αναπνευστικό επιθήλιο των καπνιστών συναντώνται συχνά προκακοηθείς βλάβες που εμφανίζονται σε όλο το βρογχικό δέντρο (field cancerization effect) και υποδηλώνουν την ικανότητα των

καρκινογόνων ουσιών του καπνού να προκαλούν μεταλλάξεις στο αναπνευστικό επιθήλιο [16]. Ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) έχει εντοπίσει τουλάχιστον 50 καρκινογόνες ουσίες στον καπνό του τσιγάρου [17]. Η νικοτίνη που υπάρχει στο τσιγάρο φαίνεται ότι προάγει την καρκινογένεση των πνευμόνων, αφού η ίδια και οι μεταβολίτες της αυξάνουν τον πολλαπλασιασμό και τη μετάσταση των καρκινικών κυττάρων [18]. Ο καπνός του τσιγάρου προκαλεί γενετικές αλλοιώσεις στο DNA και μεταλλάξεις σε γονίδια που δυνητικά μπορούν να συμμετέχουν στο σχηματισμό καρκίνου. Επιδημιολογικά στοιχεία δείχνουν ότι ο καπνός δύνανται να δράσει σε μεταγενέστερα στάδια της καρκινογένεσης των πνευμόνων μέσω των κυτοκινών και των ελεύθερων ριζών που απελευθερώνουν τα μακροφάγα που σχετίζονται με την έναρξη, την διατήρηση και τις μεταστάσεις του καρκίνου του πνεύμονα [19]. Αναφορικά με το παθητικό κάπνισμα, σύμφωνα με μια μετα-ανάλυση όπου ταυτοποιήθηκαν συνολικά 35 case-control μελέτες και 5 μελέτες κοόρτης φάνηκε ότι ο καρκίνος του πνεύμονα σχετίζεται με την έκθεση στον καπνό του τσιγάρου. Μάλιστα, οι γυναίκες και οι άνδρες που δεν κάπνιζαν σε όλη τη ζωή τους, αντιμετώπισαν 20% και 48% επιπλέον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα, αντίστοιχα, μετά την έκθεση στον καπνό [17].

2.2.2 Γενετικοί Παράγοντες:

Είναι ευρέως γνωστό ότι, παραλλαγές στα γονίδια μπορούν να συμβούν σε κάθε κύτταρο του ανθρώπινου σώματος. Οι παραλλαγές αυτές, δύνανται να μεταδοθούν στους απογόνους και μάλιστα, συχνά κληρονομούνται από την μητέρα ή από τον πατέρα με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο. Σε μια μειοψηφία περιπτώσεων, οι παθογόνες παραλλαγές εμφανίζονται *de novo*, δηλαδή στα πρώτα στάδια της εμβρυογένεσης ή σε ένα από τα γεννητικά κύτταρα του γονέα [20]. Οι γενετικές παραλλαγές που επηρεάζουν τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα εμπίπτουν σε τρεις κατηγορίες: σπάνιες παραλλαγές υψηλού κινδύνου (επιπολασμός 1% ή λιγότερο), παραλλαγές μετρίου κινδύνου (επιπολασμός όχι μεγαλύτερος από 5%) και κοινές παραλλαγές χαμηλού κινδύνου (επιπολασμός περισσότερο από 5%) [21]. Αναφορικά με τις χρωμοσωμικές, οι κυτταρογενετικές αναλύσεις, η εκτεταμένη ανευσωμία (αύξηση 2 ή περισσότερων χρωμοσωμάτων ανά κύτταρο) είναι η πιο συχνά παρατηρούμενη χρωμοσωμική αλλαγή σε ασθενείς με μη μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα. Επιπλέον, αρκετά ογκογονίδια και ογκοκατασταλτικά γονίδια έχουν συσχετιστεί με τον καρκίνο του πνεύμονα. Τα γονίδια RAS ήταν από τα πρώτα τεκμηριωμένα ογκογονίδια και ονομάστηκαν H-RAS, K-RAS και N-RAS [22]. Το KRAS είναι το πιο συχνά μεταλλαγμένο μέλος της οικογένειας RAS στον καρκίνο του πνεύμονα, αν και μεταλλάξεις στα HRAS και στα NRAS έχουν επίσης

αναφερθεί σε λίγες περιπτώσεις. Οι μεταλλάξεις KRAS εμφανίζονται κυρίως στα αδενοκαρκινώματα του πνεύμονα (υπότυπος NSCLC), με συχνότητες που κυμαίνονται από 16% έως 40% των δειγμάτων που αναλύθηκαν. Μεταλλάξεις KRAS έχουν επίσης παρατηρηθεί σε χαμηλή συχνότητα στο ακανθοκυτταρικό καρκίνωμα (άλλος υποτύπος NSCLC), αλλά δεν έχουν εμφανιστεί στον μικροκυτταρικό καρκίνο του πνεύμονα (SCLC). Οι μεταλλάξεις παρατηρούνται κυρίως στο κωδικόνιο 12, περιστασιακά στο κωδικόνιο 13 και σπάνια στο κωδικόνιο 61 του KRAS. Τα πνευμονικά αδενοκαρκινώματα συνδέονται συνήθως με το κάπνισμα και οι μεταλλάξεις KRAS έχουν βρεθεί ότι συμβαίνουν σε μεγαλύτερη συχνότητα στους καπνιστές σε σύγκριση με τους μη καπνιστές. Επιπλέον, οι μεταλλάξεις που περιλαμβάνουν μετατροπές νουκλεοτιδίων (δηλαδή, G/C ή G/T), οι οποίες είναι γνωστό ότι σχετίζονται με την έκθεση στον καπνό του τσιγάρου, είναι πιο συχνές μεταξύ των καπνιστών από τους μη καπνιστές [23].

2.2.3 Εξωτερική Ατμοσφαιρική Ρύπανση:

Ο Παγκόσμιος Οργανισμός Υγείας το 1999 όρισε την ατμοσφαιρική ρύπανση ως «ουσίες που παράγονται από τις ανθρώπινες δραστηριότητες με αρκετή συγκέντρωση ώστε να προκαλούν επιβλαβείς επιδράσεις στην υγεία, τη βλάστηση και την απόδοση των γεωργικών καλλιεργειών» [24]. Η πλειονότητα των περιβαλλοντικών ρύπων εκπέμπεται από τη χρήση βιομηχανικών μηχανημάτων, σταθμών παραγωγής ενέργειας, κινητήρων εσωτερικής καύσης και αυτοκινήτων. Τα αυτοκίνητα φαίνεται μάλιστα ότι ευθύνονται για το 80% περίπου της ατμοσφαιρικής ρύπανσης. Μόλυνση της ατμόσφαιρας προκαλούν σε μικρότερο βαθμό δραστηριότητες όπως τα βενζινάδικα, οι διαδικασίες καθαρισμού αλλά και φυσικές πηγές όπως οι ηφαιστειακές εκρήξεις και οι δασικές πυρκαγιές [25]. Το 2013, ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο ταξινόμησε την εξωτερική ατμοσφαιρική ρύπανση και τα σωματίδια με αεροδυναμική διάμετρο μικρότερη από 2,5 microns ως καρκινογόνα για τον άνθρωπο και ως αιτία καρκίνου του πνεύμονα. Οι ατμοσφαιρικοί ρύποι μπορούν να κατηγοριοποιηθούν σε ρύπους PM ή αέριους. Το περιβάλλον PM αποτελείται από διάφορες χημικές ενώσεις όπως πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες, νιτροζαμίνες και άλλες ενώσεις. Μέσα από μελέτες έχει παρατηρηθεί ότι τα PM μπορούν να προάγουν την καρκινογένεση στους πνεύμονες λόγω των υψηλών συγκεντρώσεων σε πολυκυκλικούς αρωματικούς υδρογονάνθρακες [26]. Μάλιστα, τα σωματίδια με αεροδυναμική διάμετρο μικρότερη από 10 μm φτάνουν στους βρόγχους και τις κυψελίδες στον πνεύμονα, ενώ τα σωματίδια με διάμετρο μικρότερη από 2,5 μm μπορούν να φτάσουν στο τοίχωμα των βρογχικών τριχοειδών και να παρεμποδίσουν την ανταλλαγή αερίων στους πνεύμονες. Συμπερασματικά, οι ερευνητές

κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι το 7% της συνολικής θνησιμότητας οφείλεται στον καρκίνο του πνεύμονα λόγω της έκθεσης σε PM [24].

2.2.4 Αμιάντος:

Με τον όρο αμιάντο χαρακτηρίζουμε μια ομάδα κρυσταλλικών ορυκτών πυριτικών αλάτων που συναντώνται στη φύση σε διάφορες μορφές. Ο αμιάντος έχει αντοχή στη διάβρωση από τα οξέα και το θαλασσινό νερό αλλά και είναι καλός μονωτής του ηλεκτρισμού και της θερμότητας [27]. Μπορεί να θεωρηθεί ως προαγωγέας όγκου ή συν-καρκινογόνος παράγοντας στον καρκίνο του πνεύμονα. Η καρκινογένεση από αμιάντο αποτελεί μια διαδικασία πολλαπλών σταδίων που προκύπτει από την ικανότητα των ινών αμιάντου να προκαλούν αλλοιωμένη έκφραση ή λειτουργία βασικών γονιδίων που προκύπτουν από γενετικές ή επιγενετικές αλλοιώσεις, αλλοιωμένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και χρόνια, επίμονη φλεγμονή. Ο αμιάντος δύνανται να δημιουργήσει χρόνιες φλεγμονώδεις αλλαγές, οι οποίες απελευθερώνουν κυτοκίνες και είναι κρίσιμες για την ανάπτυξη του όγκου [19]. Αναφορικά με τη συνέργεια του αμιάντου με τον καπνό του τσιγάρου φαίνεται ότι το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα κατά περίπου 10 φορές και ο αμιάντος κατά περίπου 5 φορές, και τα δύο μαζί αυξάνουν τον κίνδυνο κατά περίπου 50 φορές σε σύγκριση με αυτόν των μη καπνιστών που δεν είχαν εκτεθεί στον αμιάντο. Βέβαια, οι ακριβείς μηχανισμοί που αναδεικνύουν τη συνέργεια μεταξύ του καπνού του τσιγάρου και του αμιάντου για την πρόκληση καρκίνου του πνεύμονα δεν έχουν μελετηθεί πλήρως [28].

2.2.5 Ραδόνιο:

Το ραδόνιο αποτελεί τον κύριο παράγοντα κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα στους μη καπνιστές και τον δεύτερο στους καπνιστές [29]. Προκύπτει φυσικά από τη διάσπαση του ουρανίου-238, το οποίο υπάρχει σε όλο τον φλοιό της γης. Ως χημικά αδρανές αέριο, μπορεί εύκολα να διαχέεται μέσω των πετρωμάτων και του εδάφους σε οποιονδήποτε εναέριο χώρο και να συσσωρεύεται σε κλειστούς χώρους ή μη αεριζόμενο περιβάλλον. Ο χρόνος ημιζωής του είναι τέσσερις ημέρες με αποτέλεσμα να διαχέεται στο έδαφος και στον αέρα [30], [31]. Ένας από τους μηχανισμούς της καρκινογενούς δράσης αποτελεί η βλάβη του DNA από τα σωματίδια άλφα η οποία προκαλείται από την παραγωγή δραστικών μορφών οξυγόνου [32].

2.2.6 Διατροφή:

Αναφορικά με τη διατροφή φαίνεται να διακατέχει διττό ρόλο. Πιο συγκεκριμένα, τα δυτικά διατροφικά πρότυπα έχουν συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο για καρκινογένεση του πνεύμονα. Τα πρότυπα αυτά χαρακτηρίζονται από υψηλή πρόσληψη επεξεργασμένων

τροφίμων και κόκκινου κρέατος [33]. Ακόμα, η αυξημένη πρόσληψη ολικού και κορεσμένου λίπους συνδέεται με μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Η θετική συσχέτιση βρέθηκε πιο έντονη στους καπνιστές σε σχέση με τους πρώην και μη καπνιστές. Μάλιστα, σύμφωνα με τους Yang et al. οι οποίοι ανέλυσαν 10 προοπτικές μελέτες κοόρτης από τις Ηνωμένες Πολιτείες, την Ευρώπη και την Ασία, το κορεσμένο λίπος σχετίζεται κυρίως με τον αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης μικροκυτταρικού καρκινώματος [34].

2.2.7 Αλκοόλ:

Το αλκοόλ διαδραματίζει έναν αμφιλεγόμενο ρόλο στην εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα. Αναλυτικότερα, προηγούμενες μετα-αναλύσεις έχουν αποδείξει πως η υψηλή πρόσληψη αλκοόλ, οδηγεί σε μία μέτρια προς υψηλή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα στους καπνιστές, ενώ στους μη καπνιστές δεν υπήρχε καμία σημαντική συσχέτιση [35]. Επιπλέον, έχει διαπιστωθεί, μέσα από μία συγκεντρωτική ανάλυση, ότι τα άτομα που κατανάλωναν περισσότερα από 30 γραμμάρια αλκοόλ την ημέρα είχαν ελαφρώς υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα από εκείνα που δεν έπιναν [36], ενώ άλλες μελέτες προτείνουν, ότι διαφορετικοί τύποι αλκοολούχων ποτών μπορεί να έχουν διαφορετικές επιπτώσεις στον καρκίνο του πνεύμονα [37]. Πιο συγκεκριμένα, η ύπαρξη και η συγκέντρωση ορισμένων καρκινογόνων ουσιών όπως οι νιτροζαμίνες, οι πολυκυκλικοί αρωματικοί υδρογονάνθρακες και ο αμίαντος διαφέρουν στη διαδικασία παρασκευής των διάφορων αλκοολούχων ποτών, όπως για παράδειγμα συμβαίνει, σε μία μετα-ανάλυση, όπου η κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων μύρας και οινοπνεύματος αυξάνει τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα, ενώ η κατανάλωση κόκκινου κρασιού μπορεί να τον αποτρέψει [38].

2.3 Παθογένεια καρκίνου του πνεύμονα

Ο καρκίνος του πνεύμονα τις περισσότερες φορές οφείλεται σε γενετική και επιγενετική βλάβη. Η βλάβη αυτή προκαλείται από τη χρόνια έκθεση σε καρκινογόνες ουσίες και φαίνεται να εντοπίζεται τόσο σε χρωμοσωμικό όσο και σε επίπεδο νουκλεοτιδίων. Πιο συγκεκριμένα, οι χρωμοσωμικές ανωμαλίες είναι κυρίως αριθμητικές (ανεupλοειδία) αλλά και δομικές ανωμαλίες που περιλαμβάνουν διαγραφή και μη αμοιβαία μετατόπιση βάσεων. Στην παθογένεια του καρκίνου του πνεύμονα εμπλέκονται τρεις κατηγορίες κυτταρικών γονιδίων τα πρωτο-ογκογονίδια, τα ογκοκατασταλτικά (TSG) και τα γονίδια επιδιόρθωσης DNA. Η ενεργοποίηση των γονιδίων γίνεται συχνά μέσω σημειακής μετάλλαξης ή γονιδιακής ενίσχυσης ή αναδιάταξης. Τα ογκοκατασταλτικά γονίδια αδρανοποιούνται είτε μέσω της απώλειας ενός γονικού αλληλόμορφου συνδυαστικά με μια σημειακή ή μικρή μετάλλαξη ή μέσω αδρανοποίησης της μεθυλίωσης ενός ογκοκατασταλτικού στο άλλο αλληλόμορφο [39].

Το p53 είναι ο κυτταρικός φύλακας, που προστατεύει από γενετική αστάθεια και ανωμαλία. Λειτουργεί ως αισθητήρας πολλαπλών σημάτων στρες, συμπεριλαμβανομένης της βλάβης του DNA και της ενεργοποίησης ογκογονιδίων. Το p53 είναι το πιο συχνά μεταλλαγμένο γονίδιο στον καρκίνο του πνεύμονα. Οι αδρανοποιητικές μεταλλάξεις στην περιοχή δέσμευσης DNA εμφανίζονται στο 90% των SCLC και LCNEC και στο 50% του NSCLC. Το φάσμα μετάλλαξης του p53 είναι στενά συνδεδεμένο με την έκθεση σε καρκινογόνα, ιδιαίτερα με το κάπνισμα.

Αναφορικά με τις επιγενετικές αλλαγές αυτές αναφέρονται σε έναν αριθμό μοριακών μηχανισμών που ρυθμίζουν την έκφραση γονιδίων χωρίς να αλλάζουν την αλληλουχία του DNA. Αυτά περιλαμβάνουν τη μεταβολή της κατάστασης μεθυλίωσης του DNA εντός των νησίδων CpG, με υπερμεθυλίωση των υποκινητών νησίδων CpG των ογκοκατασταλτικών γονιδίων που οδηγεί στη σίγαση τους, την ομοιοπολική τροποποίηση των ουρών ιστόνης και τη γονιδιακή ρύθμιση από μικρο-RNA (miRNA). Ο πιο γνωστός επιγενετικός δείκτης είναι η μεθυλίωση του DNA. Η μεθυλίωση του DNA εμφανίζεται ως ένα μέρος ενός σύνθετου δικτύου χρωματίνης που επηρεάζεται από τροποποιήσεις στη δομή της ιστόνης. Στα εκφρασμένα γονίδια, οι νησίδες CpG είναι συνήθως μη μεθυλιωμένες, ενώ σε άλλες περιοχές του γονιδιώματος, οι περισσότερες θέσεις CpG είναι μεθυλιωμένες. Η απώλεια μεθυλίωσης στις τελευταίες θέσεις (συνήθως σε μη κωδικοποιητικές περιοχές του γονιδιώματος) είναι συχνή στους όγκους και οδηγεί σε γονιδιωματική αστάθεια [40].

Ακόμη, μελέτες έχουν δείξει ότι, η ανισορροπία των μικροοργανισμών ή των μικροβιακών κοινοτήτων σε συγκεκριμένα όργανα σχετίζεται άμεσα ή έμμεσα με την καρκινογένεση. Οι πνεύμονες τόσο σε φυσιολογικές όσο και σε παθολογικές συνθήκες φάνηκε ότι φιλοξενούν ποικίλους μικροοργανισμούς. Ένας πιθανός μηχανισμός συμμετοχής της μικροχλωρίδας του πνεύμονα στην παθογένεια του καρκίνου του πνεύμονα είναι η χρόνια φλεγμονή που προκαλείται από τα βακτήρια, η οποία προάγει προφλεγμονώδεις παράγοντες. Με αυτόν τον τρόπο, διεγείρεται ο πολλαπλασιασμός των επιθηλιακών κυττάρων των αεραγωγών τα οποία επάγουν τον κυτταρικό μετασχηματισμό που συμβάλλει στην έναρξη σχηματισμού του όγκου [41].

Επιπλέον, οι ενδείξεις ότι η έκθεση στον καπνό του τσιγάρου ενεργοποιεί εκτεταμένες φλεγμονώδεις και μεταλλαξιογόνες επιδράσεις στους πνεύμονες παρατηρούνται ολόένα και αυξανόμενες. Ο επαναλαμβανόμενος τραυματισμός των επιθηλιακών κυττάρων του πνεύμονα που προκαλείται από την εισπνοή των επιβλαβών σωματιδίων του καπνού του τσιγάρου οδηγεί σε συνεχή εμφάνιση φλεγμονωδών κυττάρων ξενιστή στους αεραγωγούς των πνευμόνων και στον κυψελιδικό ιστό. Οι πνεύμονες των καπνιστών χαρακτηρίζονται από αυξημένο αριθμό

μακροφάγων, δενδριτικών κυττάρων, ενεργοποιημένων λεμφοκυττάρων και κοκκιοκυττάρων, δημιουργώντας έτσι ένα περιβάλλον που ευνοεί τον πολλαπλασιασμό των κακοήθων κυττάρων [42].

3. Μεσογειακή διατροφή και πυραμίδα

3.1 Μεσογειακή διατροφή

Η μεσογειακή διατροφή, έχει οριστεί ως το διατροφικό πρότυπο, το οποίο εντοπίστηκε για πρώτη φορά σε ελαιόδεντρες περιοχές της Μεσογείου περίπου στα τέλη του 1950 με αρχές του 1960 [43] και έγινε παγκοσμίως γνωστή, μέσα από την «Μελέτη των επτά χωρών», η οποία πραγματοποιήθηκε από τον Ancel Keys και τους συναδέλφους του. Η μελέτη αυτή, αποτέλεσε μία επιδημιολογική μελέτη με 16 κοορτές που πραγματοποιήθηκε σε επτά χώρες, την Ελλάδα, Φινλανδία, Ιαπωνία, πρώην Γιουγκοσλαβία, Ιταλία, Ολλανδία, ΗΠΑ και είχε σκοπό να διερευνήσει τη σχέση μεταξύ της διατροφής και του τρόπου ζωής με την εμφάνιση καρδιαγγειακών παθήσεων [44]. Ο Keys αναγνώρισε την μεσογειακή διατροφή ως μία δίαιτα φτωχή σε κορεσμένα λίπη και ικανή να προστατεύσει το καρδιαγγειακό σύστημα, χάρη στο χαμηλό επίπεδο χοληστερόλης στο αίμα. Κατόπιν, τα επόμενα χρόνια αναγνωρίστηκε, ως ένα πρότυπο διατροφής αποτελούμενο από τρόφιμα πλούσια σε θρεπτικά συστατικά, ικανά να προλαμβάνουν πολλές ασθένειες και δεδομένου του προστατευτικού της ρόλου στις βλάβες του DNA, διερευνήθηκε διεξοδικά στην αξιολόγηση της γενετικής θνησιμότητας και κατ' επέκταση στην αύξηση της μακροζωίας σε υγιείς ανθρώπους [45].

Η υψηλότερη προσκόλληση στη Μεσογειακή Διατροφή έχει συσχετιστεί με πολλά οφέλη για την υγεία, συμπεριλαμβανομένης της μειωμένης συχνότητας εμφάνισης και θνησιμότητας πολλών χρόνιων νοσημάτων [46]. Αρχικά, πολλές τυχαιοποιημένες μελέτες, έχουν αποδείξει πως η τήρηση του συγκεκριμένου διατροφικού προτύπου έχει ευεργετική επίδραση στα επίπεδα οξειδωμένης LDL στην κυκλοφορία και κατ' επέκταση στη μείωση εμφάνισης καρδιαγγειακής νόσου. Το γεγονός αυτό, οφείλεται στο ότι, η μεσογειακή διατροφή είναι πλούσια σε μονοακόρεστα λιπαρά οξέα, όπως το ελαϊκό οξύ, αλλά πολύ χαμηλή σε κορεσμένα, με αποτέλεσμα να συμβάλλει έτσι στη μείωση των επιπέδων LDL και VLDL, ενώ ταυτόχρονα να αυξάνει την ευεργετική HDL. Ένα ακόμη ωφέλιμο στοιχείο της παραδοσιακής μεσογειακής διατροφής, είναι η ιδανική αναλογία ωμέγα-6/ωμέγα-3 λιπαρών οξέων, η οποία έχει συνδεθεί με χαμηλότερο επιπολασμό υπέρτασης και χαμηλότερη συστολική αρτηριακή πίεση, υπερλιπιδαιμία και φλεγμονή. Αυτές οι ευεργετικές επιδράσεις μπορεί να προκληθούν μέσω πολλών διαφορετικών μηχανισμών, συμπεριλαμβανομένων αλλαγών στη σύνθεση και

λειτουργία της κυτταρικής μεμβράνης, έκφραση γονιδίων ή παραγωγή εικοσανοειδών, ενώ μελέτες αποκαλύπτουν ότι παίζουν ρόλο στην ταχύτητα αγωγιμότητας των νεύρων λόγω της ενσωμάτωσης ωμέγα-6 λιπαρών οξέων στα φωσφολιπίδια της μεμβράνης. Αξίζει επιπλέον να σημειωθεί ότι, σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης μετα-ανάλυσης των Sofi et al, [47] η τήρηση της μεσογειακής διατροφής συνδέθηκε σημαντικά και με την μείωση της συχνότητας εμφάνισης και της συνολικής θνησιμότητας από καρκίνο. Τόσο τοξικολογικά, όσο και επιδημιολογικά, αποδεικνύεται ότι η τήρηση του διατροφικού προτύπου της μεσογειακής διατροφής διαδραματίζει προστατευτικό ρόλο και συμβάλλει στην επιβράδυνση της ανάπτυξης διαφόρων τύπων καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων του πνεύμονα, του παχέος εντέρου, του μαστού και του προστάτη [48].

Υπάρχουν διάφορες παραλλαγές της μεσογειακής διατροφής στις διαφορετικές περιοχές στην λεκάνη της Μεσογείου, αλλά μπορούν να εντοπιστούν εξίσου και πολλά κοινά χαρακτηριστικά ανάμεσα τους. Πράγματι, το σημαντικότερο κοινό τους χαρακτηριστικό είναι η κεντρική θέση που κατέχει το ελαιόλαδο σε όλα, αφού εκτός από τα οφέλη που προσφέρει στην υγεία, έχει συνδεθεί επίσης και με την κατανάλωση μεγάλων ποσοτήτων λαχανικών αλλά και οσπρίων. Επιπλέον, εξίσου σημαντικά κοινά χαρακτηριστικά, είναι η υψηλή αναλογία κορεσμένων και μονοακόρεστων λιπαρών, η μέτρια κατανάλωση αιθανόλης, η υψηλή κατανάλωση φρούτων και λαχανικών, η μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών, καθώς και η χαμηλή κατανάλωση κρέατος και προϊόντων αυτού [43].

Μία τυπική, παραδοσιακή μεσογειακή διατροφή, χαρακτηρίζεται από αυξημένη πρόσληψη φρούτων, λαχανικών, οσπρίων, ξηρών καρπών και μη επεξεργασμένων δημητριακών, καθώς και από υψηλή πρόσληψη ελαιόλαδου, αλλά πολύ χαμηλή πρόσληψη κορεσμένου λίπους. Επίσης, περιλαμβάνει, μέτρια έως υψηλή κατανάλωση ψαριών, ανάλογα την εγγύτητα της περιοχής στη θάλασσα, χαμηλή έως μέτρια κατανάλωση γαλακτοκομικών, κυρίως γιαούρτι και τυρί, χαμηλή πρόσληψη κρέατος και πουλερικών, καθώς και μέτρια πρόσληψη αιθανόλης, με την μορφή κυρίως κόκκινου κρασιού κατά τη διάρκεια των γευμάτων [49].

3.2 Πυραμίδα Μεσογειακής διατροφής

Η αναγνώριση της Μεσογειακής διατροφής, ως “Άυλη της Πολιτιστικής Κληρονομιάς της Ανθρωπότητας” από την UNESCO το 2013, αποτέλεσε αναπόσπαστο τροχοπέδη για την δημιουργία μιας καινούργιας αναπαράστασης αυτού του προτύπου διατροφής. Η νέα απεικόνιση της μεσογειακής πυραμίδας, περιλαμβάνει τα βασικά στοιχεία για την επιλογή των

τροφίμων, τόσο ποιοτικά, όσο και ποσοτικά, ενώ ταυτόχρονα υποδεικνύει τις σχετικές αναλογίες και την συχνότητα κατανάλωσης των μερίδων των κύριων ομάδων τροφίμων που εμπεριέχονται στο πρότυπο της Μεσογειακής διατροφής. Πιο συγκεκριμένα, στη βάση της πυραμίδας, τοποθετούνται τα φυτικής προέλευσης τρόφιμα, τα οποία παρέχουν θρεπτικά συστατικά, φυτικές ίνες, έχουν προστατευτικό ρόλο στον οργανισμό και για αυτό θα πρέπει να παρέχουν την υψηλότερη ενεργειακή πρόσληψη. Ενώ, στα ανώτερα επίπεδα, περιλαμβάνονται τρόφιμα που πρέπει να καταναλώνονται λιγότερο συχνά και με μέτρο, όπως για παράδειγμα τρόφιμα ζωικής προέλευσης, πλούσια σε σάκχαρα και λίπη.

Επιπλέον, για την τήρηση υγιεινής και ισορροπημένης διατροφής, η πυραμίδα καθιερώνει διατροφικές ημερήσιες, εβδομαδιαίες και περιστασιακές κατευθυντήριες οδηγίες. Αναλυτικότερα, καθημερινά τα γεύματα, πρέπει να περιέχουν τρία βασικά στοιχεία, τα οποία είναι, τα δημητριακά, τα φρούτα και τα λαχανικά. Για τα δημητριακά, συνιστώνται μία ή δύο μερίδες ανά γεύμα, κατά προτίμηση δημητριακά ολικής αλέσεως, καθώς η επεξεργασία συνήθως αφαιρεί τις φυτικές ίνες και ορισμένα πολύτιμα θρεπτικά συστατικά. Για τα φρούτα προτείνονται, μία ή δύο μερίδες ανά γεύμα, ως το πιο συχνά επιλεγμένο επιδόρπιο, ενώ για τα λαχανικά συστήνεται η κατανάλωση δύο ή περισσότερων μερίδων την ημέρα, προκειμένου να διασφαλιστεί η ημερήσια πρόσληψη βιταμινών και μετάλλων. Επίσης, σε καθημερινή βάση πολύ σημαντικό ρόλο κατέχει η σωστή ενυδάτωση. Η ημερήσια πρόσληψη σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες είναι 1,5-2 λίτρα νερού καθημερινά, ωστόσο τα όρια αυτά μπορεί να διαφοροποιούνται μεταξύ των ατόμων λόγω ηλικίας, φυσικής δραστηριότητας, προσωπικών και καιρικών συνθηκών. Επιπρόσθετα, σύμφωνα με την πυραμίδα, καθημερινά αλλά σε μέτριες ποσότητες προτείνεται να καταναλώνονται τα γαλακτοκομικά προϊόντα, δίνοντας έμφαση σε αυτά με χαμηλά λιπαρά, κυρίως με τη μορφή γιαουρτιού, τυριού. Αξίζει να σημειωθεί επίσης ότι, το ελαιόλαδο βρίσκεται στο κέντρο της πυραμίδας και πρέπει να αποτελεί την κύρια πηγή διατροφικών λιπιδίων, μαζί με άλλες τροφές όπως είναι οι ελιές, οι ξηροί καρποί και διάφοροι σπόροι, οι οποίες θεωρούνται πηγές καλών λιπιδίων. Τέλος, σε εβδομαδιαία βάση, συνιστάται η κατανάλωση μιας ποικιλίας πρωτεϊνών φυτικής και ζωικής προέλευσης, όπως είναι τα ψάρια, τα οστρακοειδή, το λευκό κρέας, τα αυγά, τα όσπρια, οι πατάτες, ενώ το κόκκινο κρέας βρίσκεται πριν από την κορυφή της πυραμίδας, την οποία κατέχουν τροφές πλούσιες σε σάκχαρα και ανθυγιεινά λιπαρά [50].

Συμπερασματικά, η πυραμίδα της Μεσογειακής Διατροφής, αποτελεί έναν τρόπο ζωής για σήμερα. Σύμφωνα με την UNESCO, η Μεσογειακή διατροφή και η απεικόνιση αυτής, δεν

είναι απλώς μία συλλογή ορισμένων επιλεγμένων τροφίμων, αλλά αποδίδει ταυτόχρονα έναν ρόλο πολιτιστικής προώθησης στις διατροφικές συνήθειες που χαρακτηρίζουν τη λεκάνη της Μεσογείου. Συγκεκριμένα, το να ζει ένα άτομο με μεσογειακό τρόπο, σημαίνει να ακολουθεί μία υγιεινή διατροφή, αλλά και να υιοθετεί έναν συγκεκριμένο τρόπο ζωής, που θα βασίζεται στη φιλικότητα, τις παραδόσεις και την καθημερινή μέτρια σωματική άσκηση [51].

4. Μεσογειακή Διατροφή και καρκίνος του πνεύμονα

Η μεσογειακή διατροφή, γνωστή για την υψηλή της περιεκτικότητα σε φρούτα, λαχανικά, όσπρια, δημητριακά, ψάρια και ελαιόλαδο, έχει αποδειχθεί ότι παρέχει σημαντικά οφέλη για την πρόληψη του καρκίνου του πνεύμονα. Τα αντιοξειδωτικά και τα αντιφλεγμονώδη συστατικά αυτής της διατροφής παίζουν κρίσιμο ρόλο στην προστασία των κυττάρων από βλάβες που προκαλούν τον καρκίνο, ενώ παράλληλα ενισχύουν το ανοσοποιητικό σύστημα. Στην ενότητα που ακολουθεί, αναλύονται ορισμένα από τα συστατικά των τροφίμων του μεσογειακού προτύπου διατροφής, τα οποία σύμφωνα με μελέτες, ασκούν προστατευτική επίδραση, μειώνοντας τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα.

4.1. Συστατικά τροφίμων και καρκίνος του πνεύμονα

4.1.1. Καροτενοειδή

Τα καροτενοειδή, έχουν μελετηθεί διεξοδικά, ήδη από τις αρχές της δεκαετίας του πενήντα, παρουσιάζοντας ιδιαίτερο ενδιαφέρον για τις χημικές, βιοχημικές και βιολογικές τους ιδιότητες στα τρόφιμα. Μεταξύ των 1100 καροτενοειδών που συντίθενται από φυτά και μικροοργανισμούς, περίπου τα 50 από αυτά συναντώνται στην ανθρώπινη διατροφή, ενώ μόνο τα 20 μπορούν να ανιχνευθούν στο ανθρώπινο αίμα και στους ιστούς [52]. Πιο συγκεκριμένα, τα καροτενοειδή, είναι φυσικές χρωστικές ουσίες που μεταβολίζονται από φυτά, φύκια και φωτοσυνθετικά βακτήρια, τα οποία είναι υπεύθυνα για το κίτρινο, το πορτοκαλί και το κόκκινο χρώμα σε διάφορα φρούτα και λαχανικά και ανάλογα την λειτουργική τους ομάδα, ταξινομούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες. Η πρώτη κατηγορία ονομάζεται ξανθοφύλλες, οι οποίες περιέχουν οξυγόνο ως λειτουργική ομάδα και σε αυτήν εντάσσονται η λουτεΐνη και η ζεαξανθίνη, ενώ στη δεύτερη κατηγορία εντάσσονται τα καροτένια, τα οποία περιέχουν μόνο μητρική υδρογονανθρακική αλυσίδα χωρίς καμία λειτουργική ομάδα, όπως είναι το α-καροτένιο, β-καροτένιο και το λυκοπένιο. Βέβαια, αξίζει να σημειωθεί ότι, η προσθήκη πολικών ομάδων (εποξύ, υδροξύλιο και κετο) στην αλυσίδα, μεταβάλλει την πολικότητα των καροτενοειδών και επηρεάζει σημαντικά τις βιολογικές τους λειτουργίες [53].

Τα τρία καροτενοειδή, με δράση βιταμίνης Α στο ανθρώπινο πλάσμα είναι το α-καροτένιο, το β-καροτένιο και η β-κρυπτοξανθίνη, ενώ τα καροτενοειδή χωρίς δράση βιταμίνης Α είναι το λυκοπένιο, η λουτεΐνη και η ζεαξανθίνη. Η κύρια πηγή καροτενοειδών είναι τα φρούτα και τα λαχανικά, όπως είναι τα καρότα, τα οποία περιέχουν υψηλές ποσότητες α-καροτίνης και β-καροτίνης, το μπρόκολο και το σπανάκι που περιέχουν λουτεΐνη, οι ντομάτες που περιέχουν υψηλές ποσότητες λυκοπενίου, καθώς και τα πορτοκάλια τα οποία παρέχουν την β-κρυπτοξανθίνη [54]. Γενικότερα, οι άνθρωποι λαμβάνουν καροτενοειδή μέσω της διατροφής τους κυρίως από φυτικές πηγές, όμως οι ουσίες αυτές, μπορούν να εντοπιστούν και σε τρόφιμα ζωικής προέλευσης, όπως είναι τα αυγά, ο σολομός και τα θαλασσινά [52].

Τα καροτενοειδή, διαδραματίζουν καίριο ρόλο στην φωτοσύνθεση, την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των φυτών. Τα φυτά, είναι αδιαμφισβήτητα απαραίτητα για τη διατροφή των ζώων και των ανθρώπων, συνεπώς τα καροτενοειδή αποτελούν το κλειδί για την ασφάλεια των τροφίμων αυτών [55]. Ωστόσο, ο μεγάλος και αυξανόμενος όγκος της βιβλιογραφίας που διερευνήθηκε, έχει αποκαλύψει ότι τα καροτενοειδή εκπληρώνουν μια πληθώρα βασικών ρόλων στα φυτά, στα ζώα αλλά και στον άνθρωπο. Πιο συγκεκριμένα, ορισμένα καροτενοειδή, αλλά και ενώσεις αυτών, παίζουν σημαντικό ρόλο, τόσο στην φωτοαντίληψη, όσο και στην φωτοπροστασία σε φυτά και ζώα, καθώς η όραση εξαρτάται σε μεγάλο βαθμό από τα επίπεδα βιταμίνης Α στον οργανισμό [56]. Η ανεπάρκεια καροτενοειδών και προβιταμίνης Α, φαίνεται να έχει ως αποτέλεσμα κλινικά σημεία εκτροπών του επιπεφυκότα και του κερατοειδούς, όπως είναι ξηροφθαλμία, νυχτερινή τύφλωση, κερατομαλακία, έλκος κερατοειδούς, ουλές, καθώς και μη αναστρέψιμη τύφλωση [53]. Επιπλέον, τα καροτενοειδή, αποτελούν πηγές βασικών πρόδρομων ουσιών για τη βιοσύνθεση βιοδραστικών ενώσεων, όταν συμβαίνουν οξειδωτικές διασπάσεις προκειμένου να σχηματιστούν παράγωγα καροτενοειδών. Οι ενώσεις αυτές, χρησιμεύουν ως μόρια σηματοδότησης και εμπλέκονται σε αλληλεπιδράσεις των φυτών με το περιβάλλον τους. Συνεπώς, τα καροτενοειδή συμμετέχουν στην ανίχνευση και τη σηματοδότηση του οξειδωτικού στρες [56]. Όμως, εκτός από τους φωτοπροστατευτικούς και σηματοδοτικούς ρόλους που αναφέρθηκαν παραπάνω, τα καροτενοειδή κατέχουν προστατευτικό ρόλο έναντι των ROS, ενώ παράλληλα φαίνεται ότι, η ισχυρή αντιοξειδωτική τους δράση, μέσω της απλής απόσβεσης οξυγόνου και της απενεργοποίησης των ελεύθερων ριζών παίζει σημαντικό ρόλο στην πρόληψη της εκφύλιση της ωχράς κηλίδας, των καρδιαγγειακών παθήσεων, καθώς και ορισμένων τύπων καρκίνου, όπως είναι ο καρκίνος του πνεύμονα [53].

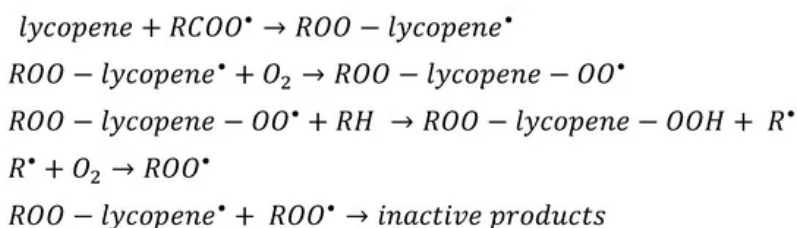
Ίσως μία από τις σημαντικότερες, συστηματικές ανασκοπήσεις, στην οποία μελετήθηκε η συσχέτιση της συγκέντρωσης καροτενοειδών στο αίμα με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα, είναι αυτή του Norat και της ομάδας του [57]. Σύμφωνα με την μελέτη αυτή, η οποία έλαβε υπόψη της το Παγκόσμιο Ταμείο Έρευνας για τον Καρκίνο/Αμερικανικό Ινστιτούτο για την Έρευνα για τον Καρκίνο (WCRF/AICR) [58], αποδεικνύεται ότι υπάρχει μια αντίστροφη σχέση δόσης-απόκρισης των συγκεντρώσεων στο αίμα της α -καροτίνης, της β -καροτίνης των ολικών καροτενοειδών, αλλά και της ρετινόλης, με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Συγκεκριμένα, τα άτομα που εμφάνισαν υψηλότερες συγκεντρώσεις ολικών καροτενοειδών και ρετινόλης, είχαν 9% και 34% χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα σε σύγκριση με τα άτομα που εμφάνιζαν χαμηλότερες συγκεντρώσεις αντίστοιχα. Επιπλέον, στη μελέτη αυτή, παρατηρήθηκαν ορισμένες μη γραμμικές σχέσεις ανάμεσα σε συγκεκριμένα καροτενοειδή, όπως το β -καροτένιο, η β -κρυπτοξανθίνη και το λυκοπένιο, με ισχυρότερες συσχετίσεις στις χαμηλότερες συγκεντρώσεις σε σύγκριση με τις υψηλότερες. Συνεπώς, σύμφωνα με τον συγγραφέα, είναι σημαντικό να αποφεύγονται οι χαμηλές συγκεντρώσεις ρετινόλης στο αίμα, ενώ για την α -καροτίνη, τη β -καροτίνη και τη β -κρυπτοξανθίνη, ο κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα μπορεί να μειωθεί περαιτέρω, αυξάνοντας τις συγκεντρώσεις τους [57]. Αξίζει να σημειωθεί βέβαια ότι, οι καπνιστές συνήθως παρουσιάζουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις καροτενοειδών στο αίμα, γεγονός που αποδίδεται στη μειωμένη πρόσληψη φρούτων και λαχανικών, καθώς και στην αυξημένη πρόσληψη λίπους και αλκοόλ σε σχέση με τους μη καπνιστές [59]. Ενώ ταυτόχρονα, μελέτες έχουν αποδείξει πως η συμπληρωματική χορήγηση β -καροτίνης σε καπνιστές, αύξησε τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Η περίπτωση αυτή, φαίνεται να σχετίστηκε με την προοξειδωτική δράση της β -καροτίνης όταν χορηγείται ως συμπλήρωμα σε υψηλές δόσεις (5–10 φορές μεγαλύτερη από την κανονική διαιτητική πρόσληψη) σε βαρείς καπνιστές [57].

Συμπερασματικά, η πρόσληψη καροτενοειδών και οι υψηλές συγκεντρώσεις τους στο αίμα, φαίνεται να συμβάλλουν σημαντικά στη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα, όμως απαιτούνται περαιτέρω έρευνες όσον αφορά την κατάσταση του καπνίσματος. Παρ' όλα αυτά, είναι αδιαμφισβήτητα απαραίτητη η προώθηση της κατανάλωσης φρούτων, λαχανικών πλούσιων σε καροτενοειδή για την μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου αλλά και πολλών άλλων ασθενειών.

4.1.2. Λυκοπένιο

Μεταξύ των διαφορετικών καροτενοειδών, ένα από τα εν εξελίξει υποψήφια για την πρόληψη του κινδύνου καρκίνου του πνεύμονα είναι το λυκοπένιο. Το λυκοπένιο, αποτελεί ένα από τα περισσότερα από 600 καροτενοειδή και συντίθενται από φυτά και φωτοσυνθετικούς μικροοργανισμούς. Συναντάται άφθονο στις ντομάτες με συγκεντρώσεις που κυμαίνονται από 0,9–4,2 mg/100 g ανάλογα με την ποικιλία. Άλλες βρώσιμες πηγές λυκοπενίου περιλαμβάνουν καρπούζι, παπάγια και ροζ γκρέιπφρουτ. Επειδή είναι άκυκλο και στερείται δακτυλίου βιονόνης, το λυκοπένιο δεν έχει δράση προβιταμίνης Α. Η απορρόφηση του λυκοπενίου από διατροφικές πηγές επηρεάζεται από διάφορους παράγοντες, όπως οι θερμοκρασίες μαγειρέματος και η παρουσία λιπιδίων και άλλων λιποδιαλυτών ενώσεων, συμπεριλαμβανομένων άλλων καροτενοειδών. Γενικά, το 10-30% του διατροφικού λυκοπενίου απορροφάται από τον ανθρώπινο οργανισμό [60].

Οι αντικαρκινικές προστατευτικές δράσεις του λυκοπενίου περιλαμβάνουν την εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών οξυγόνου (ROS). Λόγω της δομής του, το λυκοπένιο γίνεται αρκετά αντιδραστικό έναντι του οξυγόνου και των ελεύθερων ριζών. Μάλιστα, ο ρυθμός εξουδετέρωσης είναι δύο και δέκα φορές υψηλότερος από εκείνον του β-καροτένιου και της α-τοκοφερόλης αντίστοιχα. Το λυκοπένιο μπορεί να εξουδετερώσει και τις ελεύθερες ρίζες του υπεροξειδίου του υδρογόνου, του διοξειδίου του αζώτου και των ριζών υδροξυλίου [61]. Η δράση του στα ενεργά μόρια οξυγόνου περιλαμβάνει τη σύνδεση ριζών, τη μεταφορά ηλεκτρονίων και την αφαίρεση του αλλυλικού υδρογόνου. Το λυκοπένιο μπορεί να αντιδράσει με τις ελεύθερες ρίζες με περισσότερους από έναν τρόπους (Εικόνα 1) και έχει την ικανότητα να αναγεννά μη ενζυμικά αντιοξειδωτικά όπως η βιταμίνη C και η E. Αυτό έχει θετική επίδραση στο κυτταρικό σύστημα αντιοξειδωτικής άμυνας. Χάρη στις αντιοξειδωτικές του ιδιότητες, προστατεύει σημαντικά δομικά μόρια για το σώμα, όπως το DNA και τα λιπίδια.



Εικόνα 1. Μηχανισμοί Αντιοξειδωτικής δράσης του λυκοπενίου[62].

Ακόμη αντικαρκινικός μηχανισμός του λυκοπενίου είναι η επίδραση του στους αυξητικούς παράγοντες και στα μονοπάτια που τους σηματοδοτούν. Αυξητικοί παράγοντες, όπως ο αυξητικός παράγοντας 1 (IGF-1), ο αγγειακός ενδοθηλιακός αυξητικός παράγοντας (VEGF), ο επιδερμικός αυξητικός παράγοντας (EGF) και ο αυξητικός παράγοντας που προέρχεται από αιμοπετάλια (PDGF), παίζουν σημαντικό ρόλο στην καρκινογένεση και τη μετάσταση. Η μη φυσιολογική ενεργοποίηση των οδών σηματοδότησης από αυξητικούς παράγοντες οδηγεί σε αυξημένο πολλαπλασιασμό, διαφοροποίηση, ωρίμανση, καταστολή απόπτωσης, εισβολή και μετάσταση. Το λυκοπένιο δύνανται να αναστείλει τους αυξητικούς παράγοντες μέσω της αδρανοποίησης των οδών σηματοδότησης του καθενός [63].

Σύμφωνα με μια αναδρομική μελέτη κοόρτης η οποία, δημοσιεύτηκε από τους Afriyie-Gyawu et al. το 2022 τα υψηλά επίπεδα λυκοπενίου στον ορό μπορεί να μειώσουν τον κίνδυνο θανάτου από καρκίνο του πνεύμονα. Επιπλέον, το λυκοπένιο μπορεί όχι μόνο να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα αλλά μπορεί επίσης να βελτιώσει την επιβίωση των ασθενών [64].

Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι, οι Mannisto et al. , χρησιμοποιώντας δεδομένα από επτά μελέτες κοόρτης στις Ηνωμένες Πολιτείες και την Ευρώπη, ανέφεραν ότι κανένα από τα καροτενοειδή που αξιολογήθηκαν στη μελέτη τους, συμπεριλαμβανομένου του λυκοπενίου, δεν συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα. Αυτό, μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι το δείγμα αφορούσε καπνιστές και το κάπνισμα αποτελεί συγχυτικό παράγοντα [54].

4.1.3. Φλαβονοειδή

Τα φλαβονοειδή είναι ευρέως διαδεδομένα και αποτελούν μία σημαντική κατηγορία φυτικών προϊόντων. Πιο συγκεκριμένα, ανήκουν στην κατηγορία των δευτερογενών μεταβολιτών των φυτών, δηλαδή των πολυφαινόλων και απαντώνται σε φρούτα, λαχανικά, δημητριακά, φλοιούς, ρίζες, άνθη, αλλά και σε ορισμένα ποτά, όπως τσάι και κρασί [65] . Τα φλαβονοειδή μοιράζονται μία κοινή δομή, η οποία περιλαμβάνει 2 αρωματικούς δακτυλίους (Α και Β) που συνδέονται μεταξύ τους με 3 άτομα άνθρακα σχηματίζοντας έναν κοινό δακτύλιο (δακτύλιος C) και χωρίζονται σε υποκατηγορίες, ανάλογα με τον άνθρακα του δακτυλίου C στον οποίο συνδέεται ο δακτύλιος Β [66]. Αναλυτικότερα, εάν ο δακτύλιος Β είναι συνδεδεμένος στη θέση 3 του δακτυλίου, ονομάζονται ισοφλαβονοειδή και εντοπίζονται κυρίως στη σόγια και τα όσπρια, εάν είναι συνδεδεμένος στη θέση 4, τότε ονομάζονται νεοφλαβονοειδή, τα οποία

εντοπίζονται κυρίως στο φλοιό και την ξυλεία του ενδημικού φυτού της Σρι Λάνκα *Mesua thwaitesii*, ενώ εάν βρίσκεται στη θέση 2, προκύπτουν περαιτέρω υποομάδες, όπως φλαβόνες, φλαβονόλες, φλαβανόνες, φλαβανόλες ή κατεχίνες, ανθοκυανίνες και χαλκόνες. Οι φλαβόνες είναι από τις πιο σημαντικές υποκατηγορίες και εντοπίζονται ευρέως σε άνθη, φύλλα και καρπούς, όπως ο μαϊντανός, το σέλινο, οι κόκκινες πιπεριές, το χαμομήλι αλλά και η μέντα. Οι φλαβονόλες, εντοπίζονται σε πηγές όπως τα κρεμμύδια, το λάχανο, το μαρούλι, οι ντομάτες, τα μήλα, τα σταφύλια, τα μούρα, το τσάι και το κρασί. Οι φλαβανόνες εντοπίζονται γενικότερα σε όλα τα εσπεριδοειδή, όπως τα πορτοκάλια, τα λεμόνια και τα σταφύλια. Οι ανθοκυανίνες είναι χρωστικές, υπεύθυνες για τα χρώματα στα φυτά, τα λουλούδια, τους καρπούς και τέλος, οι χαλκόνες, οι οποίες χαρακτηρίζονται από την απουσία του δακτυλίου C, εμφανίζονται σε σημαντικές ποσότητες στις ντομάτες, τα αχλάδια, τις φράουλες, τα μούρα, καθώς και σε ορισμένα προϊόντα σίτου [65].

Τα φλαβονοειδή, επιτελούν μία σειρά από προστατευτικές λειτουργίες, τόσο στα φυτά, όσο και στον άνθρωπο. Πιο συγκεκριμένα σε φυτικό επίπεδο, είναι υπεύθυνα για το χρώμα και το άρωμα των φρούτων και των λουλουδιών, λειτουργούν ως σηματοδοτικά μόρια καθώς και ως φίλτρα UV προστατεύοντας από βιοτικές και αβιοτικές καταπονήσεις, ενώ παράλληλα δρουν ως αποτοξινωτικοί παράγοντες και αντιμικροβιακές αμυντικές ενώσεις. Επιπλέον, όσο αναφορά την ανθρώπινη υγεία, τα φλαβονοειδή φαίνεται να κατέχουν αντιοξειδωτική, αντιφλεγμονώδη, αντικαρκινική και αντιμεταλλαξιογόνο δράση. Για το λόγο αυτό, έχουν συνδεθεί με διάφορες παθολογικές καταστάσεις, όπως είναι τα καρδιαγγειακά, η αθηροσκλήρωση, η νόσος του Alzheimer, ο καρκίνος και βρίσκουν εφαρμογή σε διάφορους τομείς της διατροφής, της φαρμακολογίας, αλλά και της κοσμετολογίας [67]. Πολλά φλαβονοειδή επίσης, κατέχουν τον ρόλο βιοδραστικών ενώσεων, οι οποίες παρεμβαίνουν στο νουκλεϊκό οξύ ή τις πρωτεΐνες και παρουσιάζουν αντιμικροβιακή ή εντομοκτόνο δράση, γεγονός που τράβηξε ιδιαίτερα το ενδιαφέρον της ιατρικής για την θεραπεία ασθενειών, αλλά και της γεωργίας για την παραγωγή φυτοφαρμάκων. Ωστόσο, ο μεγαλύτερος αριθμός μελετών, έχει επικεντρωθεί κυρίως, στην αντιοξειδωτική δράση των φλαβονοειδών, η οποία οφείλεται στην ικανότητά τους να μειώνουν τον σχηματισμό, να «καθαρίζουν» τις ελεύθερες ρίζες και κατ'επέκταση να συνδέονται με την πρόληψη χρόνιων ασθενειών, μεταξύ των οποίων είναι και ο καρκίνος του πνεύμονα [65] .

Αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν εξετάσει την πιθανή προστατευτική δράση των φλαβονοειδών έναντι του καρκίνου του πνεύμονα. Πιο συγκεκριμένα, μία πληθυσμιακή

μελέτη περιπτώσεων ελέγχου, η οποία πραγματοποιήθηκε στη Χαβάη, δίνοντας περισσότερη βάση στις πηγές τροφίμων, έδειξε πως υπάρχει μία αντίστροφη σχέση μεταξύ του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα και της κατανάλωσης κρεμμυδιών και μήλων, τα οποία είναι πλούσια σε κερσετίνη (φλαβανόλη). Η κερσετίνη μάλιστα, έχει συνδεθεί με την αναστολή ορισμένων ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (CYP1A1), των οποίων η ενεργοποίηση πραγματοποιείται από χημικά καρκινογόνες ουσίες και σχετίζεται ιδιαίτερα με την εμφάνιση ακανθοκυτταρικού καρκινώματος [68]. Επίσης, σύμφωνα με μία ακόμη μελέτη μετα-ανάλυσης, στην οποία συμπεριλήφθηκαν οκτώ προοπτικές μελέτες και τέσσερις μελέτες περιπτώσεων ελέγχου, αποδείχθηκε μία στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της υψηλής πρόσληψης φλαβονοειδών και της μείωσης του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Η συγκεκριμένη μελέτη τόνισε πως μία αύξηση στην ημερήσια πρόσληψή φλαβονοειδών της τάξης των 20 mg, μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα κατά 10%, ενώ έδειξε ακόμη, πως η προστατευτική δράση των φλαβονοειδών ήταν ισχυρότερη ανάμεσα στους καπνιστές, απ' ό,τι στους μη καπνιστές [69]. Τέλος, έχουν πραγματοποιηθεί επιπλέον μεγαλύτερες μελέτες κοορτής, οι οποίες φαίνεται να επιβεβαιώνουν την προστατευτική δράση των φλαβονοειδών και κυρίως της κερσετίνης, ενάντια στον καρκίνο του πνεύμονα. Τέτοιες μελέτες ήταν, η φιλανδική μελέτη του Paul Knekt και της ομάδας του [70], στην οποία συμμετείχαν περίπου 10000 άτομα που παρακολουθήθηκαν για πάνω από 10 χρόνια, καθώς και μία ακόμη ολλανδική μελέτη κοορτής, στην οποία όμως η ισχύς των αποτελεσμάτων μειώθηκε εξαιτίας της προσαρμογής του καπνίσματος [71].

Συμπερασματικά, τα φλαβονοειδή κατέχουν έναν καλά εδραιωμένο, προστατευτικό ρόλο ενάντια στον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα και συνεπώς, συνιστάται η αύξηση της κατανάλωσης τροφίμων πλούσιων σε αυτά τα συστατικά, όπως είναι τα φρούτα και τα λαχανικά. Ωστόσο, απαιτείται περαιτέρω βιβλιογραφία, η οποία θα λαμβάνει υπόψη και συγχυτικούς παράγοντες, όπως είναι το κάπνισμα, διότι όπως αναφέρθηκε μπορεί να επηρεαστεί σημαντικά η ισχύς των τελικών αποτελεσμάτων.

4.1.4. Βιταμίνη E (VE)

Η βιταμίνη E ή τοκοφερόλη ανήκει στην κατηγορία των λιποδιαλυτών βιταμινών και δρα ως αντιοξειδωτικό προστατεύοντας τις κυτταρικές μεμβράνες. Ο ανθρώπινος οργανισμός αδυνατεί να συνθέσει τη βιταμίνη E και για αυτό η πρόσληψη της εξαρτάται αποκλειστικά από τη διατροφή. Πλούσιες πηγές βιταμίνης E είναι το ελαιόλαδο, το ηλιέλαιο, οι ξηροί καρποί, η σόγια, το αβοκάντο, το σιτάρι και τα πράσινα φυλλώδη λαχανικά. Οι διαδικασίες που οδηγούν

σε διαταραχή του μεταβολισμού του λίπους είναι οι συνήθεις αιτίες ανεπάρκειας της βιταμίνης E. Ο πρωταρχικός μηχανισμός δράσης της άλφα-τοκοφερόλης είναι η εξουδετέρωση των ελευθέρων ριζών. Αυτό πραγματοποιείται με τη σύνδεση της στις ελεύθερες ρίζες με σκοπό, την προστασία των κυτταρικών συστατικών από την οξειδωτική βλάβη. Η υπεροξειδωση των πολυακόρεστων λιπαρών οξέων στην κυτταρική μεμβράνη από τις ελεύθερες ρίζες οδηγεί σε κυτταρικό τραυματισμό. Αναστέλλει επίσης τη συσσώρευση αιμοπεταλίων, την προσκόλληση των μονοκυττάρων και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Η VE μεταβολίζεται ηπατικά και απεκκρίνεται κυρίως με τη χολή και τα κόπρανα αλλά και τα ούρα [72].

Τα διαιτητικά αντιοξειδωτικά, συμπεριλαμβανομένης της πρόσληψης βιταμίνης E, έχουν μελετηθεί εκτενώς και έχει αποδειχθεί ότι ενισχύουν τον περιορισμό της ανάπτυξης των καρκινικών κυττάρων. Η βιταμίνη E προστατεύει τα κύτταρα από την οξειδωτική βλάβη του DNA, εμποδίζοντας έτσι την καρκινογένεση. Σύμφωνα με μια μετά- ανάλυση του 2015, η οποία περιλαμβάνει 10 προοπτικές μελέτες και 1 μελέτη περιπτώσεων ελέγχου και αφορά 4434 περιπτώσεις ασθενών με καρκίνο του πνεύμονα, το υψηλότερο επίπεδο πρόσληψης βιταμίνης E έναντι του χαμηλότερου σχετίστηκε σημαντικά με τον μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα [73]. Το 2017 οι Zhu et al. σε μια ακόμη μετά-ανάλυση έδειξαν αντίστοιχα ότι η πρόσληψη βιταμίνης E σχετίστηκε σημαντικά με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης του καρκίνου του πνεύμονα. Αξίζει να σημειωθεί ότι, στην ανάλυση δόσης-απόκρισης που πραγματοποιήθηκε φάνηκε ότι η εκτιμώμενη μείωση κινδύνου για καρκίνο του πνεύμονα είναι 5% για κάθε 2 mg/ημέρα αύξηση της διατροφικής πρόσληψης βιταμίνης E[74].

Τέλος, σύμφωνα με μια προοπτική μελέτη η οποία παρακολούθησε 22.781 άνδρες καπνιστές διαπιστώθηκε ότι η συχνότητα εμφάνισης περιπτώσεων καρκίνου του πνεύμονα σχετίζεται με τα επίπεδα άλφα-τοκοφερόλης στον ορό τόσο κατά την έναρξη όσο και 3 χρόνια μετά όπου πραγματοποιήθηκε το πρώτο follow up. Μετά από 28 χρόνια παρουσιάστηκαν 3.184 περιπτώσεις καρκίνου του πνεύμονα. Οι υψηλότερες συγκεντρώσεις άλφα-τοκοφερόλης στον ορό κατά την έναρξη και τα 3 έτη συσχετίστηκαν σημαντικά με 21-24% χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα, σε σύγκριση με άτομα με χαμηλότερες συγκεντρώσεις ορού βιταμίνης E. Είναι ενδιαφέρον ότι, η συσχέτιση αντίστροφου κινδύνου φαινόταν ισχυρότερη για τους νεότερους άντρες που είχαν καπνίσει για λιγότερα χρόνια. Ο μειωμένος κίνδυνος συσχετίστηκε επίσης σημαντικά με άνδρες που είχαν υψηλότερες συγκεντρώσεις άλφα-τοκοφερόλης στον ορό στα 3 χρόνια από ό,τι αρχικά κατά την έναρξη.

Μετά το follow up έως και το 28ο έτος , η παρούσα μελέτη παρέχει στοιχεία ότι η υψηλότερη κατάσταση της βιταμίνης E, όπως μετράται από τη συγκέντρωση άλφα-τοκοφερόλης στον ορό, καθώς και η αναπλήρωση χαμηλών επιπέδων στο αίμα, σχετίζεται με χαμηλότερο κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα σε άνδρες καπνιστές. Αυτά τα αποτελέσματα υποδηλώνουν τη σημασία των επαρκών φυσιολογικών επιπέδων βιταμίνης E στη μείωση του κινδύνου καρκίνου του πνεύμονα [75].

4.1.5 Βιταμίνη C

Το ασκορβικό οξύ αποτελεί την ανηγμένη μορφή της βιταμίνης C και είναι ένα υδατοδιαλυτό αντιοξειδωτικό το οποίο εξουδετερώνει τις ελεύθερες ρίζες, λειτουργεί ως αναγεννητής της βιταμίνης E, ως συμπράγοντας των ενζύμων υδροξυλάσης που συμμετέχουν στη σύνθεση των νευροδιαβιβαστών και του κολλαγόνου και ως ρυθμιστής της γονιδιακής έκφρασης. Η πρόσληψη βιταμίνης C μειώνει την έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών και την έκφραση των microRNA που σχετίζονται με τη φλεγμονή, βέβαια δεν υπάρχει επιβεβαιωμένη ευεργετική επίδραση της βιταμίνης C για την πρόληψη του κρυολογήματος στο γενικό πληθυσμό . Σε σχέση με την ανάπτυξη καρδιαγγειακών παθήσεων, η βιταμίνη C αναστέλλει την οξείδωση της LDL (λιποπρωτεΐνη χαμηλής πυκνότητας), αποτρέπει την υπεροξείδωση των λιπιδίων και αυξάνει τα επίπεδα γλουταθειόνης. Από την άλλη πλευρά, σε επίπεδο νευρικού συστήματος, η βιταμίνη C δρα ως αντιοξειδωτικό και καταστέλλει τον σχηματισμό του βήτα-αμυλοειδούς πεπτιδίου και της διεγερτικής τοξικότητας που προκαλείται από γλουταμικό . Πρόσφατα, έχουν προκύψει δεδομένα σχετικά με τη συμμετοχή της βιταμίνης C στην επιγενετική ρύθμιση της γονιδιακής έκφρασης, ως συμπράγοντα στη μεθυλίωση της κυτοσίνης στο DNA και στη μεθυλίωση ή αποακετυλίωση της λυσίνης και της αργινίνης στις ιστόνες. Αυτές οι ενέργειες θα μπορούσαν να είναι σημαντικές στα αρχικά στάδια της ανάπτυξης σκροβούτου ή καρκίνου ή θα μπορούσαν να αλλάξουν την παθογένεια νευροεκφυλιστικών ασθενειών. Η συνιστώμενη ημερήσια δόση (RDD), σύμφωνα με τον Οργανισμό Τροφίμων και Φαρμάκων (FDA), είναι 60 mg/ημέρα, με μικρή διαφορά μεταξύ των φύλων και με επιπλέον συμπλήρωμα σε εγκύους, θηλάζουσες μητέρες και καπνιστές. Η ομοιόσταση του ασκορβικού οξέος ελέγχεται από τέσσερις ρυθμιστικές διεργασίες, την εντερική απορρόφηση (βιοδιαθεσιμότητα), την συσσώρευση και την κατανομή στους ιστούς, την χρήση και ανακύκλωση και την νεφρική απέκκριση και επαναρρόφηση. Η απορρόφηση της βιταμίνης C και η απέκκριση των μεταβολιτών της θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη όταν χορηγούνται υψηλές δόσεις από το στόμα. Η από του στόματος χορήγηση δόσεων μεγαλύτερες από 500 mg/ημέρα οδηγεί σε μέγιστη συγκέντρωση πλάσματος 220 μM επειδή

μειώνεται η απορρόφησή και κατ επέκταση η βιοδιαθεσιμότητα ενώ παράλληλα αυξάνεται η απέκκριση. Αναφορικά με την ενδοφλέβια χορήγηση δόσεων μεγαλύτερων από 0,4 g/kg φαίνεται ότι τα επιπίδα του πλάσματος είναι σταθερά κοντά στο 1,5 mM, με μέγιστο έως και 30 mM [76].

Μέσα από μελέτες που διεξήχθησαν η βιταμίνη C φαίνεται ότι κατέχει προστατευτική δράση έναντι του καρκίνου του πνεύμονα. Πιο συγκεκριμένα, λόγω της αντιοξειδωτικής της δράσης δεσμεύει τις ελεύθερες ρίζες και τα αντιδραστικά μόρια οξυγόνου, τα οποία προστατεύουν την οξείδωση του DNA και κατ επέκταση την εμφάνιση καρκινικών κυττάρων [77]. Σύμφωνα με την επιδημιολογική μελέτη παρακολούθησης NHANES I η οποία, εξέτασε τη σχέση μεταξύ της διατροφικής πρόσληψη βιταμίνης C και της συχνότητας εμφάνισης του καρκίνου του πνεύμονα έδειξε ότι η καθημερινή κατανάλωση μιας ποικιλίας φρούτων και λαχανικών που περιέχουν βιταμίνη C και άλλους πιθανούς προστατευτικούς παράγοντες μπορεί να προσφέρει την καλύτερη διατροφική προστασία κατά του καρκίνου του πνεύμονα. Μάλιστα, φαίνεται ότι η θετική επίδραση είναι ισχυρότερη στους μη καπνιστές [78]. Αυτό συμβαίνει διότι, ανεξάρτητα από τη διατροφική πρόσληψη τα επίπεδα βιταμίνης C στον ορό των καπνιστών είναι χαμηλότερα και ο κίνδυνος υποβιταμίνωσης αυξάνεται σε σχέση με τους μη καπνιστές και είναι ανεξάρτητος από τη χαμηλότερη πρόσληψη [79]. Επιπλέον, στα ευρήματα της μετα-ανάλυσης δόσης-απόκρισης του Luo *et al.* η οποία δημοσιεύτηκε το 2014 εκτιμάται η μείωση του κινδύνου του καρκίνου του πνεύμονα 7% για κάθε 100 mg/ημέρα αύξησης της πρόσληψης βιταμίνης C. Ακόμη, στη μετα-ανάλυση φαίνεται ότι το υψηλότερο επίπεδο πρόσληψης βιταμίνης C έναντι του χαμηλότερου σχετίστηκε σημαντικά με τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα [80]. Αξίζει να αναφερθεί ότι ο συνδυασμός διατροφικής και συμπληρωματικής πρόσληψης βιταμίνης C αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα. Αυτό αναδεικνύεται μέσα από τη μετα-ανάλυση μελετών κοόρτης από τους Tran *et. al.*, η οποία περιελάμβανε 20 μελέτες κοόρτης και μετα-αναλύσεις υποομάδας σύμφωνα με την πηγή της βιταμίνης C (διαιτητική ή συμπληρωματική), έδειξε ότι ο συνδυασμός διατροφικής και συμπληρωματικής πρόσληψης βιταμίνης C συσχετίστηκε σημαντικά με 37% αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα. Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι όταν παρέχονται εκτός από τη διατροφική βιταμίνη C και συμπληρώματα βιταμίνης C μπορεί να δρουν ως προοξειδωτικά υπό συνθήκες οξειδωτικού στρες, όπως το κάπνισμα, προκαλώντας έτσι βλάβη στο DNA και τελικά οδηγώντας στην ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα. Αν και η διαιτητική πρόσληψη θρεπτικών συστατικών από τρόφιμα, όπως φρούτα και λαχανικά, έχει δείξει ευεργετικά αποτελέσματα στην πρόληψη του καρκίνου, τα αποτελέσματα χορήγησης συμπληρωμάτων

ασκορβικού οξέος είναι σημαντικό να διερευνηθούν σε περαιτέρω τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές (RCTs) καθώς και σε επιδημιολογικές μελέτες παρατήρησης [77].

Συμπερασματικά, το ασκορβικό οξύ ή βιταμίνη C αποτελεί σημαντικό αντιοξειδωτικό και δρα προστατευτικά συμβάλλοντας στην πρόληψη του καρκίνου του πνεύμονα. Τα διαθέσιμα δεδομένα αποδεικνύουν ότι η διατροφική πρόσληψη βιταμίνης C είναι πιο αποτελεσματική για την πρόληψη του καρκίνου του πνεύμονα σε σύγκριση με τη λήψη συμπληρωμάτων. Αυτό πιθανόν οφείλεται στις συνεργιστικές επιδράσεις των πολλών ευεργετικών ενώσεων που περιέχονται στις τροφές πλούσιες σε βιταμίνη C.

4.1.6. Ω-3

Τα ωμέγα 3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFA), αποτελούν διαιτητικά λίπη, τα οποία προσφέρουν μία σειρά από οφέλη στην υγεία και ως εκ τούτου, θεωρούνται ένας από τους σημαντικότερους πόρους για το ανθρώπινο σώμα [81]. Αναλυτικότερα, στην κατηγορία των ω-3 λιπαρών οξέων, κατατάσσονται το α- λινολενικό οξύ (ALA), το εικοσαπεντανοϊκό οξύ (EPA) και το εικοσιδυαεξανοϊκό οξύ (DHA). Το ALA συγκεκριμένα, θεωρείται απαραίτητο λιπαρό οξύ, διότι δεν μπορεί να συντεθεί από τον οργανισμό και πρέπει να λαμβάνεται μέσω της διατροφής ή της χορήγησης συμπληρωμάτων [82], ενώ τα EPA και DHA, που αποτελούν τις δύο κύριες βιοδραστικές μορφές στον άνθρωπο, μπορούν να συντεθούν από το διαιτητικό πρόδρομο ALA. Ωστόσο, αυτή η οδός σύνθεσης απαιτεί αρκετές χημικές αντιδράσεις επιμήκυνσης και αποκορεσμού, με αποτέλεσμα η μετατροπή των δύο ενεργών μορφών στα θηλαστικά να είναι λιγότερο αποτελεσματική από τη διατροφική πρόσληψη. Για αυτό, είναι προτιμότερο να καταναλώνονται τρόφιμα πλούσια σε EPA και DHA [83]. Τα ω-3 λιπαρά οξέα εντοπίζονται κυρίως, στα λιπαρά ψάρια όπως ο σολομός, ο τόνος, το σκουμπρί, οι σαρδέλες, η ρέγκα, σε συμπληρώματα ιχθυελαίου ή άλλα τρόφιμα εμπλουτισμένα με μικρές ποσότητες αυτών [84], ενώ οι διατροφικές συστάσεις για υγιή άτομα, σύμφωνα με την Αμερικανική Καρδιολογική Εταιρεία (AHA), περιλαμβάνουν την κατανάλωση λιπαρών ψαριών τουλάχιστον δύο φορές την εβδομάδα, μαζί με ω-3 φυτικής προέλευσης, όπως ALA από προϊόντα σόγιας, καρύδια, λιναρόσπορο και λάδι canola [85].

Ένα εκτενές σύνολο στοιχείων, έχει αποδείξει πως αυτά τα διατροφικά λιπίδια, ρυθμίζουν πολυάριθμες διαδικασίες του οργανισμού, συμπεριλαμβανομένης της ανάπτυξης του εγκεφάλου, της όρασης, της φλεγμονής, της θρόμβωσης, αλλά και της καρκινογένεσης. Μετά την κατανάλωση, τα ω-3 λιπαρά οξέα ενσωματώνονται στις κυτταρικές μεμβράνες όλων των

ιστών του σώματος. Το γεγονός αυτό, έχει ως αποτέλεσμα κυτταρικές μεμβράνες, όπως είναι του αμφιβληστροειδούς, του εγκεφάλου και του μυοκαρδίου, να είναι ιδιαίτερα εμπλουτισμένες σε αυτά και κατ' επέκταση να τα καθιστούν απαραίτητα για τη σωστή λειτουργία του κυττάρου, ρυθμίζοντας τη λειτουργία των πρωτεϊνών της μεμβράνης, την κυτταρική σηματοδότηση, αλλά και την έκφραση των γονιδίων [84]. Βέβαια, τα διαιτητικά ω-3, ανταγωνίζονται τα ω-6 λιπαρά οξέα για την ενσωμάτωση τους στις κυτταρικές μεμβράνες. Όταν τα ω-6 επικρατήσουν, τότε παράγονται προφλεγμονώδεις μεσολαβητές όπως οι θρομβοξάνες, οι προσταγλανδίνες και τα λευκοτριένια μέσω των οδών κυκλοοξυγενάσης και 5-λιποξυγενάσης, ενώ η παρουσία των ω-3 λιπαρών οξέων προάγει την έκκριση αντιφλεγμονωδών προσταγλανδινών και λιγότερο ισχυρών λευκοτριενίων, με αποτέλεσμα τη δημιουργία ενός περιβάλλοντος με λιγότερους φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Επιπλέον, εκτός από την αντιφλεγμονώδη δράση τους, τα ω-3 φαίνεται να δρουν προστατευτικά και έναντι των καρδιαγγειακών παθήσεων, μέσω της μείωσης των επιπέδων των τριγλυκεριδίων, την εξασθένηση των αθηρωματικών πλακών, την μείωση της συστολικής και διαστολικής πίεσης, την βελτίωση της ενδοθηλιακής λειτουργίας, καθώς και μέσω της αντιθρομβωτικής και αντιφλεγμονώδους επίδρασης, όπως αναφέρθηκε παραπάνω [85].

Η ικανότητα των ω-3, να ρυθμίζουν την παραγωγή φλεγμονωδών μορίων σηματοδότησης (εικοσανοειδή) και κατ' επέκταση την φλεγμονώδη αντίδραση, καθώς και τη συνολική λειτουργία των κυττάρων, αποτέλεσε αφορμή για πολλές μελέτες να συσχετίσουν την κατανάλωση πολυακόρεστων λιπαρών οξέων, με την μείωση του κινδύνου εμφάνισης διάφορων μορφών καρκίνου, αναμεσά στους οποίους είναι και ο καρκίνος του πνεύμονα [82]. Πράγματι, λόγω του αυξανόμενου ενδιαφέροντος, με την πάροδο του χρόνου, πραγματοποιήθηκαν αρκετά πειράματα, αρχικά, *in vitro*, που καταδεικνύουν τις αντικαρκινικές επιδράσεις των ω-3, καταστέλλοντας τον νεοπλασματικό μετασχηματισμό, την αγγειογένεση και την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων, ενώ αργότερα, χρησιμοποιώντας ζωικά μοντέλα, αποδείχθηκε ότι η ανάπτυξη του χημικά επαγόμενου καρκίνου, μπορεί να επιβραδυνθεί ή να ανασταλεί πλήρως με την ενσωμάτωση ω-3 PUFA στη διατροφή, μέσω διάφορων μηχανισμών. Αρχικά, φαίνεται ότι, τα EPA και DHA οδηγούν σε αύξηση της απόπτωσης, ή αλλιώς του προγραμματισμένου κυτταρικού θανάτου, στην κυτταρική σειρά αδενοκαρκινώματος του ανθρώπινου καρκίνου του πνεύμονα (A549), ενώ παράλληλα, τα ίδια συμβάλλουν και στην αυτοφαγία, η οποία προκαλείται ως απόκριση επιβίωσης και αποτελεί έναν σημαντικό μηχανισμό θανάτου καρκινικών κυττάρων. Επιπλέον, τα ω-3 μπορούν να αποκαταστήσουν την λειτουργική απόπτωση, ρυθμίζοντας τον πυρηνικό παράγοντα NF-κΒ, ο

ο οποίος στη συνέχεια θα ρυθμίσει την έκφραση της κυκλοοξυγενάσης 2 (COX-2), μειώνοντας την και προσφέροντας με αυτόν τον τρόπο, αντιφλεγμονώδη δράση [86]. Τέλος, αξίζει να αναφερθεί πως σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας συστηματικής ανασκόπησης δόσης-απόκρισης, η διαιτητική πρόσληψη PUFA μείωσε σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα, ιδιαίτερα σε άνδρες των ΗΠΑ και ταυτόχρονα έδειξε ότι μία αύξηση στην πρόσληψη PUFA κατά 5 g/ημέρα, συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου εμφάνισης κατά 5% [87].

Συμπερασματικά λοιπόν, η πρόσληψη ω-3 λιπαρών οξέων ασκεί προστατευτική επίδραση στην εμφάνιση καρκίνου του πνεύμονα και μπορεί μελλοντικά να αποτελέσει μία ασφαλή επιλογή, όχι μόνο για την προστασία, αλλά και για την θεραπεία της ασθένειας.

4.1.7. Βιταμίνη D (VD)

Η βιταμίνη D γνωστή και ως “η βιταμίνη του ήλιου” αφού, παράγεται στο δέρμα κατά την ηλιακή έκθεση είναι μια λιποδιαλυτή βιταμίνη η οποία, απαιτείται για τη διατήρηση των επιπέδων ασβεστίου στον ορό εντός φυσιολογικών ορίων και κατ'επέκταση την εξασφάλιση της μυοσκελετικής υγείας. Η Ενδοκρινική Εταιρεία, το Εθνικό και Διεθνές Ίδρυμα Οστεοπόρωσης και η Αμερικανική Γηριατρική Εταιρεία ορίζουν την ανεπάρκεια βιταμίνης D ως το επίπεδο 25-υδροξυβιταμίνης (25 OH D) μικρότερο από 30 ng/mL. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D στα παιδιά προκαλεί ραχίτιδα και τα εμποδίζει να φτάσουν στη μέγιστη οστική τους μάζα και σε γενετικά καθορισμένο ύψος. Στους ενήλικες, η ανεπάρκεια βιταμίνης D οδηγεί σε ανώμαλη ανοργανοποίηση της μήτρας του κολλαγόνου στα οστά, που αναφέρεται ως οστεομαλακία. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D οδηγεί επίσης σε μυϊκή αδυναμία και μυϊκό πόνο. Περίπου το 40% έως 60% των ασθενών με γενικευμένες μυαλγίες και πόνο στα οστά έχουν ανεπάρκεια βιταμίνης D. Η ανεπάρκεια βιταμίνης D (επίπεδο < 30 ng/mL) και η ανεπάρκεια (επίπεδο μεταξύ 20 και 30 ng/mL) αφορά πολλές ομάδες ατόμων όπως οι έγκυες, οι Αφροαμερικανοί, οι Ισπανόφωνοι, οι παχύσαρκοι ενήλικες και τα παιδιά. Στις Ηνωμένες Πολιτείες, το 50% των παιδιών ηλικίας 1 έως 5 ετών και το 70% των παιδιών ηλικίας 6 έως 11 ετών έχουν ανεπάρκεια βιταμίνης D αυτό, αποδίδεται στην αύξηση της συχνότητας της παχυσαρκίας, στη μείωση της κατανάλωσης γάλακτος και στη χρήση αντηλιακής προστασίας [88].

Οι ιστοί σε πολλά όργανα εκφράζουν τον υποδοχέα της βιταμίνης D, που ενεργοποιείται από τον ορμονικό ή ενεργό μεταβολίτη της βιταμίνης D, την 1,25-διυδροξυβιταμίνη D (1,25(OH)

2D)), έναν πυρηνικό μεταγραφικό παράγοντα που μπορεί να μεσολαβεί στον μειωμένο κυτταρικό πολλαπλασιασμό και στην αυξημένη κυτταρική διαφοροποίηση [89]. Οι πολυμορφισμοί στον υποδοχέα είναι σε μεγάλο βαθμό υπεύθυνοι για την εμφάνιση του πνευμονικού νεοπλάσματος με πιθανό τρόπο που εξαρτάται από την εθνικότητα, την ηλικία και το φύλο. Οι Cdx-2, Bsm1 Taq1 και Fok1, που αποτελούν πολυμορφισμούς του υποδοχέα της βιταμίνης D, θεωρούνται οι αλλοιώσεις με τις υψηλότερες συσχετίσεις με την ανάπτυξη καρκίνου του πνεύμονα.

Η βιταμίνη D επιπλέον αποτελεί ρυθμιστή του ανοσοποιητικού συστήματος επιδρώντας διαφορετικά στα μακροφάγα, στα μονοκύτταρα, τα δενδριτικά κύτταρα, τα T-κύτταρα και τα B-κύτταρα. Τα μονοκύτταρα εμπλέκονται στην άμυνα των λοιμώξεων, καθώς παράγουν φλεγμονώδεις κυτοκίνες. Τα δενδριτικά κύτταρα λειτουργούν ως αντιγόνα και αλληλεπιδρούν στενά με τα T-κύτταρα, ενεργοποιώντας τις προσαρμοστικές ανοσολογικές αποκρίσεις. Η VD έχει επίσης επίδραση στα T-κύτταρα καταστέλλοντας τον πολλαπλασιασμό και τη διαφοροποίησή τους, αλλά και μειώνοντας την έκκριση φλεγμονωδών κυτοκινών. Στην περίπτωση των B-κυττάρων, η VD αναστέλλει τη διαφοροποίηση σε κύτταρα μνήμης και πλασματοκύτταρα, μειώνοντας τη συνολική λειτουργία τους. Αυτό, έχει ως αποτέλεσμα, στη μειωμένη πνευμονική φλεγμονή και στη ρύθμιση των ανοσολογικών αποκρίσεων στους πνεύμονες [101].

Τα υψηλά επίπεδα της βιταμίνης D έχουν συσχετιστεί με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Σύμφωνα με την βιβλιογραφική ανασκόπηση με μετα- ανάλυση που πραγματοποίησαν οι Zhang L et al. το 2015 με δείγμα 288.778 άτομα τα υψηλά επίπεδα βιταμίνης D στον ορό συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα, αλλά η υψηλή πρόσληψη βιταμίνης D δεν συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο. Ακόμη, αναφορικά με την χορήγηση, τη δοσολογία συμπληρωμάτων βιταμίνης D φαίνεται ότι δεν υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν την προληπτική δράση τους στην καρκινογένεση των πνευμόνων [90]. Αντίστοιχα, αξίζει να αναφερθεί ότι, στην μελέτη περιπτώσεων ελέγχου των Zhan et al. διερευνήθηκε η συσχέτιση μεταξύ της διατροφικής βιταμίνης D και του κινδύνου μη μικροκυτταρικού καρκίνου του πνεύμονα (NSCLC) και σύμφωνα με τα αποτελέσματα της μελέτης η διατροφική πρόσληψη βιταμίνης D συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου σε σχέση με το MMKP [91]. Επιπλέον, οι Liu et al. έδειξαν σε μια μετα-ανάλυση ότι η ανεπάρκεια VD συσχετίστηκε σημαντικά με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα δηλαδή, όσο χαμηλότερα είναι τα επίπεδα VD, τόσο υψηλότερος ο κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα.

Επομένως, η διατήρηση επαρκών επιπέδων VD είναι ζωτικής σημασίας για τη βέλτιστη υγεία και τη μείωση του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου [92].

4.1.8 Σελήνιο

Το σελήνιο, ανήκει στην κατηγορία των ιχνοστοιχείων, και βρίσκεται σε μικρές ποσότητες στον ανθρώπινο οργανισμό. Ανακαλύφθηκε και απομονώθηκε για πρώτη φορά το 1817, από τον Σουηδό χημικό Jacob Berzelius Jöns και πήρε το όνομά του από την Σελήνη, την θεά του φεγγαριού. Σήμερα, το σελήνιο θεωρείται ένα μεταλλοειδές και συγκεκριμένα, ένα ημιμέταλλο, το οποίο έχει ενδιαμέσες ιδιότητες μεταξύ ενός μετάλλου και ενός αμέταλλου και ανήκει στην ίδια οικογένεια με το οξυγόνο και το θείο. Είναι σταθερό, δεν καίγεται σε συνηθισμένες θερμοκρασίες, ενώ όταν πραγματοποιείται η καύση του, παράγεται μία μπλε φλόγα μαζί με διοξείδιο του σεληνίου, το οποίο εκπέμπει μία χαρακτηριστική δυσάρεστη οσμή [93]. Το σελήνιο εντοπίζεται με διάφορες χημικές μορφές, οι οποίες ταξινομούνται σε δύο μεγάλες κατηγορίες. Στην πρώτη κατηγορία, κατατάσσονται οι οργανικές μορφές του σεληνίου, που είναι η σεληνομεθειονίνη (Semet) και η σεληνοκυστεΐνη (Secys), ενώ στην δεύτερη κατηγορία ανήκουν οι ανόργανες μορφές, όπως είναι ο σεληνίτης (SeO_3^{2-}), το σεληνίδιο (Se^{2-}), το σεληνικό (SeO_4^{2-}) και το στοιχείο του σεληνίου (Se) [94]. Αν και οι περισσότεροι ζωικοί και φυτικοί ιστοί περιέχουν ίχνη, το σελήνιο απαντάται επιπλέον σε πηγές, όπως είναι το έδαφος, μέσω της διάβρωσης των πετρωμάτων, το νερό, μέσω των ατμοσφαιρικών αποθέσεων ή αποσταγμάτων του εδάφους, ο αέρας, μέσω καύσης ορυκτών ή αποτέφρωσης των απορριμμάτων, και φυσικά τα τρόφιμα, όπως οι ξηροί καρποί Βραζιλίας [93], τα δημητριακά, τα λαχανικά (πχ. σκόρδο, κρεμμύδι, σπαράγγια), τα ψάρια (πχ. τόνος), το κρέας, τα πουλερικά και λιγότερο τα γαλακτοκομικά [95]. Τα αυξημένα επίπεδα σεληνίου στον οργανισμό, έχουν συνδεθεί με τοξικότητα και δυσμενείς επιπτώσεις στο ενδοκρινικό σύστημα, ενώ η ανεπάρκεια σεληνίου είναι πιο σπάνια και φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο σοβαρής μυοκαρδιοπάθειας που ονομάζεται «νόσος Keshan». Για το λόγο αυτό, η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη σεληνίου, σύμφωνα με το Ινστιτούτο Ιατρικής των ΗΠΑ κυμαίνεται στα 55 μg /ημέρα για ενήλικες άνδρες και γυναίκες, με το ποσοστό αυτό όμως, να αλλάζει μεταξύ των διάφορων επιστημονικών φορέων και συνεπώς να απαιτείται περισσότερη έρευνα [96].

Σε αντίθεση με τα υπόλοιπα ημιμέταλλα, το σελήνιο ενσωματώνεται στις πρωτεΐνες του οργανισμού, ως συστατικό μέρος του 21ου αμινοξέος της σεληνοκυστεΐνης, σχηματίζοντας έτσι, τις σεληνοπρωτεΐνες. Μέχρι σήμερα, έχουν εντοπιστεί 25 διαφορετικές σεληνοπρωτεΐνες

στον άνθρωπο, από τις οποίες λίγες έχουν χαρακτηριστεί ως λειτουργικές, αλλά διαδραματίζουν καίριο ρόλο σε πολλές βιολογικές λειτουργίες του οργανισμού. Πιο συγκεκριμένα, χαρακτηριστικά παραδείγματα αυτής της κατηγορίας πρωτεϊνών αποτελούν, η υπεροξειδάση της γλουταθειόνης (GPx), οι δεϊοδινάσες (DIOs), η αναγωγή της θειορεδοξίνης (TrxRs), καθώς και πολλές άλλες, των οποίων ο μηχανισμός δράσης δεν είναι ακόμη πλήρως κατανοητός [97]. Οι GPx, είναι μία οικογένεια αντιοξειδωτικών ενζύμων, με κύρια λειτουργία την εξουδετέρωση του υδρογόνου και των οργανικών υδροϋπεροξειδίων στα ενδοκυτταρικά και εξωκυτταρικά διαμερίσματα. Οι DIOs, εμφανίζονται με τρεις διαφορετικές μορφές (5'DI, 5'DII, 5'DIII) και εμπλέκονται στον μεταβολισμό των θυρεοειδικών ορμονών. Ενώ, οι TrxRs, απαντώνται επίσης σε τρεις διαφορετικές μορφές (TR1, TR2, TR3) και συμμετέχουν στην αντιοξειδωτική άμυνα, στον έλεγχο του ενδοκυττάριου οξειδοαναγωγικού δυναμικού, καθώς και στην σύνθεση DNA ως κυτταρικός αυξητικός παράγοντας. Τέλος αξίζει να σημειωθεί ότι, το σελήνιο συμβάλλει ακόμη στη λειτουργία των μυών, βελτιώνοντας την αντοχή και την ανάκαμψη, καθυστερεί την διαδικασία της γήρανσης, ενώ παράλληλα έχει αποδειχθεί από μελέτες πως τα επίπεδά του στο αίμα, έχουν σχετιστεί με τον κίνδυνο εμφάνισης ασθενειών, όπως είναι ο διαβήτης, τα καρδιαγγειακά, αλλά και πολλές μορφές καρκίνου [93].

Αναφορικά για τον καρκίνο του πνεύμονα, έχουν διεξαχθεί αρκετές μελέτες οι οποίες φαίνεται να επιβεβαιώνουν την προστατευτική δράση που κατέχει το σελήνιο. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με τα αποτελέσματα μίας μελέτης μετα-ανάλυσης, η οποία διεξήχθη το 2004 σε 16 μελέτες παρατήρησης, αποδείχθηκε ότι το σελήνιο άσκησε προστατευτική επίδραση ενάντια του καρκίνου του πνεύμονα σε ομάδες πληθυσμού, όπου η μέση διαιτητική πρόσληψη ήταν χαμηλή [98]. Ενώ παράλληλα μία ολλανδική προοπτική μελέτη κοορτής, έδειξε ότι υπήρχε μία στατιστικά σημαντική αντίστροφη σχέση, μεταξύ των επιπέδων σεληνίου στα νύχια των ποδιών (δείκτης μακροχρόνιας κατάστασης σεληνίου) και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα [99]. Βέβαια, αξίζει να τονιστεί το γεγονός ότι, στην πλειονότητα των μελετών, το σελήνιο είναι αποτελεσματικό σε άτομα με χαμηλότερη συγκέντρωση στο αίμα [100] και εν συντομία, έχει διττό ρόλο στον οργανισμό, αφού λειτουργεί είτε ως αντιοξειδωτικό μέσω των σεληνοπρωτεϊνών, είτε ως προοξειδωτικό σε υπερθρεπτικά επίπεδα [95].

Συμπερασματικά, το σελήνιο είναι ένα απαραίτητο στοιχείο για την ρύθμιση βασικών λειτουργιών του σώματος, έχει αντιοξειδωτική και αντικαρκινική δράση και προστατεύει τον οργανισμό από το οξειδωτικό στρες. Συνεπώς, μπορεί να συμβάλλει αποτελεσματικά στην

πρόληψη του καρκίνου του πνεύμονα, όμως είναι πιο αποτελεσματικό κυρίως σε άτομα με χαμηλότερη κατάσταση σεληνίου στο αίμα.

Σκοπός

Σκοπός της παρούσας πτυχιακής εργασίας ήταν να διερευνήσει εάν η Μεσογειακή διατροφή και πιο συγκεκριμένα, ορισμένα συστατικά τροφίμων που την χαρακτηρίζουν όπως τα καροτενοειδή, το λυκοπένιο, τα φλαβονοειδή, η βιταμίνη E, η βιταμίνη C, τα Ω3, η βιταμίνη D και το σελήνιο, σχετίζονται με τη μείωση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα σε καπνιστές και μη καπνιστές.

Μεθοδολογία

Η παρούσα πτυχιακή εργασία αποτελεί μία βιβλιογραφική ανασκόπηση, που εστιάζει στη σχέση μεταξύ της μεσογειακής διατροφής και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Για την αναζήτηση και την εύρεση των πηγών, αξιοποιήθηκαν οι βάσεις δεδομένων, PubMed, Google Scholar, Scopus, χρησιμοποιώντας τις κατάλληλες λέξεις κλειδιά, καθώς και συγκεκριμένες βιβλιογραφικές πηγές. Κατόπιν, ορίστηκαν τα κριτήρια ένταξης και αποκλεισμού, με τα οποία έγινε η διαλογή των τελικών μελετών που συμπεριλήφθηκαν στη πτυχιακή.

Οι λέξεις κλειδιά που επιλέχθηκαν για την εύρεση των μελετών είναι, καρκίνος του πνεύμονα (lung cancer), μεσογειακή διατροφή (mediterranean diet), πρόληψη (prevention), επίδραση (influence), κίνδυνος (risk) και το χρονικό διάστημα δημοσίευσης τους ορίστηκε από το 1989 έως το 2024.

Τα κριτήρια ένταξης που επιλέχθηκαν για την συμπερίληψη μελετών στη συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση είναι τα εξής. Αρχικά, σύμφωνα με την ερευνητική μας ερώτηση, κάθε μελέτη πρέπει να περιλαμβάνει στον τίτλο της, τουλάχιστον μία από τις λέξεις κλειδιά ή συνδυασμό αυτών (καρκίνος του πνεύμονα (lung cancer), μεσογειακή διατροφή (mediterranean diet), πρόληψη (prevention), επίδραση (influence)). Επίσης, όλες οι μελέτες πρέπει να είναι δημοσιευμένες σε επιστημονικές βάσεις δεδομένων (PubMed, Google Scholar, Scopus κτλ.) ενώ ο τύπος των μελετών που επιλέχθηκαν, δεν είναι συγκεκριμένος. Επιπλέον, το χρονικό διάστημα στο οποίο έχουν δημοσιευτεί κυμαίνεται από το 1989 έως το 2024. Τέλος, ο πληθυσμός στόχος της κάθε μελέτης, αφορά ενήλικες, υγιείς μη καπνιστές, αλλά και χρόνιους καπνιστές.

Αντίθετα, οι μελέτες, οι οποίες δεν συμπεριλαμβάνουν στον τίτλο τους κάποια από τις λέξεις κλειδιά (καρκίνος του πνεύμονα (lung cancer), μεσογειακή διατροφή (mediterranean diet),

πρόληψη (prevention), επίδραση (influence), κίνδυνος (risk), δεν είναι δημοσιευμένες σε κάποια επιστημονική βάση δεδομένων (PubMed, Google Scholar, Scopus κτλ.), βρίσκονται εκτός του χρονικού διαστήματος που έχει οριστεί (1989-2024) ή δεν αφορούν τον καθορισμένο πληθυσμό στόχο, αποκλείονται από την συγκεκριμένη βιβλιογραφική ανασκόπηση.

Λέξεις κλειδιά: καρκίνος του πνεύμονα (lung cancer), μεσογειακή διατροφή (mediterranean diet), πρόληψη (prevention), επίδραση (influence).

Αποτελέσματα

Η αναζήτηση πραγματοποιήθηκε το χρονικό διάστημα Μάρτιος - Ιούλιος του 2024. Οι μελέτες που επιλέχθηκαν και καλύπτουν τα κριτήρια επιλογής είναι 22 και πιο συγκεκριμένα είναι 2 μελέτες που αφορούν τα καροτενοειδή, 2 μελέτες που αναφέρονται στο λυκοπένιο, 4 μελέτες που παρουσιάζουν την δράση των φλαβονοειδών, 2 μελέτες αναφορικές για τα Ω3, 3 μελέτες για το σελήνιο και από 3 μελέτες για την βιταμίνη E,C,D αντίστοιχα.

Ο παρακάτω πίνακας (Πίνακας 1), παρουσιάζει τις μελέτες που συμπεριλάβαμε στην βιβλιογραφική μας ανασκόπηση, καθώς και ορισμένα από τα χαρακτηριστικά τους όπως το είδος, την χώρα διεξαγωγής, το χρονικό διάστημα, το διατροφικό συστατικό και τα αποτελέσματα που προέκυψαν.

Πίνακας 1: Συγκεντρωτική παρουσίαση των μελετών που συμπεριλαμβάνονται στην ανασκόπηση

Παραπομπή	Χώρα διεξαγωγής	Είδος μελέτης	Χρονικό διάστημα διεξαγωγής	Συστατικό	Συμμετέχοντες	Αποτέλεσμα
Männistö et al., 2004 [54]	Βόρεια Αμερική, Ευρώπη	Συγκεντρωτική ανάλυση επτά μελετών κοόρτης	1980-1996	Καροτενοειδή	399.765 συμμετέχοντες	Η πρόσληψη β-καροτίνης δεν συσχετίστηκε με κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα (συγκεντρωμένο πολυμεταβλητό RR = 0,98, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,87-1,11, υψηλότερο έναντι χαμηλότερο πεμπτημόριο). Οι RR για το α-καροτένιο, τη λουτεΐνη/ζεαξανθίνη ήταν επίσης κοντά στην ενότητα. Η πρόσληψη β-κρυπτοξανθίνης συσχετίστηκε αντιστρόφως με τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα (RR = 0,76, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,67-0,86, υψηλότερο έναντι χαμηλότερο πεμπτημόριο). Οι συσχετισμοί ήταν γενικά παρόμοιοι μεταξύ των μη καπνιστών, παρελθόντος ή σημερινού καπνιστή και ανά ιστολογικό τύπο.
Abar et al., 2016 [57]	Ηνωμένες Πολιτείες, Ευρώπη, Ασία, Αυστραλία	Συστηματική ή ανασκόπηση με μετα-ανάλυση	Ιανουάρι ο του 2006 έως τον Δεκέμβρι ο του 2014	Καροτενοειδή	458.434 συμμετέχοντες	Οι συγκεντρώσεις α -καροτίνης, β -καροτίνης, ολικών καροτενοειδών και ρετινόλης στο αίμα συσχετίστηκαν σημαντικά αντιστρόφως με τον κίνδυνο ή τη θνησιμότητα από καρκίνο του πνεύμονα. Ο συνοπτικός σχετικός κίνδυνος ήταν 0,66 (95% διάστημα εμπιστοσύνης [CI]: 0,55–0,80) ανά 5 μg /100 mL α -καροτίνης (μελέτες [n] = 5), 0,84 (95% CI: 0,76–0,94) ανά 20 μ g/100 mL β -καροτίνης (n = 9), 0,66 (95% CI: 0,54–0,81) ανά 100 μ g/100 mL ολικών καροτενοειδών (n = 4) και 0,81 (95% CI: 0,73 –0,90) ανά 70 μ g/100 mL ρετινόλης (n = 8).
Afriyie-Gyawu et al. , 2022 [64]	Ηνωμένες Πολιτείες	Αναδρομική μελέτη κοόρτης	1988-2006	Λυκοπένιο	14.358 ενήλικες συμμετέχοντες	Η μη προσαρμοσμένη αναλογία κινδύνου (HR) των θανάτων που σχετίζονται με χαμηλά επίπεδα λυκοπενίου στον ορό (25 τοις εκατό αποκοπή) ήταν 1,67 (95 τοις εκατό CI=1,24-2,23) και 1,00, αντίστοιχα (αναφορά). Μετά τον έλεγχο πολλαπλών παραγόντων κινδύνου όπως η ηλικία και το φύλο, το HR για θανάτους από καρκίνο του πνεύμονα ήταν 1,45 (95% CI=1,08-1,96) για χαμηλά επίπεδα ορού (25 τοις εκατό αποκοπή) με τιμή αναφοράς 1,00. Για χαμηλά έναντι υψηλών επιπέδων λυκοπενίου ορού, το προσαρμοσμένο HR για θάνατο από καρκίνο του πνεύμονα χρησιμοποιώντας κατηγοριοποίηση 3 επιπέδων (και προσαρμοσμένο για φρούτα και λαχανικά) ήταν 1,67 (95 τοις εκατό

						CI=1,03-2,71). Επιπλέον, το προσαρμοσμένο HR για θάνατο από καρκίνο του πνεύμονα με χρήση κατηγοριοποίησης 3 επιπέδων (και μη προσαρμοσμένο για φρούτα και λαχανικά) ήταν 1,68 (95 τοις εκατό CI=1,04-2,72) για χαμηλά επίπεδα λυκοπενίου στον ορό έναντι υψηλών επιπέδων λυκοπενίου ορού.
Mannisto et al., 2004 [54]	Βόρεια Αμερική, Ευρώπη	Συγκεντρωτική ανάλυση επτά μελετών κοόρτη	1980-1996	Λυκοπένιο	399.765 συμμετέχοντες	Το συγκεντρωμένο RR για το υψηλότερο σε σύγκριση με το χαμηλότερο πεμπτημόριο πρόσληψης κυμάνθηκε 0,77 για το λυκοπένιο. Οι συσχετίσεις ήταν παρόμοιες μετά την προσαρμογή για την εκπαίδευση, τον δείκτη μάζας σώματος, την κατανάλωση αλκοόλ και την πρόσληψη ενέργειας (τα δεδομένα δεν εμφανίζονται) αλλά μειώθηκαν μετά από πρόσθετη προσαρμογή για την κατάσταση καπνίσματος τη διάρκεια και την ποσότητα καπνίσματος ως συνεχείς μεταβλητές. Σε περαιτέρω αναλύσεις, η πρόσληψη λυκοπενίου επίσης δεν συσχετίστηκε με τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα
Le Marchand et al., 2000 [68]	Χαβάη	Πληθυσμιακή μελέτη περίπτωσης	1983-1993	Φλαβονοειδή	1.164 συμμετέχοντες	Μετά την προσαρμογή για το κάπνισμα και την πρόσληψη κορεσμένων λιπαρών και β-καροτίνης, βρέθηκαν στατιστικά σημαντικές αντίστροφες συσχετίσεις μεταξύ του κινδύνου καρκίνου του πνεύμονα και των κύριων πηγών τροφής των φλαβονοειδών κερσετίνη (κρεμμύδια και μήλα) και ναρινγίνης (λευκό γκρέιπφρουτ). Ο καρκίνος του πνεύμονα OR για το υψηλότερο σε σύγκριση με το χαμηλότερο τεταρτημόριο πρόσληψης ήταν 0,5 (95% CI = 0,3-0,9) για τα κρεμμύδια (P για τάση = 0,001) και 0,6 (95% CI = 0,4-1,0) για τα μήλα (P για τάση = .03)
Tang et al., 2009 [69]	Ολλανδία, Φινλανδία, ΗΠΑ, Ουρουγουάη	Μετα-ανάλυση (8 προοπτικές μελέτες και 4 case control studies)	Ιανουάριος 1998-Δεκέμβριος 2008	Φλαβονοειδή	243.054 συμμετέχοντες	Τα συνδυασμένα αποτελέσματα έδειξαν μια στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της υψηλότερης πρόσληψης φλαβονοειδών και του μειωμένου κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα (RR = 0,76, 95% CI = 0,63-0,92). Επιπλέον, μια αύξηση στην πρόσληψη φλαβονοειδών κατά 20 mg/ημέρα συσχετίστηκε με 10% μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα (RR = 0,90, 95% CI = 0,83-0,97)
Knekt et al., 1997 [70]	Φινλανδία	Μελέτη κοορτής	1981-1993	Φλαβονοειδή	9.959 συμμετέχοντες	Ο προσαρμοσμένος ως προς το φύλο και η ηλικία σχετικός κίνδυνος όλων των σημείων καρκίνου σε συνδυασμό μεταξύ του υψηλότερου και του χαμηλότερου τεταρτημορίου πρόσληψης φλαβονοειδών ήταν 0,80 (διάστημα εμπιστοσύνης 95% 0,67-0,96). Αυτή η συσχέτιση ήταν κυρίως αποτέλεσμα καρκίνου του πνεύμονα, ο οποίος παρουσίαζε

						αντίστοιχο σχετικό κίνδυνο 0,54 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,34–0,87). Η συσχέτιση ήταν ισχυρότερη σε άτομα ηλικίας κάτω των 50 ετών και σε μη καπνιστές με σχετικούς κινδύνους 0,33 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,15–0,77) και 0,13 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,03–0,58), αντίστοιχα.
Dorant et al., 1994 [71]	Ολλανδία	Προοπτική μελέτη κοορτής	3,3 χρόνια	Φλαβονοει δή	120.852 συμμετέχοντες	Σε στρωματοποιημένη ανάλυση, χαμηλότερος κίνδυνος για καρκίνο του πνεύμονα παρατηρήθηκε στην υψηλότερη κατηγορία πρόσληψης κρεμμυδιού [αναλογία ποσοστού (RR) = 0,65; 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,45–0,95] σε σύγκριση με τη χαμηλότερη κατηγορία κατανάλωσης. Μετά τη συμπερίληψη άλλων, διαιτητικών και μη, καθοριστικών παραγόντων του καρκινώματος του πνεύμονα στα πολυμεταβλητά μοντέλα και τη χρήση ετών συσκευασίας για παλαιό και τρέχον κάπνισμα, αντί να χρησιμοποιηθεί η κατάσταση καπνίσματος που κατηγοριοποιήθηκε ως τότε, πρώην και τρέχον κάπνισμα, η αναλογία ποσοστού στην υψηλότερη κατηγορία πρόσληψης αυξήθηκε στο 0,80 και δεν διέφερε πλέον σημαντικά από τη μονάδα (διάστημα εμπιστοσύνης 95%, 0,52–1,24). Παρατηρήθηκε υψηλότερος κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα για τα άτομα που χρησιμοποιούσαν αποκλειστικά συμπληρώματα σκόρδου (RR = 1,78, 95% διάστημα εμπιστοσύνης, 1,08–2,92), σε σύγκριση με εκείνα που δεν έπαιρναν συμπληρώματα διατροφής. Παρατηρήθηκε χαμηλότερος κίνδυνος καρκινώματος του πνεύμονα για όσους χρησιμοποιούν συμπληρώματα σκόρδου μαζί με οποιοδήποτε άλλο συμπλήρωμα (RR = 0,93, 95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,46–1,86) σε σύγκριση με εκείνους που χρησιμοποιούν οποιοδήποτε άλλο συμπλήρωμα.
Cao, Li & Jiang, 2019 [87]	ΗΠΑ	Συστηματικ ή ανασκόπησ η με μετα- ανάλυση δόσης- απόκρισης	2019	ω-3	1.785.000 συμμετέχοντες	Η μελέτη έδειξε ότι τα διαιτητικά PUFA μείωσαν σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα για τους άνδρες (RR 0,99, 95%CI 0,98 έως 1,00) και τον πληθυσμό των ΗΠΑ (RR 0,99, 95%CI 0,98 έως 1,00). Η ανάλυση δόσης-απόκρισης έδειξε ότι μια αύξηση κατά 5 g/ημέρα διατροφικών PUFA συσχετίστηκε με 5% χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα (RR 0,95, 95%CI 0,91 έως 0,99). Επιπλέον, η συμπλήρωση PUFA βελτιώνει σημαντικά τη συνολική επιβίωση σε ασθενείς με καρκίνο του πνεύμονα (RR 1,98, 95%CI 1,09 έως 3,59).
Yao et al., 2014 [86]	Σαγκάη, Κίνα	in vitro	72 ώρες	ω-3		Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι το DHA και το EPA κατέστειλαν σημαντικά τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων A549 και προκάλεσαν

						απόπτωση των κυττάρων A549 με τρόπο που εξαρτάται από τη δόση και τον χρόνο. Το αποπτωτικό φαινόμενο επιβεβαιώθηκε επίσης με μικροσκοπία φθορισμού και ηλεκτρονική μικροσκοπία μετάδοσης. Επιπλέον, σε σύγκριση με τον έλεγχο, ο σχηματισμός αυτοφαγοσωμάτων ενισχύθηκε σαφώς σε κύτταρα που υποβλήθηκαν σε αγωγή με DHA ή EPA.
Zhuo, Smith & Steinmaus, 2004 [98]	ΗΠΑ, Ολλανδία, Κίνα, Φιλανδία, Ιαπωνία, Χαβάη	Μετα-ανάλυση (16 μελέτες παρατήρησης)	2004	Σελήνιο	Δεν αναφέρει	Ο συνοπτικός σχετικός κίνδυνος (RR) για άτομα με υψηλότερη έκθεση σε σελήνιο ήταν 0,74 [95% διάστημα εμπιστοσύνης (CI) 0,57–0,97]. Σε αναλύσεις υποομάδας με βάση το μέσο επίπεδο σεληνίου στον πληθυσμό της μελέτης, το συνοπτικό RR για περιοχές όπου τα επίπεδα σεληνίου ήταν χαμηλά ήταν 0,72 (95% CI 0,45–1,16), ενώ το RR για περιοχές όπου τα επίπεδα σεληνίου ήταν υψηλότερα ήταν 0,86 (95% CI 0,61–1,22). Δεν παρατηρήθηκαν σαφείς προστατευτικές επιδράσεις όταν τα άτομα με υψηλή έκθεση συγκρίθηκαν με αυτά των μεσαίων κατηγοριών έκθεσης. Η συνοπτική RR ήταν χαμηλότερη σε μελέτες που αξιολογούσαν την έκθεση σε σελήνιο με χρήση νυχιών των ποδιών (RR 0,46, 95% CI 0,24–0,87) από ό,τι σε μελέτες που χρησιμοποιούν σελήνιο ορού (RR 0,80, 95% CI 0,58–1,10) ή σε μελέτες που αξιολογούν τη διατροφική πρόσληψη (RR 1,00. % CI 0,77–1,30).
van den Brandt et al., 1993 [99]	Ολλανδία	Μελέτη κοορτής	3,3 χρόνια	Σελήνιο	120.852 συμμετέχοντες	Η αναλογία ποσοστού καρκίνου του πνεύμονα για τα άτομα στο υψηλότερο σε σύγκριση με το χαμηλότερο πεμπτημόριο σεληνίου των νυχιών των ποδιών, μετά από έλεγχο για την ηλικία, το φύλο, το κάπνισμα και την εκπαίδευση, ήταν 0,50 (95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,30–0,81), με σημαντική αντίστροφη τάση κατά μήκος πεμπτημορίων ($P = 0,006$). Η προστατευτική δράση του σεληνίου συγκεντρώθηκε σε άτομα με σχετικά χαμηλή διατροφική πρόσληψη β-καροτίνης ή βιταμίνης C. Η αναλογία ποσοστού στο υψηλότερο σε σύγκριση με το χαμηλότερο πεμπτημόριο σεληνίου ήταν 0,45 στην ομάδα με χαμηλή β-καροτίνη (95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,22–0,92, τάση $P = 0,028$) και 0,36 στην ομάδα χαμηλής βιταμίνης C (95% διάστημα εμπιστοσύνης, 0,17–0,75, τάση $P < 0,001$).
Fritz et al., 2011 [100]	ΗΠΑ	Συστηματική ή ανασκόπηση	2009	Σελήνιο	1.740.568 συμμετέχοντες	Με βάση τα διαθέσιμα στοιχεία, φαίνεται ότι υπάρχει διαφορετική χημειοπροληπτική δράση που εξαρτάται από την αρχική κατάσταση του σεληνίου, έτσι ώστε η λήψη συμπληρωμάτων σεληνίου μπορεί να

		η με μετα- ανάλυση				μειώσει τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα σε πληθυσμούς με χαμηλότερη αρχική κατάσταση σεληνίου (ορός<106 ng/mL), αλλά να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης πνεύμονα καρκίνους σε άτομα με υψηλότερο σεληνίο ($\geq 121,6$ ng/mL). Η συγκέντρωση δεδομένων από δύο δοκιμές δεν απέδωσε καμία επίπτωση στις πιθανότητες καρκίνου του πνεύμονα, OR 0,93 (95% διάστημα εμπιστοσύνης 0,61–1,43). άλλοι καρκίνοι που ήταν τα κύρια καταληκτικά σημεία αυτών των δοκιμών, OR 1,51 (95%CI 0,70–3,24). και θάνατος από κάθε αιτία, OR 0,93 (95%CI 0,79–1,10).
Chen et al.,2015 [73]	Ηνωμένες Πολιτείες, Ολλανδία, Κίνα, Ουρουγουάη	Μετα- ανάλυση με 10 προοπτικές μελέτες και 1 μελέτη περιπτώσεω ν ελέγχου	2014- 1015	Βιταμίνη E	4434 συμμετέχοντες	Δύο από τις μελέτες που συμπεριλήφθηκαν στην ανάλυσή ανέφεραν αντίστροφη συσχέτιση της πρόσληψης βιταμίνης E με τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα, ενώ δεν αναφέρθηκε σημαντική συσχέτιση σε 9 μελέτες. Τα συγκεντρωτικά αποτελέσματα έδειξαν ότι το υψηλότερο επίπεδο πρόσληψης βιταμίνης E σε σύγκριση με το χαμηλότερο επίπεδο συσχετίστηκε σημαντικά με τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα RR=0,858, 95% CI=0,742-0,991, I ² =47,3%.
Zhu et al. , 2017 [74]	Ηνωμένες Πολιτείες, Ευρώπη, Ασία	Μετά- ανάλυση δόσης- απόκρισης	1955- 2015	Βιταμίνη E	435,532 συμμετέχοντες	Το συγκεντρωμένο RR του καρκίνου του πνεύμονα για τις υψηλότερες έναντι των χαμηλότερων κατηγοριών διατροφικής πρόσληψης βιταμίνης E ήταν 0,84 (95% CI=0,76-0,93). Με κάθε 2 mg/ημέρα αύξηση στη διατροφική πρόσληψη βιταμίνης E, ο κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα μειώθηκε στατιστικά κατά 5% (RR=0,95, 95% CI =0,91-0,99, γραμμικότητα=0,0237).

Huang et al., 2020 [75]	Φινλανδία	Προοπτική μελέτη	1985- 2015	Βιταμίνη E	22.781 συμμετέχοντες	Μετά από προσαρμογή για την ηλικία, τον δείκτη μάζας σώματος, την ένταση και τη διάρκεια του καπνίσματος, την ολική χοληστερόλη ορού και την ομάδα παρέμβασης δοκιμής, βρέθηκε χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα σε άνδρες με υψηλή αρχική τιμή άλφα-τοκοφερόλης (πέμπτο πεμπτημόριο [Q5] έναντι Q1, αναλογία κινδύνου [HR] = 0,76, διάστημα εμπιστοσύνης 95% [CI] = 0,66 έως 0,87, <i>τάση</i> $P < ,001$). Παρόμοια μείωση του κινδύνου παρατηρήθηκε για την άλφα-τοκοφερόλη ορού στα 3 χρόνια (Q5 έναντι Q1, HR = 0,78, 95% CI = 0,67 έως 0,91, <i>τάση</i> $P = 0,004$). Η συσχέτιση αντίστροφου κινδύνου φάνηκε ισχυρότερη για τους νεότερους άντρες και εκείνους που κάπνιζαν λιγότερα χρόνια, αλλά ήταν παρόμοια σε όλες τις ομάδες παρέμβασης στη δοκιμή.
Yong et.al, 1997 [78]	Ηνωμένες Πολιτείες	Επιδημιολο- γική μελέτη κοορτής	1971- 1992	Βιταμίνη C	10.068 συμμετέχοντες	Υπήρξε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της πρόσληψης βιταμίνης C και του κινδύνου ανάπτυξης καρκίνου του πνεύμονα. Σχετικοί κίνδυνοι 0,85 (95 τοις εκατό CI 0,60-1,19), 0,67 (95 τοις εκατό CI 0,47-0,96) και 0,66 (95τοις εκατό CI 0,45-0,96) για εκείνους στα τεταρτημόρια 2-4, αντίστοιχα, σε σύγκριση με εκείνους στο χαμηλότερο τεταρτημόριο.
Luo et al., 2014 [80]	Ηνωμένες Πολιτείες, Ολλανδία, Κίνα, Καναδάς Ουρουγουάη	Μετά- ανάλυση δόσης - απόκρισης	1988- 2013	Βιταμίνη C	8938 συμμετέχοντες	Τα συγκεντρωτικά μας αποτελέσματα πρότειναν ότι το υψηλότερο επίπεδο πρόσληψης βιταμίνης C σε σύγκριση με το χαμηλότερο επίπεδο συσχετίστηκε σημαντικά με τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα [περίληψη RR = 0,829, 95%CI = 0,734–0,937, I ² = 57,8%]

Tran et. al., 2023 [77]	Ηνωμένες Πολιτείες, Ευρώπη, Ασία	Μετά- ανάλυση 20 μελετών κοορτής	1992- 2018	Βιταμίνη C	808.587 συμμετέχοντες	Στη μετα-ανάλυση της υποομάδας με βάση την πηγή της βιταμίνης C, η διατροφική πρόσληψη βιταμίνης C συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα (RR, 0,82, 95% CI, 0,73–0,92, $I^2 = 42,5\%$, $n=14$), ενώ δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της συμπληρωματικής πρόσληψης βιταμίνης C και του κινδύνου καρκίνου του πνεύμονα (RR, 1,01, 95% CI, 0,84–1,22, $I^2 = 25,7\%$, $n=4$). Στη μετα-ανάλυση της υποομάδας δύο μελετών κοόρτης, ο συνδυασμός διατροφικής και συμπληρωματικής πρόσληψης βιταμίνης C συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα (RR, 1,37, 95% CI, 1,06–1,76, $I^2 = 0\%$).
Zhang L et al., 2015 [90]	Φινλανδία, Ηνωμένες Πολιτείες, Δανία, Γερμανία, Ηνωμένο Βασίλειο, Αυστραλία	Βιβλιογραφική ανασκόπηση με μετά- ανάλυση	2006- 2014	Βιταμίνη D	288.778 συμμετέχοντες	Μειωμένος κίνδυνος για καρκίνο του πνεύμονα σε άτομα με υψηλά επίπεδα πρόσληψης βιταμίνης D. Η μετα-ανάλυση 12 συνολικά μελετών έδειξε ότι η υψηλή κατάσταση της βιταμίνης D συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα. Η ανάλυση υποομάδας έδειξε ότι τα υψηλά επίπεδα βιταμίνης D στον ορό συσχετίστηκαν με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα, αλλά η υψηλή πρόσληψη βιταμίνης D δεν συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα.
Zhan et al., 2016 [91]	Ευρώπη, Βόρεια Αμερική, Ωκεανία, Ασία	Μελέτη περίπτωσης ελέγχου	2005- 2016	Βιταμίνη D	200 συμμετέχοντες	Τα ευρήματά έδειξαν ότι το OR του NSCLC μειώθηκε μαζί με την αύξηση της διατροφικής πρόσληψης Vit D, υπονοώντας ότι η ανεπάρκεια Vit D μπορεί να αποτελεί παράγοντα κινδύνου για NSCLC. Η αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της βιταμίνης D και του NSCLC παρέμεινε αμετάβλητη όταν προσαρμόστηκαν οι συγχυτικοί παράγοντες, όπως ηλικία, φύλο, δείκτης μάζας σώματος, επίπεδο εκπαίδευσης, επάγγελμα, οικογενειακό εισόδημα και το κάπνισμα.
Liu et al., 2017 [92]	Ευρώπη, Βόρεια Αμερική, Ασία , Ωκεανία	Μετά- ανάλυση (22 μελετών)	2005- 2016	Βιταμίνη D	813.801 συμμετέχοντες	Υπήρχε μειωμένος κίνδυνος καρκίνου του πνεύμονα σε ασθενείς όταν συγκρίθηκαν τα υψηλότερα έναντι των χαμηλότερων επιπέδων κυκλοφορούσας 25(OH) D (OR = 0,93, 95% CI: 0,87–1,00, $p < 0,05$) και ετερογένεια $I^2 = 61,3\%$, $p = 0,008$. Οι ασθενείς με υψηλά επίπεδα 25(OH)D τείνουν να έχουν καλύτερη πρόγνωση.

Για τα καροτενοειδή, στην παρούσα ανασκόπηση, συμπεριλαμβάνονται 2 μελέτες. Η μελέτη των Männistö et al., 2004, μία συγκεντρωτική ανάλυση 7 μελετών κοορτής και των Abar et al., 2016, μία συστηματική ανασκόπηση με μετα- ανάλυση. Και στις δύο μελέτες η πρόσληψη καροτενοειδών σχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα, με εξαίρεση την β-καροτίνη, η οποία σύμφωνα με τους Abar et al., μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο στους καπνιστές λόγω προ οξειδωτικής δράσης. Επιπλέον, στα αποτελέσματα των μελετών δεν συμπεριλήφθηκε η επίδραση του καπνίσματος.

Για το λυκοπένιο συμπεριλαμβάνονται 2 μελέτες. Η μελέτη των Männistö et al., 2004, μία συγκεντρωτική ανάλυση 7 μελετών κοορτής και των Afriyie-Gyawu et al., 2022, μια αναδρομική μελέτη κοόρτης. Και στις δύο μελέτες το λυκοπένιο έδρασε προστατευτικά έναντι του καρκίνου του πνεύμονα. Στην μελέτη των Männistö et al., 2004 αναφέρεται ότι, η υψηλή πρόσληψη λυκοπενίου συσχετίστηκε οριακά με χαμηλότερο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα στους καπνιστές.

Για τα φλαβονοειδή συμπεριλαμβάνονται 4 μελέτες. Η μελέτη των Le Marchand et al., 2000, μία πληθυσμιακή μελέτη περίπτωσης, των Tang et al., 2009, μία μετα-ανάλυση 8 προοπτικών μελετών και 4 μελετών περίπτωσης, των Knekt et al., 1997, μία μελέτη κοορτής και των Dorant et al., 1994, μία προοπτική μελέτη κοόρτης. Συνολικά, και οι τέσσερις μελέτες αναφέρουν μία στατιστικά σημαντική αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρόσληψης τροφίμων πλούσιων σε φλαβονοειδή (κρεμμύδι, μήλα) και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Ενώ από αυτές, οι μελέτες των Le Marchand et al., 2000, Tang et al., 2009 και Knekt et al., 1997, έλαβαν υπόψη τους το κάπνισμα στα αποτελέσματα της μελέτης.

Για τα ω-3, συμπεριλαμβάνονται 2 μελέτες. Η μελέτη των Cao, Li & Jiang, 2019, μία συστηματική ανασκόπηση με μετα-ανάλυση δόσης-απόκριξης και των Yao et al., 2014, μία μελέτη in vitro. Η πρώτη μελέτη, έδειξε ότι τα διαιτητικά PUFA μείωσαν σημαντικά τον κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα, ιδιαίτερα μεταξύ των ανδρών, ενώ η δεύτερη απέδειξε με πειράματα in vitro, ότι το DHA και το EPA κατέστειλαν σημαντικά τον πολλαπλασιασμό και οδήγησαν στην απόπτωση των κυττάρων A549, στην κυτταρική σειρά αδενοκαρκινώματος του ανθρώπινου καρκίνου του πνεύμονα.

Για το σελήνιο συμπεριλαμβάνονται 3 μελέτες. Η μελέτη των Zhuo, Smith & Steinmaus, 2004, μία μετα-ανάλυση 16 μελετών παρατήρησης, των van den Brandt et al., 1993, μία μελέτη κοορτής, των Fritz et al., 2011, μία συστηματική ανασκόπηση με μετα-ανάλυση και των Chen et al., 2015, μία μετα-ανάλυση 10 προοπτικών μελετών και 1 μελέτης περιπτώσεων ελέγχου.

Όλες οι μελέτες έδειξαν πως η πρόσληψη σεληνίου άσκησε προστατευτική δράση κυρίως στα άτομα με χαμηλά επίπεδα στο αίμα, ενώ τα αυξημένα επίπεδα σεληνίου στο αίμα συσχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου στη μελέτη των Chen et al., 2015. Το κάπνισμα συμπεριλήφθηκε ως συγχυτικός παράγοντας στη μελέτη των van den Brandt et al.

Για την Βιταμίνη Ε συμπεριλαμβάνονται 3 μελέτες. Η μελέτη των Chen et al., 2015, μια μετα-ανάλυση με 10 προοπτικές μελέτες και 1 μελέτη περιπτώσεων ελέγχου, των Zhu et al. , 2017, μια μετά- ανάλυση δόσης- απόκρισης και των Huang et al., 2020, μια προοπτική μελέτη. Κατά κοινή ομολογία και οι τρεις μελέτες έδειξαν ότι η βιταμίνη Ε ενισχύει την πρόληψη της καρκινογένεσης των πνευμόνων μειώνοντας των κίνδυνο εμφάνισης του. Μόνο στην μελέτη των Huang et al., 2020 γίνεται αναφορά για το κάπνισμα όπου, ο μειωμένος κίνδυνος φάνηκε ισχυρότερος στους νεότερους άντρες και εκείνους που κάπνιζαν λιγότερα χρόνια.

Για την βιταμίνη C συμπεριλαμβάνονται 3 μελέτες. Η μελέτη των Yong et.al, 1997, μια επιδημιολογική μελέτη κοορτής, των Luo et al., 2014, μια μετά-ανάλυση δόσης -απόκρισης και των Tran et. al, 2023, μια μετά-ανάλυση 20 μελετών κοορτής. Και στις 3 μελέτες τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η πρόσληψη της βιταμίνης αυτής μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου των πνευμόνων. Μάλιστα, αξίζει να αναφερθεί ότι, η μελέτη των Tran et. al, 2023, έδειξε ότι ο συνδυασμός διατροφικής και συμπληρωματικής πρόσληψης βιταμίνης C συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο καρκίνου του πνεύμονα. Σε καμία από τις τρεις μελέτες δεν αναφέρθηκε η επίδραση του καπνίσματος ως συγχυτικός παράγοντας.

Για την βιταμίνη D συμπεριλαμβάνονται 3 μελέτες. Η μελέτη των Zhang L et al., 2015, μια βιβλιογραφική ανασκόπηση με μετά-ανάλυση, των Zhan et al., 2016, μια μελέτη περίπτωσης ελέγχου και των Liu et al., 2017, μια μετά-ανάλυση 22 μελετών. Συνολικά, και οι τρεις μελέτες καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι τα υψηλά επίπεδα της βιταμίνης στον ορό του αίματος σχετίζονται αντιστρόφως ανάλογα με τον κίνδυνο για καρκινογένεση. Η μελέτη των Zhan et al., 2016 είναι η μόνη που αναφέρει ότι η συσχέτιση παρέμεινε αμετάβλητη ακόμα και μετά την προσαρμογή διαφόρων συγχυτικών παραγόντων, όπως το κάπνισμα.

Συζήτηση

Σε αυτή την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, αναλύσαμε τη σχέση μεταξύ ορισμένων συστατικών που βρίσκονται σε πολλά τρόφιμα που συναντώνται στο Μεσογειακό πρότυπο διατροφής και του κινδύνου εμφάνισης του καρκίνου των πνευμόνων. Τα συστατικά που

μελετήσαμε είναι τα καροτενοειδή, το λυκοπένιο, τα φλαβονοειδή, η βιταμίνη E, C, D, τα Ω3 και το σελήνιο. Η πλειονότητα των αποτελεσμάτων μας, έδειξε μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης των τροφίμων που περιέχουν τα συγκεκριμένα συστατικά και την καρκινογένεση των πνευμόνων.

Πιο συγκεκριμένα, τα καροτενοειδή συμβάλλουν στην ανίχνευση και στην καταπολέμηση του οξειδωτικού στρες που συναντάται στον καρκίνο του πνεύμονα [56]. Φάνηκε ότι, τα άτομα που είχαν υψηλότερη συγκέντρωση καροτενοειδών και ρετινόλης στον ορό του αίματος είχαν 9% και 34% αντίστοιχα χαμηλότερο σχετικό κίνδυνο για εμφάνιση του καρκίνου του πνεύμονα. Ενώ, αξίζει να αναφερθεί ότι, η συμπληρωματική χορήγηση β καροτίνης σε καπνιστές αυξάνει τον κίνδυνο λόγω της προ οξειδωτικής της δράσης [57]. Επίσης, το λυκοπένιο, που ανήκει στην ομάδα των καροτενοειδών, εκτός από την αντιοξειδωτική του δράση, έχει την ικανότητα μη ενζυμικής αναγέννησης και άλλων αντιοξειδωτικών, όπως η βιταμίνη C και E [63]. Η αναδρομική μελέτη κοορτής των Afriyie-Gyawu et al., έδειξε ότι το λυκοπένιο μπορεί, όχι μόνο να μειώσει τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα, αλλά φαίνεται να βελτιώνει και την πορεία της νόσου σε ήδη ασθενείς [64]. Όσον αφορά, τα φλαβονοειδή φαίνεται ότι δρουν εξίσου αποτελεσματικά έναντι της καρκινογένεσης του πνεύμονα λόγω της ισχυρής αντιοξειδωτικής, αντιφλεγμονώδους και αντιμεταλλαξιογόνου δράσης τους [67]. Σύμφωνα με τους Tang et al. η αύξηση της ημερήσιας πρόσληψης φλαβονοειδών κατά 20 mg μπορεί να συμβάλει στην μείωση του κινδύνου εμφάνισης της νόσου σε ποσοστό 10% και η προστατευτική δράση τους είναι ισχυρότερη στους καπνιστές. Επιπλέον, η βιταμίνη C κατέχει και αυτή αντιοξειδωτικές ιδιότητες γεγονός που την καθιστά ισχυρό προστατευτικό συστατικό έναντι του καρκίνου του πνεύμονα. Μάλιστα, σύμφωνα με την επιδημιολογική μελέτη NHANES I η αποτελεσματικότητα της είναι ισχυρότερη στους μη καπνιστές [78]. Αντιθέτως, η ταυτόχρονη λήψη διατροφικής βιταμίνης C με συμπληρωματική χορήγησή της φαίνεται να αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης καρκίνου κατά 37% [77]. Επιπρόσθετα, το υψηλότερο επίπεδο πρόσληψης βιταμίνης E έναντι του χαμηλότερου σχετίζεται σημαντικά με τον χαμηλότερο κίνδυνο καρκινογένεσης του πνεύμονα. Η εκτιμώμενη μείωση κινδύνου είναι 5% για κάθε 2 mg/ημέρα αύξηση της διατροφικής πρόσληψης της βιταμίνης E [74]. Αντίστοιχα, και η πρόσληψη βιταμίνης D προφυλάσσει τον οργανισμό από την ανάπτυξη κακοήθους όγκου στους πνεύμονες. Οι μετά- αναλύσεις των Zhang L et al. και Liu et al έδειξαν ότι η βιταμίνη D σχετίζεται αντιστρόφως ανάλογα με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου, ιδίως για τον μη μικροκυτταρικό τύπο καρκίνου (ΜΜΚΠ). Ακόμη, ενδιαφέρον παρουσιάζει και ο διττός ρόλος του σεληνίου στον οργανισμό. Το

συγκεκριμένο συστατικό, φαίνεται να δρα προστατευτικά έναντι του καρκίνου του πνεύμονα, μέσω της αντιοξειδωτικής δράσης των σεληνοπρωτεϊνών, όμως σε μεγαλύτερες συγκεντρώσεις στον οργανισμό μπορεί να δράσει ως προοξειδωτικό [95]. Για αυτό, είναι πιο αποτελεσματικό σε άτομα με χαμηλότερες συγκεντρώσεις σεληνίου στο αίμα. Τέλος, η διαιτητική πρόσληψη ω-3 πολυακόρεστων λιπαρών οξέων φαίνεται να διαδραματίζει εξίσου σημαντικό προστατευτικό ρόλο ενάντια στον κίνδυνο εμφάνισης διαφόρων μορφών καρκίνου, όπως του πνεύμονα (Lee et al., 2020). Ο ρόλος αυτός, επιβεβαιώθηκε τα τελευταία χρόνια, μέσω μελετών, αρχικά *in vitro*, που καταδεικνύουν τις αντικαρκινικές επιδράσεις των ω-3, καταστέλλοντας τον νεοπλασματικό μετασχηματισμό, την αγγειογένεση και την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων (Yao et al., 2014), ενώ αργότερα, μέσω μελετών *in vivo*, αποδείχθηκε ότι μία αύξηση στην πρόσληψη PUFA κατά 5 g/ημέρα, συσχετίστηκε με μείωση του κινδύνου εμφάνισης κατά 5% (Cao, Li & Jiang, 2019).

Στην πράξη, τα αποτελέσματα αυτής της ανασκόπησης υπογραμμίζουν τη σημασία της κατανάλωσης τροφών πλούσιων σε καροτενοειδή, λυκοπένιο, φλαβονοειδή, βιταμίνες E, C, D, ω-3 λιπαρά οξέα και σελήνιο, όπως συναντώνται στη Μεσογειακή διατροφή. Τα ευρήματα δείχνουν ότι η αυξημένη πρόσληψη αυτών των συστατικών δύνανται να μειώσει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα. Ιδίως, για καπνιστές ή άτομα με αυξημένο κίνδυνο, η υιοθέτηση μιας διατροφής πλούσιας σε φρούτα, λαχανικά, ξηρούς καρπούς, ελαιόλαδο, ψάρια και δημητριακά ολικής άλεσης μπορεί να προσφέρει σημαντική προστασία μέσω των αντιοξειδωτικών και αντιφλεγμονωδών ιδιοτήτων τους. Ωστόσο, συνιστάται η αποφυγή υπερκατανάλωσης συμπληρωμάτων, καθώς σε ορισμένες περιπτώσεις, όπως με τη β-καροτίνη και τη βιταμίνη C, μπορεί να αυξηθεί ο κίνδυνος καρκινογένεσης. Ύψιστης σημασίας, αποτελεί η διερεύνηση των ασφαλών δόσεων και των κατευθυντήριων γραμμών για την χρήση συμπληρωμάτων διατροφής σε σχέση με τη διατροφική πρόσληψη των συγκεκριμένων συστατικών από άτομα με ειδικές διατροφικές ανάγκες ή ανεπάρκειες. Για αυτό, κρίνεται απαραίτητη η περαιτέρω έρευνα του μηχανισμού δράσης των συστατικών αυτών καθώς και άλλων δυνητικά που μπορεί μακροπρόθεσμα να συνδέονται αποτελεσματικά με την πρόληψη ανάπτυξης καρκίνου των πνευμόνων.

Κυρίως Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, αποδεικνύεται ότι η Μεσογειακή Διατροφή συμβάλλει στην μειωμένη εμφάνιση του κινδύνου καρκινογένεσης των πνευμόνων. Τα συστατικά των τροφίμων που την χαρακτηρίζουν, ενισχύουν και θωρακίζουν αποτελεσματικά τον οργανισμό από τον καρκίνο,

προσφέροντας αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση, εντείνοντας την υγεία και την ευεξία του ατόμου. Παρόλα αυτά, κρίνεται αναγκαία η διεξαγωγή μελετών που θα συμπεριλαμβάνουν το κάπνισμα ως βασική παράμετρο, στοχεύοντας στην βέλτιστη αξιοπιστία των αποτελεσμάτων που συσχετίζουν τη Μεσογειακή διατροφή με τον κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου του πνεύμονα.

Βιβλιογραφία

- [1] C. Li et al., “Global burden and trends of lung cancer incidence and mortality,” *Chin Med J (Engl)*, vol. 136, no. 13, pp. 1583–1590, Jul. 2023, doi: 10.1097/CM9.0000000000002529.
- [2] L. A. Torre, F. Bray, R. L. Siegel, J. Ferlay, J. Lortet-Tieulent, and A. Jemal, “Global cancer statistics, 2012,” *CA Cancer J Clin*, vol. 65, no. 2, pp. 87–108, Mar. 2015, doi: 10.3322/caac.21262.
- [3] F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. L. Siegel, L. A. Torre, and A. Jemal, “Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries,” *CA Cancer J Clin*, vol. 68, no. 6, pp. 394–424, Nov. 2018, doi: 10.3322/caac.21492.
- [4] H. Sung et al., “Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries,” *CA Cancer J Clin*, vol. 71, no. 3, pp. 209–249, May 2021, doi: 10.3322/caac.21660.
- [5] World Health Organization: WHO & World Health Organization: WHO, “Lung cancer.”
- [6] E. Ubago-Guisado et al., “Evidence Update on the Relationship between Diet and the Most Common Cancers from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) Study: A Systematic Review,” *Nutrients*, vol. 13, no. 10, p. 3582, Oct. 2021, doi: 10.3390/nu13103582.
- [7] F. Siddiqui, S. Vaqar, and A. H. Siddiqui, *Lung Cancer*. 2024.
- [8] C. Porro et al., “The Potential Role of Nutrition in Lung Cancer Establishment and Progression,” *Life*, vol. 12, no. 2, p. 270, Feb. 2022, doi: 10.3390/life12020270.
- [9] Μαρία Αλμπάνη, Βασίλειος Παπαλιάγκας, Ευαγγελία Σπάνδου, and Μαρία Βενετίκου, *Φυσιολογία του ανθρώπινου σώματος. Βασικές αρχές και κλινική προσέγγιση*. University Studio Press, 2020.
- [10] DRAKE L. RICHARD, VOGL WAYNE, and MITCHELL W.M. ADAM, *GRAY’S ANATOMIA*. Broken Hills., 2006.
- [11] MOORE L. KEITH, DALLEY F. ARTHUR, and AGUR M.R. ANNE, *CLINICALLY ORIENTED ANATOMY*. Broken Hills. , 2013.
- [12] K. Zarogoulidis et al., “Treatment of non-small cell lung cancer (NSCLC),” 2013, Pioneer Bioscience Publishing. doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2013.07.10.
- [13] K. Krpina, S. Vranić, K. Tomić, M. Samaržija, and L. Batičić, “Small Cell Lung Carcinoma: Current Diagnosis, Biomarkers, and Treatment Options with Future Perspectives,” *Biomedicines*, vol. 11, no. 7, p. 1982, Jul. 2023, doi: 10.3390/biomedicines11071982.

- [14] J. Wu and Z. Lin, “Non-Small Cell Lung Cancer Targeted Therapy: Drugs and Mechanisms of Drug Resistance,” *Int J Mol Sci*, vol. 23, no. 23, p. 15056, Dec. 2022, doi: 10.3390/ijms232315056.
- [15] National Cancer Institute, “Non-Small Cell Lung Cancer Treatment. National Cancer Institute.”
- [16] T. Walser et al., “Smoking and Lung Cancer: The Role of Inflammation,” *Proc Am Thorac Soc*, vol. 5, no. 8, pp. 811–815, Dec. 2008, doi: 10.1513/pats.200809-100TH.
- [17] L. Zhong, M. S. Goldberg, M.-É. Parent, and J. A. Hanley, “Exposure to environmental tobacco smoke and the risk of lung cancer: a meta-analysis,” *Lung Cancer*, vol. 27, no. 1, pp. 3–18, Jan. 2000, doi: 10.1016/S0169-5002(99)00093-8.
- [18] G. Warren and A. Singh, “Nicotine and lung cancer,” *J Carcinog*, vol. 12, no. 1, p. 1, 2013, doi: 10.4103/1477-3163.106680.
- [19] S. Klebe, J. Leigh, D. W. Henderson, and M. Nurminen, “Asbestos, Smoking and Lung Cancer: An Update,” *Int J Environ Res Public Health*, vol. 17, no. 1, p. 258, Dec. 2019, doi: 10.3390/ijerph17010258.
- [20] P. R. Benusiglio, V. Fallet, M. Sanchis-Borja, F. Coulet, and J. Cadranel, “Lung cancer is also a hereditary disease.,” *Eur Respir Rev*, vol. 30, no. 162, Dec. 2021, doi: 10.1183/16000617.0045-2021.
- [21] J. Wang et al., “Genetic predisposition to lung cancer: comprehensive literature integration, meta-analysis, and multiple evidence assessment of candidate-gene association studies,” *Sci Rep*, vol. 7, no. 1, p. 8371, Aug. 2017, doi: 10.1038/s41598-017-07737-0.
- [22] J. Downward, “The ras superfamily of small GTP-binding proteins,” *Trends Biochem Sci*, vol. 15, no. 12, pp. 469–472, Dec. 1990, doi: 10.1016/0968-0004(90)90300-Z.
- [23] P. M. K. Westcott and M. D. To, “The genetics and biology of KRAS in lung cancer,” *Chin J Cancer*, vol. 32, no. 2, pp. 63–70, Feb. 2013, doi: 10.5732/cjc.012.10098.
- [24] A. A. Almetwally, M. Bin-Jumah, and A. A. Allam, “Ambient air pollution and its influence on human health and welfare: an overview,” *Environmental Science and Pollution Research*, vol. 27, no. 20, pp. 24815–24830, Jul. 2020, doi: 10.1007/s11356-020-09042-2.
- [25] I. Manisalidis, E. Stavropoulou, A. Stavropoulos, and E. Bezirtzoglou, “Environmental and Health Impacts of Air Pollution: A Review,” *Front Public Health*, vol. 8, Feb. 2020, doi: 10.3389/fpubh.2020.00014.
- [26] C. D. Berg et al., “Air Pollution and Lung Cancer: A Review by International Association for the Study of Lung Cancer Early Detection and Screening Committee,” *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 18, no. 10, pp. 1277–1289, Oct. 2023, doi: 10.1016/j.jtho.2023.05.024.

- [27] D. Sen, "Working with asbestos and the possible health risks," *Occup Med (Chic Ill)*, vol. 65, no. 1, pp. 6–14, Jan. 2015, doi: 10.1093/occmed/kqu175.
- [28] E. C. Hammond, I. J. Selikoff, and H. Seidman, "ASBESTOS EXPOSURE, CIGARETTE SMOKING AND DEATH RATES*," *Ann N Y Acad Sci*, vol. 330, no. 1, pp. 473–790, Dec. 1979, doi: 10.1111/j.1749-6632.1979.tb18749.x.
- [29] M. Riudavets, M. Garcia de Herreros, B. Besse, and L. Mezquita, "Radon and Lung Cancer: Current Trends and Future Perspectives," *Cancers (Basel)*, vol. 14, no. 13, p. 3142, Jun. 2022, doi: 10.3390/cancers14133142.
- [30] S. Darby et al., "Radon in homes and risk of lung cancer: collaborative analysis of individual data from 13 European case-control studies," *BMJ*, vol. 330, no. 7485, p. 223, Jan. 2005, doi: 10.1136/bmj.38308.477650.63.
- [31] E. S. Cheng et al., "Systematic review and meta-analysis of residential radon and lung cancer in never-smokers," *European Respiratory Review*, vol. 30, no. 159, p. 200230, Mar. 2021, doi: 10.1183/16000617.0230-2020.
- [32] T. K. Sethi, M. N. El-Ghamry, and G. H. Kloecker, "Radon and lung cancer.," *Clin Adv Hematol Oncol*, vol. 10, no. 3, pp. 157–64, Mar. 2012.
- [33] L. Zhao, B. Kase, J. Zheng, and S. E. Steck, "Dietary Patterns and Risk of Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analyses of Observational Studies," *Curr Nutr Rep*, vol. 12, no. 2, pp. 338–357, Apr. 2023, doi: 10.1007/s13668-023-00469-w.
- [34] J. J. Yang et al., "Dietary Fat Intake and Lung Cancer Risk: A Pooled Analysis," *Journal of Clinical Oncology*, vol. 35, no. 26, pp. 3055–3064, Sep. 2017, doi: 10.1200/JCO.2017.73.3329.
- [35] V. Bagnardi et al., "Alcohol consumption and lung cancer risk in never smokers: a meta-analysis," *Annals of Oncology*, vol. 22, no. 12, pp. 2631–2639, Dec. 2011, doi: 10.1093/annonc/mdr027.
- [36] J. L. Freudenheim et al., "Alcohol consumption and risk of lung cancer: a pooled analysis of cohort studies," *Am J Clin Nutr*, vol. 82, no. 3, pp. 657–667, Sep. 2005, doi: 10.1093/ajcn.82.3.657.
- [37] E. Prescott, M. Grnbk, U. Becker, and T. I. A. Srensen, "Alcohol Intake and the Risk of Lung Cancer: Influence of Type of Alcoholic Beverage," *Am J Epidemiol*, vol. 149, no. 5, pp. 463–470, Mar. 1999, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009834.
- [38] H. Yan et al., "Associations between diet and incidence risk of lung cancer: A Mendelian randomization study," *Front Nutr*, vol. 10, Mar. 2023, doi: 10.3389/fnut.2023.1149317.
- [39] K. M. Fong, Y. Sekido, and J. D. Minna, "Molecular pathogenesis of lung cancer," *J Thorac Cardiovasc Surg*, vol. 118, no. 6, pp. 1136–1152, Dec. 1999, doi: 10.1016/S0022-5223(99)70121-2.

- [40] E. Brambilla and A. Gazdar, "Pathogenesis of lung cancer signalling pathways: roadmap for therapies," *European Respiratory Journal*, vol. 33, no. 6, pp. 1485–1497, Jun. 2009, doi: 10.1183/09031936.00014009.
- [41] Y. Zhao et al., "Role of lung and gut microbiota on lung cancer pathogenesis," *J Cancer Res Clin Oncol*, vol. 147, no. 8, pp. 2177–2186, Aug. 2021, doi: 10.1007/s00432-021-03644-0.
- [42] D. S. O'Callaghan, D. O'Donnell, F. O'Connell, and K. J. O'Byrne, "The Role of Inflammation in the Pathogenesis of Non-small Cell Lung Cancer," *Journal of Thoracic Oncology*, vol. 5, no. 12, pp. 2024–2036, Dec. 2010, doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f387e4.
- [43] A. Trichopoulou and P. Lagiou, "Healthy Traditional Mediterranean Diet: An Expression of Culture, History, and Lifestyle," *Nutr Rev*, vol. 55, no. 11, pp. 383–389, Apr. 2009, doi: 10.1111/j.1753-4887.1997.tb01578.x.
- [44] A. Keys, *Seven Countries*. Harvard University Press, 1980. doi: 10.4159/harvard.9780674497887.
- [45] M. C. Mentella, F. Scaldaferri, C. Ricci, A. Gasbarrini, and G. A. D. Miggiano, "Cancer and Mediterranean Diet: A Review," *Nutrients*, vol. 11, no. 9, p. 2059, Sep. 2019, doi: 10.3390/nu11092059.
- [46] M. Schulpen and P. A. van den Brandt, "Adherence to the Mediterranean diet and risk of lung cancer in the Netherlands Cohort Study," *British Journal of Nutrition*, vol. 119, no. 6, pp. 674–684, Mar. 2018, doi: 10.1017/S0007114517003737.
- [47] F. Sofi, F. Cesari, R. Abbate, G. F. Gensini, and A. Casini, "Adherence to Mediterranean diet and health status: meta-analysis," *BMJ*, vol. 337, no. sep11 2, pp. a1344–a1344, Sep. 2008, doi: 10.1136/bmj.a1344.
- [48] C. I. Vardavas, A. D. Flouris, A. Tsatsakis, A. G. Kafatos, and W. H. M. Saris, "Does adherence to the Mediterranean diet have a protective effect against active and passive smoking?," *Public Health*, vol. 125, no. 3, pp. 121–128, Mar. 2011, doi: 10.1016/j.puhe.2010.11.012.
- [49] A. Trichopoulou, T. Costacou, C. Bamia, and D. Trichopoulos, "Adherence to a Mediterranean diet and survival in a Greek population.," *N Engl J Med*, vol. 348, no. 26, pp. 2599–608, Jun. 2003, doi: 10.1056/NEJMoa025039.
- [50] A. Bach-Faig et al., "Mediterranean diet pyramid today. Science and cultural updates," *Public Health Nutr*, vol. 14, no. 12A, pp. 2274–2284, Dec. 2011, doi: 10.1017/S1368980011002515.
- [51] M. Bonaccio, L. Iacoviello, G. de Gaetano, and on behalf of the Moli-sani Investigators, "The Mediterranean diet: The reasons for a success," *Thromb Res*, vol. 129, no. 3, pp. 401–404, Mar. 2012, doi: 10.1016/j.thromres.2011.10.018.
- [52] G. L. Russo, S. Moccia, M. Russo, and C. Spagnuolo, "Redox regulation by carotenoids: Evidence and conflicts for their application in cancer," *Biochem Pharmacol*, vol. 194, p. 114838, Dec. 2021, doi: 10.1016/j.bcp.2021.114838.

- [53] R. K. Saini, S. H. Nile, and S. W. Park, “Carotenoids from fruits and vegetables: Chemistry, analysis, occurrence, bioavailability and biological activities,” *Food Research International*, vol. 76, pp. 735–750, Oct. 2015, doi: 10.1016/j.foodres.2015.07.047.
- [54] S. Männistö et al., “Dietary Carotenoids and Risk of Lung Cancer in a Pooled Analysis of Seven Cohort Studies,” *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 13, no. 1, pp. 40–48, Jan. 2004, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-038-3.
- [55] A. J. Meléndez-Martínez et al., “Carotenoids: Considerations for Their Use in Functional Foods, Nutraceuticals, Nutricosmetics, Supplements, Botanicals, and Novel Foods in the Context of Sustainability, Circular Economy, and Climate Change,” *Annu Rev Food Sci Technol*, vol. 12, no. 1, pp. 433–460, Mar. 2021, doi: 10.1146/annurev-food-062220-013218.
- [56] R. Esteban, J. F. Moran, J. M. Becerril, and J. I. García-Plazaola, “Versatility of carotenoids: An integrated view on diversity, evolution, functional roles and environmental interactions,” *Environ Exp Bot*, vol. 119, pp. 63–75, Nov. 2015, doi: 10.1016/j.envexpbot.2015.04.009.
- [57] L. Abar et al., “Blood concentrations of carotenoids and retinol and lung cancer risk: an update of the <scp>WCRF</scp> – <scp>AICR</scp> systematic review of published prospective studies,” *Cancer Med*, vol. 5, no. 8, pp. 2069–2083, Aug. 2016, doi: 10.1002/cam4.676.
- [58] S. K. Clinton, E. L. Giovannucci, and S. D. Hursting, “The World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Third Expert Report on Diet, Nutrition, Physical Activity, and Cancer: Impact and Future Directions,” *J Nutr*, vol. 150, no. 4, pp. 663–671, Apr. 2020, doi: 10.1093/jn/nxz268.
- [59] J. Dallongeville, N. Marécaux, J.-C. Fruchart, and P. Amouyel, “Cigarette Smoking Is Associated with Unhealthy Patterns of Nutrient Intake: a Meta-analysis,” *J Nutr*, vol. 128, no. 9, pp. 1450–1457, Sep. 1998, doi: 10.1093/jn/128.9.1450.
- [60] P. Palozza, R. E. Simone, A. Catalano, and M. C. Mele, “Tomato Lycopene and Lung Cancer Prevention: From Experimental to Human Studies,” *Cancers (Basel)*, vol. 3, no. 2, pp. 2333–2357, May 2011, doi: 10.3390/cancers3022333.
- [61] G. Ozkan et al., “A mechanistic updated overview on lycopene as potential anticancer agent,” *Biomedicine & Pharmacotherapy*, vol. 161, p. 114428, May 2023, doi: 10.1016/j.biopha.2023.114428.
- [62] A. Kulawik, J. Cielecka-Piontek, and P. Zalewski, “The Importance of Antioxidant Activity for the Health-Promoting Effect of Lycopene,” *Nutrients*, vol. 15, no. 17, p. 3821, Aug. 2023, doi: 10.3390/nu15173821.
- [63] C. Trejo-Solís et al., “Multiple Molecular and Cellular Mechanisms of Action of Lycopene in Cancer Inhibition,” *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol. 2013, pp. 1–17, 2013, doi: 10.1155/2013/705121.

- [64] E. Afriyie-Gyawu et al., “Association between Serum Lycopene and Lung Cancer Mortality: An 18-Year Follow-up Study of a National Cohort.,” *Special Journal of Public Health, Nutrition & Dietetics*, Mar. 2022, doi: 10.61915/pnd.120400.
- [65] A. N. Panche, A. D. Diwan, and S. R. Chandra, “Flavonoids: an overview,” *J Nutr Sci*, vol. 5, p. e47, Dec. 2016, doi: 10.1017/jns.2016.41.
- [66] C. Manach, A. Scalbert, C. Morand, C. Rémésy, and L. Jiménez, “Polyphenols: food sources and bioavailability,” *Am J Clin Nutr*, vol. 79, no. 5, pp. 727–747, May 2004, doi: 10.1093/ajcn/79.5.727.
- [67] L. Ciumărnean et al., “The Effects of Flavonoids in Cardiovascular Diseases.,” *Molecules*, vol. 25, no. 18, Sep. 2020, doi: 10.3390/molecules25184320.
- [68] L. Le Marchand, S. P. Murphy, J. H. Hankin, L. R. Wilkens, and L. N. Kolonel, “Intake of Flavonoids and Lung Cancer,” *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, vol. 92, no. 2, pp. 154–160, Jan. 2000, doi: 10.1093/jnci/92.2.154.
- [69] N.-P. Tang, B. Zhou, B. Wang, R.-B. Yu, and J. Ma, “Flavonoids Intake and Risk of Lung Cancer: A Meta-analysis,” *Jpn J Clin Oncol*, vol. 39, no. 6, pp. 352–359, Jun. 2009, doi: 10.1093/jjco/hyp028.
- [70] P. Knekt et al., “Dietary Flavonoids and the Risk of Lung Cancer and Other Malignant Neoplasms,” *Am J Epidemiol*, vol. 146, no. 3, pp. 223–230, Aug. 1997, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009257.
- [71] E. Dorant, P. A. van den Brandt, and R. A. Goldbohm, “A prospective cohort study on Allium vegetable consumption, garlic supplement use, and the risk of lung carcinoma in The Netherlands.,” *Cancer Res*, vol. 54, no. 23, pp. 6148–53, Dec. 1994.
- [72] J. Medina and V. Gupta, *Vitamin E*. 2024.
- [73] G. Chen, J. Wang, X. Hong, Z. Chai, and Q. Li, “Dietary vitamin E intake could reduce the risk of lung cancer: evidence from a meta-analysis.,” *Int J Clin Exp Med*, vol. 8, no. 4, pp. 6631–7, 2015.
- [74] Y.-J. Zhu, Y.-C. Bo, X.-X. Liu, and C.-G. Qiu, “Association of dietary vitamin E intake with risk of lung cancer: a dose-response meta-analysis.,” *Asia Pac J Clin Nutr*, vol. 26, no. 2, pp. 271–277, Mar. 2017, doi: 10.6133/apjcn.032016.04.
- [75] J. Huang, S. J. Weinstein, K. Yu, S. Männistö, and D. Albanes, “A Prospective Study of Serum Vitamin E and 28-Year Risk of Lung Cancer,” *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, vol. 112, no. 2, pp. 191–199, Feb. 2020, doi: 10.1093/jnci/djz077.
- [76] M. Villagran, J. Ferreira, M. Martorell, and L. Mardones, “The Role of Vitamin C in Cancer Prevention and Therapy: A Literature Review,” *Antioxidants*, vol. 10, no. 12, p. 1894, Nov. 2021, doi: 10.3390/antiox10121894.

- [77] D. Tran, X. Luu, H. Tran, and S.-K. Myung, “Dietary and supplementary vitamin C intake and the risk of lung cancer: A meta-analysis of cohort studies,” *Oncol Lett*, vol. 27, no. 1, p. 10, Nov. 2023, doi: 10.3892/ol.2023.14144.
- [78] L.-C. Yong et al., “Intake of Vitamins E, C, and A and Risk of Lung Cancer The NHANES I Epidemiologic Followup Study,” *Am J Epidemiol*, vol. 146, no. 3, pp. 231–243, Aug. 1997, doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a009258.
- [79] G. Schectman, J. C. Byrd, and H. W. Gruchow, “The influence of smoking on vitamin C status in adults,” *Am J Public Health*, vol. 79, no. 2, pp. 158–162, Feb. 1989, doi: 10.2105/AJPH.79.2.158.
- [80] J. Luo, L. Shen, and D. Zheng, “Association between vitamin C intake and lung cancer: a dose-response meta-analysis,” *Sci Rep*, vol. 4, no. 1, p. 6161, Aug. 2014, doi: 10.1038/srep06161.
- [81] D. Swanson, R. Block, and S. A. Mousa, “Omega-3 Fatty Acids EPA and DHA: Health Benefits Throughout Life,” *Advances in Nutrition*, vol. 3, no. 1, pp. 1–7, Jan. 2012, doi: 10.3945/an.111.000893.
- [82] K. H. Lee et al., “Consumption of Fish and ω -3 Fatty Acids and Cancer Risk: An Umbrella Review of Meta-Analyses of Observational Studies,” *Advances in Nutrition*, vol. 11, no. 5, pp. 1134–1149, Sep. 2020, doi: 10.1093/advances/nmaa055.
- [83] L. Costantini, R. Molinari, B. Farinon, and N. Merendino, “Impact of Omega-3 Fatty Acids on the Gut Microbiota,” *Int J Mol Sci*, vol. 18, no. 12, p. 2645, Dec. 2017, doi: 10.3390/ijms18122645.
- [84] M. E. Surette, “The science behind dietary omega-3 fatty acids,” *Can Med Assoc J*, vol. 178, no. 2, pp. 177–180, Jan. 2008, doi: 10.1503/cmaj.071356.
- [85] J. C. Bradberry and D. E. Hilleman, “Overview of omega-3 Fatty Acid therapies,” *P T*, vol. 38, no. 11, pp. 681–91, Nov. 2013.
- [86] Q.-H. YAO et al., “ ω -3 polyunsaturated fatty acids inhibit the proliferation of the lung adenocarcinoma cell line A549 in vitro,” *Mol Med Rep*, vol. 9, no. 2, pp. 401–406, Feb. 2014, doi: 10.3892/mmr.2013.1829.
- [87] C. Cao, Y. Li, and Q. Jiang, “Fish intake, dietary polyunsaturated fatty acids, and lung cancer: systematic review and dose-response meta-analysis of 1.7 million men and women,” *Annals of Oncology*, vol. 30, p. ix151, Nov. 2019, doi: 10.1093/annonc/mdz435.001.
- [88] K. Chauhan, M. Shahrokhi, and M. R. Huecker, *Vitamin D*. 2024.
- [89] D. M. Freedman, A. C. Looker, C. C. Abnet, M. S. Linet, and B. I. Graubard, “Serum 25-Hydroxyvitamin D and Cancer Mortality in the NHANES III Study (1988–2006),” *Cancer Res*, vol. 70, no. 21, pp. 8587–8597, Nov. 2010, doi: 10.1158/0008-5472.CAN-10-1420.

- [90] L. Zhang, S. Wang, X. Che, and X. Li, “Vitamin D and Lung Cancer Risk: A Comprehensive Review and Meta-Analysis,” *Cellular Physiology and Biochemistry*, vol. 36, no. 1, pp. 299–305, 2015, doi: 10.1159/000374072.
- [91] R. Zhan, X. Shen, Z. Ma, S. Li, J. Liang, and W. Zhang, “Dietary vitamin D intake and risk of non-small cell lung cancer: a matched case-control study,” *Transl Cancer Res*, vol. 5, no. 4, pp. 470–475, Aug. 2016, doi: 10.21037/tcr.2016.07.19.
- [92] J. Liu et al., “Meta-analysis of the correlation between vitamin D and lung cancer risk and outcomes,” *Oncotarget*, vol. 8, no. 46, pp. 81040–81051, Oct. 2017, doi: 10.18632/oncotarget.18766.
- [93] Y. Mehdi, J.-L. Hornick, L. Istasse, and I. Dufrasne, “Selenium in the Environment, Metabolism and Involvement in Body Functions,” *Molecules*, vol. 18, no. 3, pp. 3292–3311, Mar. 2013, doi: 10.3390/molecules18033292.
- [94] M. Vinceti et al., “Selenium for preventing cancer,” *Cochrane Database of Systematic Reviews*, vol. 2020, no. 2, Jan. 2018, doi: 10.1002/14651858.CD005195.pub4.
- [95] A. Razaghi, M. Poorebrahim, D. Sarhan, and M. Björnstedt, “Selenium stimulates the antitumour immunity: Insights to future research,” *Eur J Cancer*, vol. 155, pp. 256–267, Sep. 2021, doi: 10.1016/j.ejca.2021.07.013.
- [96] M. Vinceti et al., “Health risk assessment of environmental selenium: Emerging evidence and challenges,” *Mol Med Rep*, vol. 15, no. 5, pp. 3323–3335, May 2017, doi: 10.3892/mmr.2017.6377.
- [97] M. Roman, P. Jitaru, and C. Barbante, “Selenium biochemistry and its role for human health,” *Metallomics*, vol. 6, no. 1, pp. 25–54, 2014, doi: 10.1039/C3MT00185G.
- [98] H. Zhuo, A. H. Smith, and C. Steinmaus, “Selenium and Lung Cancer: A Quantitative Analysis of Heterogeneity in the Current Epidemiological Literature,” *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, vol. 13, no. 5, pp. 771–778, May 2004, doi: 10.1158/1055-9965.771.13.5.
- [99] P. A. van den Brandt et al., “A prospective cohort study on selenium status and the risk of lung cancer,” *Cancer Res*, vol. 53, no. 20, pp. 4860–5, Oct. 1993.
- [100] H. Fritz et al., “Selenium and Lung Cancer: A Systematic Review and Meta Analysis,” *PLoS One*, vol. 6, no. 11, p. e26259, Nov. 2011, doi: 10.1371/journal.pone.0026259.
- [101] Ciocarlie T, Motofelea AC, Motofelea N, Dutu AG, Crăciun A, Costachescu D, Roi CI, Silaghi CN, Crintea A. Exploring the Role of Vitamin D, Vitamin D-Dependent Proteins, and Vitamin D Receptor Gene Variation in Lung Cancer Risk. *International Journal of Molecular Sciences* . 2024; 25(12):6664. <https://doi.org/10.3390/ijms25126664>.