



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»



ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**Ο ρόλος της συσχετιζόμενης με τη διατροφή χρόνιας φλεγμονής
στην καρκινογένεση του στομάχου: βιβλιογραφική ανασκόπηση
και κριτική ανάλυση**

Παπαευαγγέλου Αικατερίνη
Φαρμακοποιός

ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ

Ιωάννου Μαρία, Καθηγήτρια Παθολογικής Ανατομικής, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Επιβλέπουσα Καθηγήτρια

Ποταμάνος Σπυρίδων, Καθηγητής Γαστρεντερολογίας, Ιατρική Σχολή Πανεπιστημίου
Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Μακαρίτσης Κωνσταντίνος, Αναπληρωτής Καθηγητής Παθολογίας, Ιατρική Σχολή
Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, Μέλος Τριμελούς Επιτροπής

Λάρισα, 2020



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ
«Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ»



**The role of diet-related chronic inflammation in gastric
carcinogenesis : A bibliographic review and critical analysis**

Πίνακας περιεχομένων

| | |
|--|----|
| ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ | 5 |
| ΠΕΡΙΛΗΨΗ | 6 |
| ABSTRACT | 7 |
| ΕΙΣΑΓΩΓΗ | 8 |
| ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ..... | 9 |
| I. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ | 9 |
| II. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΓΑΣΤΡΙΚΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ | 11 |
| ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ | 13 |
| I. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ..... | 13 |
| Φυλετικός διαχωρισμός | 14 |
| Θνητότητα | 14 |
| Επιβίωση | 15 |
| Αιτιολογικοί παράγοντες..... | 15 |
| II. ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ | 16 |
| III. ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ..... | 18 |
| IV. ΘΕΡΑΠΕΙΑ | 19 |
| A) Πρώιμης νόσου..... | 19 |
| B) Προχωρημένης νόσου | 19 |
| ΦΛΕΓΜΟΝΗ | 20 |
| ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗ..... | 22 |
| ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ | 25 |
| CagA ,VacA,GGT | 26 |
| Αναστολείς αντλίας πρωτονίων..... | 28 |
| Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής στην καρκινογένεση | 29 |
| Μικροθρεπτικά συστατικά και CRP | 31 |
| Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΦΛΕΓΜΟΝΗ..... | 32 |
| Διατροφικοί παράγοντες με αντιφλεγμονώδη δράση | 32 |
| Λιπαρά Οξέα Μακριάς Αλύσου ω3..... | 33 |
| CLA (conjugated linoleic acids) | 34 |
| Βιταμίνη C..... | 34 |
| Βιταμίνη E..... | 35 |
| Καροτενοειδή | 35 |
| Φλαβονοειδή..... | 36 |

| | |
|--|-----------|
| Προβιοτικά | 36 |
| Σελήνιο | 37 |
| Εσπεριδοειδή..... | 38 |
| Πράσινο Τσάι..... | 38 |
| Κουρκουμίνη..... | 39 |
| Καφές | 41 |
| Ψευδάργυρος | 41 |
| Ranax Ginseng..... | 41 |
| Συμπληρώματα Διατροφής | 42 |
| Ελαιόλαδο | 42 |
| Ρεσβερατρόλη | 43 |
| Μεσογειακή Διατροφή..... | 43 |
| Φυτοοιστρογόνα..... | 44 |
| Διατροφικοί παράγοντες με φλεγμονώδη δράση | 45 |
| Λιπαρά οξέα μακριάς αλύσου(n=6) | 45 |
| Κόκκινο επεξεργασμένο κρέας | 45 |
| Νιτρικά | 46 |
| Αλάτι..... | 47 |
| Κάπνισμα-Αλκοόλ | 48 |
| Σίδηρος..... | 48 |
| ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ | 49 |
| Αντιπονεκτιναμιά..... | 50 |
| Λεπτίνη | 51 |
| Βισφατίνη ή NAMPT..... | 51 |
| ΣΑΡΚΟΠΕΝΙΑ ΚΑΙ ΣΑΡΚΟΠΕΝΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ | 53 |
| Παθογενετικός μηχανισμός..... | 53 |
| ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ | 54 |
| Βιβλιογραφία | 56 |

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Θα ήθελα να εκφράσω τις ευχαριστίες μου στην επιβλέπουσα καθηγήτριά μου κα Μαρία Ιωάννου για την ανάθεση της εργασίας αυτής και για την πολύτιμη βοήθεια και καθοδήγηση που μου προσέφερε.

Επίσης θερμές ευχαριστίες οφείλω και στους καθηγητές κ Ποταμιάνο και κ. Μακαρίτση , μέλη της τριμελούς επιτροπής

Ευχαριστώ τον σύζυγο και συνάδελφό μου που με την ψυχολογική του στήριξη αλλά και την επιστημονική του κατάρτιση συνέδραμε στην εκπόνηση του παρόντος έργου.

Αφιερωμένο στα παιδιά μου

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Στο παρόν έργο περιγράφεται η σχέση που συνδέει τον γαστρικό καρκίνο με την χρόνια φλεγμονή με κύριο επιδραστικό παράγοντα την διατροφή. Στις ενότητες που θα ακολουθήσουν θα παρατεθούν επιδημιολογικά στοιχεία της καρκινογένεσης και η αιτιολόγηση του επιπολασμού στον παγκόσμιο πληθυσμό. Σε πρώτη φάση, η εισαγωγή των ανατομικών χαρακτηριστικών του στομάχου, η φυσιολογία της γαστρικής έκκρισης και η αναφορά των ιστοπαθολογικών γνωρισμάτων του γαστρικού καρκίνου κρίθηκε απαραίτητη για την κατανόηση της παθογένειας της φλεγμονής και της νεοπλασίας του στομάχου. Η ενότητα της φλεγμονής αναπτύσσεται σε δύο μέρη: το πρώτο αφορά τον μηχανισμό πρόκλησης και τα εμπλεκόμενα σηματοδοτικά μονοπάτια με τους κύριους μεσολαβητές. Στο δεύτερο γίνεται εκτενής αναφορά στο -πολυσυζητημένο και αντικείμενο πολλών μελετών -ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, ένα παθογόνο βακτήριο -άποικο του στομάχου που συναντάται σε μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού. Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού και κάποιοι παράγοντες της παθογένειάς του, σχετίζονται άμεσα με την ανάπτυξη κακοήθειας με μεσολαβητή την χρόνια φλεγμονή, και έτσι αναλύονται οι μηχανισμοί και η επίπτωσή τους, παραθέτοντας τις πλέον σύγχρονες θεωρίες. Τέλος, αναφέρονται ορισμένα στοιχεία της διατροφής και διατροφικές συνήθειες που επιδρούν (ευεργετικά ή μη) στο φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον του στομάχου, με ιδιαίτερη έμφαση στην βλαβερή επίδραση της παχυσαρκίας. Τα εξαγόμενα συμπεράσματα από αυτήν την μελέτη ενισχύουν την καθιερωμένη θεωρία για την αντιφλεγμονώδη επίδραση της Μεσογειακής διατροφής και κατ' επέκταση της αντικαρκινικής δράσης.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: γαστρικός καρκίνος, χρόνια φλεγμονή, ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, διατροφή, παχυσαρκία, Μεσογειακή διατροφή

ABSTRACT

This document describes the relationship between gastric cancer and chronic inflammation with nutrition being the main influencing factor . The following sections will provide epidemiological data on carcinogenesis and the justification of the prevalence in the global population. In the first phase, the introduction of the anatomical features of the stomach, the physiology of gastric secretion and the report of histopathological features of gastric cancer were considered necessary to understand the pathogenesis of gastric inflammation and neoplasia. The unit of inflammation develops in two parts: the first concerns the trigger mechanism and the involved signaling paths with the significant mediators. In the second, extensive reference is made to the much-discussed and the subject of many studies - *Helicobacter pylori*, a pathogenic resident of the stomach that is found in a large percentage of the population. *Helicobacter pylori* and some factors of its pathogenesis are directly related to the development of malignancy mediated by chronic inflammation, and thus the mechanisms and their impact are analyzed, citing the most modern theories. Finally, some elements of the diet and eating habits (beneficial or not) that affect the inflammatory microenvironment of the stomach are mentioned, with particular emphasis on the harmful effects of obesity. The findings from this study reinforce the established theory of the anti-inflammatory effect of the Mediterranean diet and therefore anti-cancer activity .

KEY WORDS: gastric cancer, chronic inflammation, *Helicobacter pylori*, diet, obesity, Mediterranean diet

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Είναι γνωστή η αιτιολογική συσχέτιση του γαστρικού καρκίνου με παράγοντες που προκαλούν χρόνια φλεγμονώδη αντίδραση [1] και ιδιαίτερα με τον μικροοργανισμό ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού [2]. Επίσης, στην παθογένεση του γαστρικού καρκίνου ιδιαίτερη θέση κατέχουν η επίδραση τοξικών και διαιτητικών παραγόντων [3]. Πρόσφατες δημοσιεύσεις συσχετίζουν ορισμένες διατροφικές συνήθειες με την ανάπτυξη χρόνιας φλεγμονής στο πεπτικό σύστημα [4]. Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (*H.Pylori*) έχει ταυτοποιηθεί ως ο κύριος παράγοντας πρόκλησης χρόνιας γαστρίτιδας και ταξινομήθηκε ως ανθρώπινος καρκινογόνος παράγοντας[5] .

Το αδενοκαρκίνωμα του στομάχου και του παχέος εντέρου αποτελούν τα συχνότερα νεοπλάσματα της γαστρεντερικής οδού, με το γαστρικό αδενοκαρκίνωμα να αποτελεί το 25% των νεοπλασμάτων παγκοσμίως [6]. Παρά την βελτίωση της λειτουργικότητας και της ποιότητας ζωής των ασθενών με την σύγχρονη παρέμβαση της δυτικής Ιατρικής, το προσδόκιμο ζωής παραμένει χαμηλό (ανάλογο του σταδίου της νόσου).

Η επίπτωση της σύγχρονης διατροφής στην φλεγμονή –ενδιάμεσο μονοπάτι στην καρκινογένεση-, αποτελεί αντικείμενο εκτεταμένων ερευνών, και έχει λάβει σημαντικές διαστάσεις στον τομέα της πρόληψης.

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

ΣΤΟΙΧΕΙΑ ΑΝΑΤΟΜΙΑΣ ΚΑΙ ΙΣΤΟΛΟΓΙΑΣ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Ο στόμαχος είναι το περισσότερο διατεταμένο τμήμα της γαστρεντερικής οδού και έχει αγκιστροειδές σχήμα. Τοποθετημένος μεταξύ του κοιλιακού οισοφάγου και του λεπτού εντέρου καταλαμβάνει το επιγάστριο, την ομφαλική χώρα και το αριστερό υποχόνδριο της κοιλιάς. Διαίρεται σε τέσσερα τμήματα:

- το καρδιακό τμήμα που περιβάλλει το στόμιο εκβολής του οισοφάγου στο στομάχο
- ο πυθμένας (θόλος)
- το σώμα του στομάχου
- το πυλωρικό τμήμα, που υποδιαιρείται στο πυλωρικό άντρο και στον πυλωρικό σωλήνα και είναι το τελικό τμήμα του στομάχου.

Η έξοδος του στομάχου (πυλωρικό στόμιο) διακρίνεται στην επιφάνεια του οργάνου από την πυλωρική αύλακα και περιβάλλεται από μια δακτυλιοειδή πάχυνση των κυκλωτερών γαστρικών μυϊκών ινών (τον πυλωρικό σφιγκτήρα). Το πυλωρικό στόμιο βρίσκεται ακριβώς δεξιά από τη μέση γραμμή σε ένα επίπεδο που περνά από το κάτω χείλος του Ο1 σπονδύλου (το διαπυλωρικό επίπεδο) [7]. Άλλα χαρακτηριστικά του στομάχου είναι :

- μείζον τόξο
- το ελάσσον τόξο
- η καρδιακή εντομή
- η γωνιαία εντομή

I. ΙΣΤΟΛΟΓΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Το στομαχικό τοίχωμα αποτελείται από τις ίδιες βασικές στιβάδες που απαντώνται σε όλο το μήκος του γαστρεντερικού σωλήνα.

- Ο βλεννογόσιος χιτώνας αποτελείται από την επιθηλιακή στιβάδα, όπως επίσης από ένα υποκείμενο στρώμα χαλαρού συνδετικού ιστού, γνωστού ως χόριο καθώς και ένα λεπτό στρώμα λείων μυϊκών ινών, γνωστό ως βλεννογόσιος μυϊκή στιβάδα. Το χόριο περιέχει τριχοειδή, εντερικούς νευρώνες και κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος. Η επιφάνεια της επιθηλιακής στιβάδας αυξάνεται με διάφορους μηχανισμούς. Τα περισσότερα επιθηλιακά κύτταρα έχουν μικρολάχνες στις κορυφαίες επιφάνειες τους. Επιπλέον, η στιβάδα

των επιθηλιακών κυττάρων ,μαζί με το χόριο, μπορεί να προβάλλει στον αυλό του εντέρου, σχηματίζοντας λάχνες, ή να καταδύεται, για να σχηματίσει αδένες (κρύπτες). Τελικά , σε μακροσκοπική κλίμακα, ο βλεννογόσιος χιτώνας οργανώνεται σε μεγάλες πτυχές.

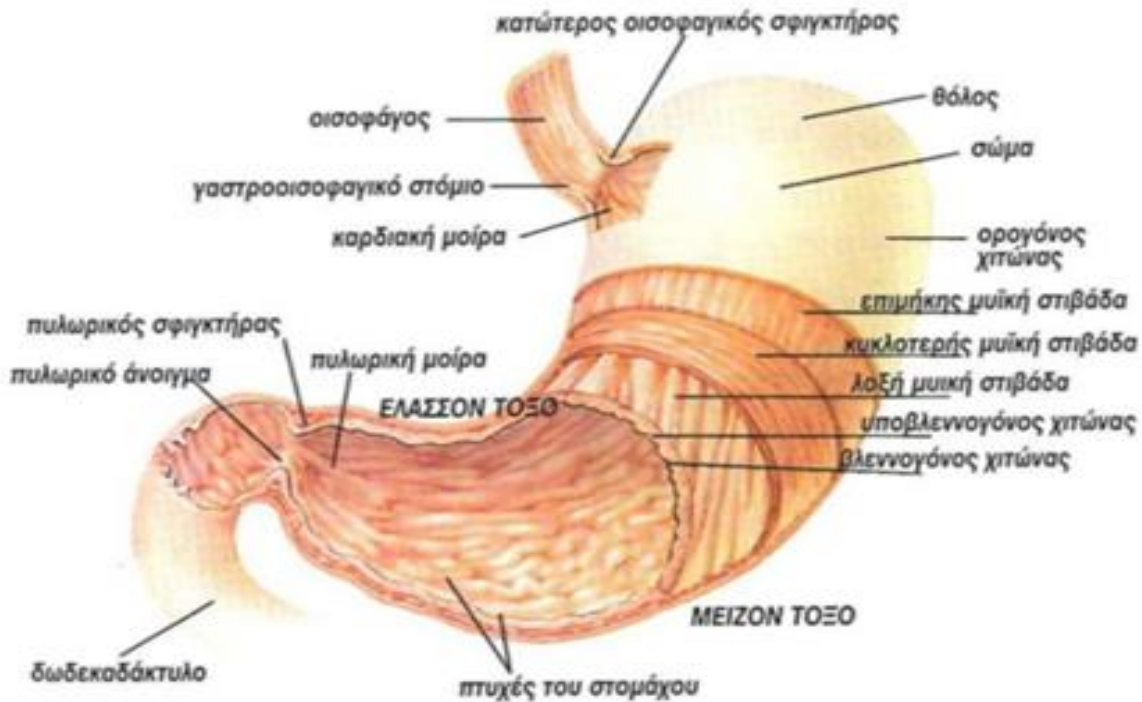
- Ο υποβλεννογόσιος χιτώνας αποτελείται από χαλαρό συνδετικό ιστό και μεγαλύτερα αιμοφόρα αγγεία. Μπορεί ακόμη και να περιέχει αδένες που εκκρίνουν ουσίες στον αυλό του ΓΕΣ.
- Ο μυϊκός χιτώνας περιλαμβάνει δύο στιβάδες λείων μυών. Η εσωτερική στιβάδα είναι κυκλωτερής ενώ η εξωτερική επιμήκης. Αυτοί οι μύες είναι υπεύθυνοι για την περισταλτική κίνηση, ένα προοδευτικό κύμα χάλασης που ακολουθείται από συστολή. Οι εντερικοί νευρώνες εντοπίζονται μεταξύ αυτών των δύο μυϊκών στιβάδων.
- Ο ορογόσιος χιτώνας αποτελείται από συνδετικό ιστό, που επικαλύπτεται από μονόστιβο πλακώδες επιθήλιο και περιβάλλει τους προαναφερθέντες χιτώνες.

ΣΩΜΑ

Οι δυο κύριοι τύποι κυττάρων στα στους γαστρικούς αδένες του σώματος του στομάχου είναι τα τοιχωματικά κύτταρα και τα κύρια κύτταρα. Το **τοιχωματικό** κύτταρο είναι μεγάλο ,τριγωνικό με κεντρικά εντοπισμένο πυρήνα ,άφθονο σε μιτοχόνδρια, με ενδοκυττάρσιους σωληνοκυστικούς μεμβρανικούς σχηματισμούς και σωληνίσκους. Εκκρίνει τόσο οξύ όσο και τον ενδογενή παράγοντα , μια γλυκοπρωτεΐνη που απαιτείται για την απορρόφηση της βιταμίνης Β12. Τα **κύρια** κύτταρα εκκρίνουν πεψινογόνα αλλά όχι οξύ και είναι σημαντικά μικρότερα σε μέγεθος. Επιπλέον, οι αδένες του σώματος του στομάχου περιέχουν επίσης **βλεννοπαραγωγά** κύτταρα και πέντε ή έξι τύπους **εντεροενδοκρινικών κυττάρων** τα οποία απελευθερώνουν ισταμίνη.

ΑΝΤΡΟ

Οι αδένες του άντρου του στομάχου δεν περιέχουν τοιχωματικά κύτταρα. Συνεπώς δεν εκκρίνουν οξύ ή ενδογενή παράγοντα. Περιέχουν κύρια και εντεροενδοκρινικά κύτταρα. Στα τελευταία περιλαμβάνονται τα G,D που εκκρίνουν γαστρίνη και σωματοστατίνη αντίστοιχα (παρακρινείς ρυθμιστές έκκρισης γαστρικού οξέος). Επιπλέον των κυττάρων των γαστρικών αδένων ,ο στόμαχος περιέχει και καλυπτήρια επιθηλιακά κύτταρα τα οποία καλύπτουν την εσωτερική πλευρά.



Εικόνα 1 Ανατομικά χαρακτηριστικά του στομάχου

II. ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΓΑΣΤΡΙΚΗΣ ΕΚΚΡΙΣΗΣ

Αδένες του

στομάχου^[17]

καρδιακοί :αποτελούνται από βλεννώδη κύτταρα και μπορεί να βρεθούν τοιχωματικά, κύρια ή ενδοκρινικά κύτταρα

γαστρικοί (75%): στον θόλο και στο σώμα. Αποτελούνται από τοιχωματικά, θεμέλια, βλεννώδη και ενδοκρινικά κύτταρα

πυλωρικοί αδένες (20-25%): αποτελούνται από βλεννώδη κύτταρα, από G κύτταρα που εκκρίνουν **γαστρίνη**, S κύτταρα που εκκρίνουν **σεκρετίνη**

Τοιχωματικά κύτταρα: το υδροχλωρικό οξύ παράγεται από τα τοιχωματικά κύτταρα βρίσκονται στο ανώτερο κυρίως τμήμα των αδενίων. Αυτά επίσης παράγουν τον ενδογενή παράγοντα. Για να παραχθεί το γαστρικό οξύ χρειάζεται να ενσωματωθεί στον εκκριτικό σωληνίσκο (τμήμα του τοιχωματικού κυττάρου) μία πρωτεΐνη, η H⁺,K⁺- ΑΤΡάση. Τα τοιχωματικά κύτταρα μπορούν να παράγουν έως 3 λίτρα υδροχλωρικού οξέος ημερησίως. Η πρωτεΐνη η H⁺,K⁺- ΑΤΡάση εισέρχεται

στην μεμβράνη του τοιχωματικού κυττάρου επιτρέποντας την ανταλλαγή ιόντων με την βοήθεια ενός ενζύμου , της φωσφορυλιωμένης αδενοσινοτρανσφεράσης.

Λειτουργία **κυρίων κυττάρων**: παράγουν πεψινογόνο και άλλα πρωτεολυτικά ένζυμα και βρίσκονται στο κάτω μέρος των αδενίων

Λειτουργία **ενδοκρινικών κυττάρων**: παράγουν την σεροτονίνη

Εκτός των άλλων βρίσκονται και **κύτταρα D** που παράγουν σωματοστατίνη που είναι ο κύριος μηχανισμός αναστολής της γαστρικής έκκρισης, **D1** που παράγουν **VIP**, κύτταρα **P** που παράγουν μομοπεσίνη και κύτταρα **PP** με παγκρεατικά πολυπεπτίδια.

Τρία εκκριταγωγά επάγουν άμεσα και έμμεσα την έκκριση γαστρικού οξέος από τα τοιχωματικά κύτταρα: η **ακετυλοχολίνη ,η γαστρίνη και η ισταμίνη**. Στο άμεσο μονοπάτι , διεγείρουν το τοιχωματικό κύτταρο προάγοντας την έκκριση H^+ στον αυλό. Στο έμμεσο μονοπάτι η ακετυλοχολίνη και η γαστρίνη διεγείρουν το εντεροχρωμαφινικό κύτταρο, με αποτέλεσμα την έκκριση ισταμίνης, η οποία στην συνέχεια δρα στο τοιχωματικό κύτταρο.

Τα τρία εκκριταγωγά οξέος δρουν είτε μέσω της $Ca^{++/}$ διακυλογλυκερολης είτε της κυκλικής μονοφωσφορικής αδενοσίνης.

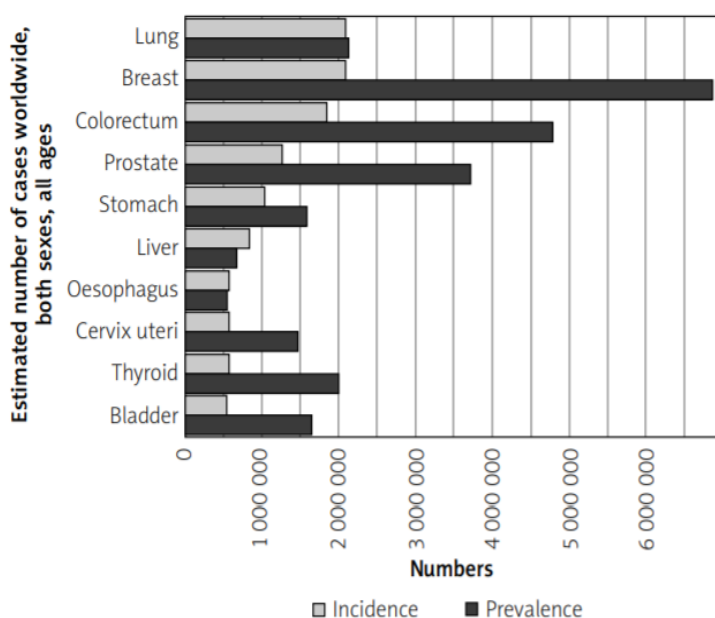
Τα βλενώδη κύτταρα παράγουν βλέννη η οποία είναι απαραίτητη για την προστασία γαστρικού επιφανειακού βλεννογόννου και αποτελεί μέρος του γαστρικού φραγμού διάχυσης. Η βλέννη αποτελείται κυρίως από βλεννίνη,φωσφολιπίδια, ηλεκτρολύτες και ύδωρ και ο συνδυασμός τους δημιουργεί μια στιβάδα βλενώδους πηκτώματος. Κάτω από την στιβάδα αυτή, παγιδεύεται HCO_3^- εκκρινόμενο από τα επιθηλιακά κύτταρα της εσωτερική επιφανείας του στομάχου, όταν διεγείρονται από ακετυλοχολίνη ,προσταγλανδίνες και οξέα. Έτσι διατηρείται ένα τοπικό pH γύρω στο 7. Με αυτό τον τρόπο εξουδετερώνεται το οξύ που διαχέεται μέσω της βλενώδους στιβάδας.

Προστατευτική δράση στον βλεννογόνο του στομάχου ασκούν και οι προσταγλανδίνες ιδιαίτερα η PGE_2 . Η τελευταία αφενός διεγείρει την έκκριση βλεννης – HCO_3 και αφετέρου αυξάνει την αιματική ροή στον βλεννογόνο, αποτρέποντας έτσι την παλινδρόμηση του περιεχομένου του στομάχου. [8]

ΚΑΡΚΙΝΟΣ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

I. ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

Πάνω από ένα εκατομμύριο κρούσματα γαστρικού καρκίνου διαγιγνώσκονται κάθε χρόνο σε όλο τον κόσμο. Ο καρκίνος στομάχου κατέχει την πέμπτη θέση στους πιο διαγνωσμένους καρκίνους στον κόσμο, και την έβδομη στους πιο διαδεδομένους.[6]



Εικόνα 2 Γράφημα της εκτιμώμενης επίπτωσης και επικράτησης των ογκολογικών περιστατικών παγκοσμίως και των δύο φύλων, όλων των ηλικιών[5]

Η ασθένεια γίνεται συμπτωματική σε προχωρημένο στάδιο. Το πενταετές ποσοστό επιβίωσης είναι σχετικά καλό μόνο στην Ιαπωνία, όπου φθάνει 90%. Το υψηλό ποσοστό επιβίωσης στην Ιαπωνία μπορεί να αποδοθεί στις ενδοσκοπικές εξετάσεις και στην πρόωμη εκτομή του όγκου. Στις ευρωπαϊκές χώρες, τα ποσοστά επιβίωσης κυμαίνονται από ~ 10% έως 30%

Γενικά, η γεωγραφική διακύμανση εμφάνισης των περιστατικών παρουσιάζει πολύ μεγάλη ανομοιογένεια, με τις αναπτυσσόμενες χώρες να κατέχουν τα υψηλότερα ποσοστά. Στις ανεπτυγμένες χώρες ο σχετικά μικρός επιπολασμός της νόσου μπορεί να αποδοθεί στα υψηλότερα πρότυπα υγιεινής, στην σωστή διατήρηση των τροφίμων, και στην υψηλή

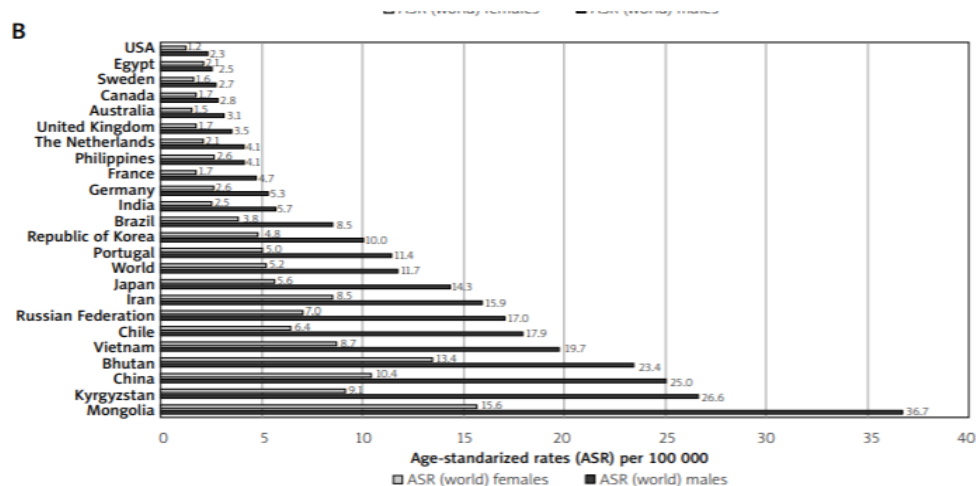
πρόσληψη φρέσκων φρούτων και λαχανικών καθώς και στην εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού (*H. pylori*). Ίσως σε αυτές τις συνθήκες να οφείλεται μια σταθερή μείωση στα περιστατικά εμφάνισης ΓΑ του σώματος του στομάχου σε αντίθεση με της καρδιάς που εμφανίζει ανοδική τάση [9,10]

Φυλετικός διαχωρισμός

Ο συνολικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου του γαστρικού ιστού από τη γέννηση έως την ηλικία των 74 ετών είναι 1,87% σε άνδρες και 0,79% σε γυναίκες παγκοσμίως .Ο γαστρικός καρκίνος είναι πιο διαδεδομένος στους άνδρες. Στις αναπτυγμένες χώρες, ο γαστρικός καρκίνος είναι 2,2 φορές πιο πιθανό να διαγνωσθεί σε άρρενα. Σε 5 χώρες παγκοσμίως, ο γαστρικός καρκίνος έχει την υψηλότερη κατάταξη σε σχέση με την πιθανότητα εμφάνισης στους άνδρες, ενώ σε καμία χώρα δεν κατέχει πρώτες θέσεις στον θηλυκό πληθυσμό.

Θνητότητα

Η θνησιμότητα του γαστρικού καρκίνου είναι υψηλότερη στους άνδρες. Τα ποσοστά θνησιμότητας είναι υψηλά στην κεντροανατολική Ασία και στην Λατινική Αμερική. Για τους άρρενες ο γαστρικός καρκίνος αποτελεί την πρωταρχική αιτία θανάτου στα ογκολογικά περιστατικά σε 10 χώρες παγκοσμίως, συγκεκριμένα σε ασιατικές χώρες όπως το Κιργιστάν, το Ιράν , το Τουρκμενιστάν[11]



Εικόνα 3 Ποσοστά της εκτιμώμενης θνητότητας και στα δύο φύλα, όλων των ηλικιών

Επιβίωση

Το ποσοστό της πενταετούς επιβίωσης είναι περίπου 30 % στις ΗΠΑ γεγονός που υποδηλώνει ότι τα περισσότερα περιστατικά είναι ήδη μεταστατικά την στιγμή της διάγνωσης. Τα διαγνωσμένα περιστατικά σε προμεταστατικό στάδιο, έχουν 67% πιθανότητα επιβίωσης για τα επόμενα πέντε έτη. Η εκτομή όγκων σταδίων IA ,IB σχετίζεται με 94% και 88% ποσοστά πενταετούς επιβίωσης, ενώ οι όγκοι σταδίου ΙΙIC μόνο με 18%. [12] Οι Ασιάτες ασθενείς στις ΗΠΑ φαίνεται ότι έχουν καλύτερη πρόγνωση (12% υψηλότερο ποσοστό επιβίωσης) από τους Καυκάσιους. [13] Στο Ηνωμένο Βασίλειο, το προσδόκιμο είναι της τάξεως του 20% και η δεκαετής επιβίωση ανέρχεται στο 15%. Ενώ φαίνονται μικρά ποσοστά, είναι αξιοσημείωτη η βελτίωση σε σχέση με τα ποσοστά προ σαράντα ετών, όπου η 5ετής επιβίωση ήταν της τάξεως του 5% και η 10ετής περίπου στο 4%. [14]

Αιτιολογικοί παράγοντες

Ο γαστρικός καρκίνος ανατομικά μπορεί να διαχωριστεί σε καρκίνο τμήματος της καρδιάς και σώματος. Ο διαχωρισμός αυτός έχει σημασία καθώς ο καρκίνος της καρδιάς όπως και το οισοφαγικό αδενοκαρκίνωμα παρουσιάζει αυξανόμενα ποσοστά εμφάνισης, ενώ οι άλλοι υπότυποι εμφανίζουν πτωτική τάση τα τελευταία 30 χρόνια. [10] Η αυξανόμενη συχνότητα εμφάνισης του καρκίνου της καρδιοοισοφαγικής συμβολής θα μπορούσε να αποδοθεί αφενός στην υψηλότερη πρόσληψη ζωικών λιπών που οδηγεί σε κεντρική παχυσαρκία. [15]

Επίσης, έχουν προταθεί ακόμα δύο διαφορετικές αιτιολογίες για τους υποτύπους του καρκίνου της καρδιάς [16]:

I. Οισοφαγική παλινδρόμηση σε ασθενείς χωρίς ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού

Απαιτείται πολύ όξινο περιβάλλον υψηλής περιεκτικότητας σε γαστρικό υγρό. Από την παλινδρόμηση δημιουργούνται νιτρώδεις ενώσεις με περιεχόμενο μεγάλο όγκο χολικών οξέων που εγκαθίστανται στο περιβάλλον του στομάχου. Αυτό παίζει βασικό ρόλο στην καρκινογένεση.

II. Ατροφική γαστρίτιδα λόγω εποικισμού του στομάχου από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού (H.pylori).

Στις παρακάτω ενότητες θα αναλυθούν λεπτομερώς οι σημαντικότεροι παράγοντες που σχετίζονται με την παθογένεση του καρκίνου του στομάχου [17]. Συνοπτικά αναφέρονται:

ΠΕΡΙΒΑΛΛΟΝΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Διατροφή

Γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση

Helicobacter pylori

Erstein – Barr

Κάπνισμα

Ακτινοβολία

Ιστορικό χειρουργείου καλοήθους γαστρικού έλκους

ΓΕΝΕΤΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ

Ομάδα αίματος A

Κακοήθης αναιμία

Ιστορικό κληρονομικού μη πολυποδιασικού ορθοκολικού καρκίνου

Σύνδρομο Li-Fraumeni

II. ΙΣΤΟΠΑΘΟΛΟΓΙΚΗ ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΝΕΟΠΛΑΣΜΑΤΩΝ ΤΟΥ ΣΤΟΜΑΧΟΥ

Ο καρκίνος του στομάχου είναι επιθηλιακός όγκος προερχόμενος από τα βλεννοπαραγωγικά κύτταρα του αυχένα των αδένων του βλεννογόνου του στομάχου. Πρόκειται για όγκο σχεδόν πάντα πρωτοπαθή και συνήθως μονήρη. Μπορεί να εντοπιστεί σε οποιαδήποτε μοίρα του στομάχου, αλλά συνήθως αναπτύσσεται στην αντροπυλωρική του μοίρα. Ο πιο συνήθης ιστολογικός τύπος του καρκίνου στομάχου είναι το αδενοκαρκίνωμα. Οι καρκίνοι στομάχου στην πλειονότητά τους (95%) είναι αδενοκαρκινώματα (εντερικού ή διαχύτου τύπου σύμφωνα με την κατάταξη κατά Lauren). Ακολουθεί το λέμφωμα (4%) και το λειομυοσάρκωμα (1%), καθώς και νευροενδοκρινικοί και στρωματικοί όγκοι. Άλλα σπάνια νεοπλάσματα είναι ο καρκίνος από πλακώδη κύτταρα, το αγγειοσάρκωμα, και τα μεταστατικά νεοπλάσματα από παρακαείμενες ή απομακρυσμένες πρωτοπαθείς εστίες. Οι καρκίνοι εντερικού τύπου εξελίσσονται προοδευτικά από φυσιολογικό γαστρικό επιθήλιο, σε χρόνια ατροφική γαστρίτιδα (συνήθως εξαιτίας της λοίμωξης με *H. Pylori*), ακολούθως σε εντερική μεταπλασία, στη συνέχεια σε δυσπλασία και τελικά σε καρκίνο του στομάχου. Οι καρκίνοι

διάχυτου τύπου είναι πιο διηθητικοί, επιθετικότερης συμπεριφοράς και συνήθως χαρακτηρίζονται από απώλεια της E-cadherin, η οποία είναι μια διαμεμβρανική πρωτεΐνη υπεύθυνη για την προσκόλληση των επιθηλιακών κυττάρων.

Η παθολογοανατομική ταξινόμηση βασίζεται σε μακροσκοπικά και μικροσκοπικά κριτήρια.

Μακροσκοπική κατάταξη κατά Borjmann.

Σύμφωνα με αυτήν, οι καρκινωμάτωσης αλλοιώσεις κατατάσσονται σε 5 τύπους, ανάλογα με τα μακροσκοπικά μορφολογικά χαρακτηριστικά τους.

Τύπος I: Πολυποειδής ή ανθοκραμβοειδής ή εκβλαστικός.

Τύπος II: Ελκωτικός ή διεισδυτικός.

Τύπος III: Ελκωτικός και διηθητικός.

Τύπος IV: Διηθητικός, διάχυτος, επεκτατικός ή σκίρρος.

Τύπος V: Αδιαβάθμητος γαστρικός καρκίνος

Τα μορφολογικά χαρακτηριστικά του όγκου και ο βαθμός διαφοροποίησής του επηρεάζουν την πρόγνωση σε κάθε περίπτωση

Μικροσκοπική κατάταξη κατά Lauren.[18] Είναι η πλέον διαδεδομένη κατάταξη και συνδυάζει μορφολογικά στοιχεία με δεδομένα της βιολογικής συμπεριφοράς των νεοπλασματικών κυττάρων. Σύμφωνα με αυτήν, ο καρκίνος του στομάχου διακρίνεται σε δύο τύπους, τον εντερικό και το διάχυτο. Ο εντερικός τύπος χαρακτηρίζεται από καλά διαφοροποιημένα κύτταρα που έχουν την τάση να σχηματίζουν αδένες ή νησίδια. Κύριο στοιχείο της βιολογικής συμπεριφοράς του είναι η διάχυτη λεμφοκυτταρική διήθηση του συνδετικού υποστρώματος. Ο διάχυτος τύπος χαρακτηρίζεται από νεοπλασματικά κύτταρα μονήρη ή σε μικρές αθροίσεις, που διηθούν το βλεννογόνο σε διάχυτο πρότυπο. Ο τύπος αυτός δε χαρακτηρίζεται από σημαντική παρουσία φλεγμονής. Ο διάχυτος τύπος σπάνια διαγιγνώσκεται σε πρώιμο στάδιο, καθώς χαρακτηρίζεται από έντονη επεκτατική δραστηριότητα.

Τοπογραφικά η κατανομή του αδενοκαρκινώματος είναι 39% στο ανώτερο 1/3 του στομάχου, 17% στο μέσο, 32% στο κατώτερο τριτημόριο και 12% σε όλο το στομάχι. Αξίζει να αναφερθεί ξεχωριστά ο καρκίνος της καρδιάς του στομάχου, δηλ. της μικρής ανατομικής περιοχής ακριβώς κάτωθεν του

γαστροοισοφαγικού στομίου, η συχνότητα του οποίου παρουσιάζει αυξητική τάση, σε αντίθεση με τον καρκίνο του υπολοίπου στομάχου που μειώνεται. [19]

Έχει προταθεί μία καινούργια μοριακή ταξινόμηση του γαστρικού καρκίνου σε τέσσερις υποτύπους (Bass A.J et al. Nature,2014):

- Όγκοι θετικοί στον Epstein-Barr ιό, οι οποίοι εμφανίζουν επαναλαμβανόμενες μεταλλάξεις του γονιδίου PIK3CA, ακραία υπερμεθυλίωση DNA και ενίσχυση των γονιδίων JAK2, CD274 (επίσης γνωστό ως PD-L1) και PDCD1LG2 (επίσης γνωστό ως PD-L2).
- μικροδορυφορικοί ασταθείς όγκοι, οι οποίοι εμφανίζουν αυξημένα ποσοστά μετάλλαξης, συμπεριλαμβανομένων μεταλλάξεων γονιδίων που κωδικοποιούν στοχευμένες πρωτεΐνες ογκογονικής σηματοδότησης.
- γονιδιωματικά σταθεροί όγκοι, οι οποίοι εμπλουτίζονται για τις διάχυτες ιστολογικές παραλλαγές και μεταλλάξεις του RHOA ή συντήξεων που εμπλέκουν πρωτεΐνες που ενεργοποιούν την RHO-GTPάση και
- όγκοι με χρωμοσωμική αστάθεια, οι οποίοι εμφανίζουν έντονη ανευπλοειδία και εστιακή ενίσχυση του υποδοχέα τυροσίνης-κινασών

Η ταξινόμηση αυτή έχει κλινικές προεκτάσεις δεδομένου ότι σήμερα υπάρχουν αντικαρκινικά, ογκολογικά φάρμακα τα οποία στοχεύουν ακριβώς στο φλεγμονώδες υπόστρωμα του καρκίνου.

III. ΚΛΙΝΙΚΗ ΔΙΑΓΝΩΣΗ

Κλινικοί τύποι της νόσου

1. Πρώιμος καρκίνος: ορίζεται ως ο καρκίνος του στομάχου που περιορίζεται στο βλεννογόνο και υποβλεννογόνο χιτώνα, με ή χωρίς λεμφαδενικές μεταστάσεις
2. Ελκωτικό καρκίνωμα: πρόκειται για βαθύ, διατριπνών και ελκωτικό όγκο που επεκτείνεται σε όλες τις στοιβάδες του στομάχου.
3. Πολυποειδές καρκίνωμα: πρόκειται για ευμεγέθεις ανθοκραμβοειδείς ενδοαυλικές εξεργασίες που μεθίστανται καθυστερημένα.
4. Όψιμο καρκίνωμα: χαρακτηρίζεται από άτυπη συμπτωματολογία που εκδηλώνεται σε προχωρημένο στάδιο, λόγω της εντόπισής του στο σώμα ή στο μείζον τόξο του στομάχου.

5. Πλαστική λινίτιδα: ο όγκος διηθεί όλα τα στρώματα του στομάχου και χαρακτηρίζεται από έντονη δεσμοπλαστική αντίδραση, η οποία συχνά καθιστά δύσκολο τον ιστολογικό προσδιορισμό των κακοήθων κυττάρων.

Η διάγνωση του καρκίνου στομάχου γίνεται συνήθως με γαστροσκόπηση και λήψη βιοψιών από τον όγκο. Η αξονική τομογραφία θώρακος και κοιλίας και το σπινθηρογράφημα οστών βοηθούν στην ακριβή σταδιοποίηση της νόσου μέσω της ανάδειξης πιθανών μεταστατικών εστιών.

IV. ΘΕΡΑΠΕΙΑ

A) Πρώιμης νόσου

Η θεραπεία διαφοροποιείται ανάλογα με τα στάδια της νόσου:

Στάδιο 1 :

Ενδοσκοπική αφαίρεση

Γαστρεκτομή

Γαστρεκτομή με λεμφαδενικό καθαρισμό

Στάδιο II,III:

Χειρουργική αντιμετώπιση, γαστρεκτομή και λεμφαδενικός καθαρισμός

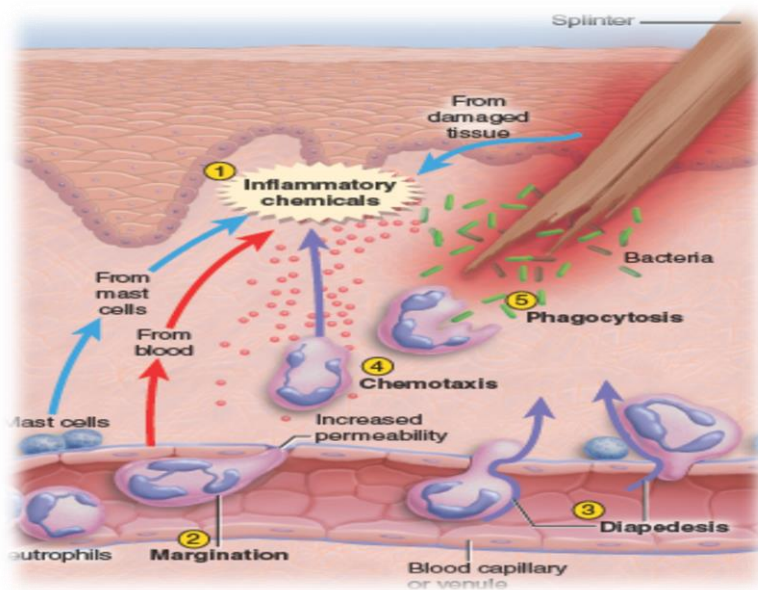
B) Προχωρημένης νόσου

Προχωρημένη νόσος χαρακτηρίζεται είτε όταν είναι μεταστατική κατά τη διάγνωση , είτε όταν υποτροπιάζει μετά την αρχική αντιμετώπιση. Χορηγείται χημειοθεραπεία και φαίνεται ότι ο συνδυασμός είναι αποτελεσματικότερος από την μονοθεραπεία. [20]

Χορηγείται 5 φθόριοουρακίλη, πλατίνα, επιρουβικίνη, δοξορουβικίνη, δοσεταξέλη, πακλιταξέλη, ιρινοτεκάνη. Ασθενείς με όγκους στομάχου που χαρακτηρίζονται από την υπερέκφραση του γονιδίου HER2 και διαγιγνώσκονται σε μεταστατικό στάδιο, αποκομίζουν όφελος από τη χορήγηση του μονοκλωνικού αντισώματος τραστουζουμάμπη [21]

ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Ο καταρράκτης της φλεγμονώδους απόκρισης είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενος και ζωτικής σημασίας για την ακεραιότητα του βλεννογόνου και την αποτροπή εισόδου παθογόνων. Έχει τεκμηριωθεί πλέον επαρκώς η συσχέτιση της χρόνιας φλεγμονής με την καρκινογένεση [22]. Ωστόσο, ενώ τα μονοπάτια της οξείας φλεγμονώδους αντίδρασης έναντι βλαπτικού παράγοντα έχουν διεξοδικά μελετηθεί και αποσαφηνιστεί σε μεγάλο βαθμό τα τελευταία χρόνια, οι γνώσεις μας για τα αίτια και την πρόκληση της εντοπισμένης χρόνιας και συστηματικής φλεγμονής είναι πολύ περιορισμένες. Σε πληθώρα νοσημάτων όπως για παράδειγμα ο διαβήτης, η συστηματική φλεγμονή φαίνεται να έχει διαφορετικούς υποκινητές από την οξεία και μάλλον η διαταραγμένη ομοιόσταση επιφέρει δυσλειτουργία του ιστού. Η φλεγμονή καθορίζεται από τα εξής συμπτώματα: ερυθρότητα, θερμότητα, πόνο και οίδημα, τα οποία είναι απόρροια της δράσης των κυτοκινών και άλλων φλεγμονωδών μεσολαβητών. Η διαστολή και η αύξηση της διαπερατότητας των αγγείων επιφέρει αύξηση της αιματικής ροής, διάχυση των πρωτεϊνών και διήθηση υγρού στον μεσοκυττάριο χώρο με αποτέλεσμα την εξοίδηση της φλεγμαινουσας περιοχής. Με την έναρξη της φλεγμονής τα κυκλοφορούντα ουδετερόφιλα αρχίζουν να μετακινούνται προς τον προσβεβλημένο ιστό, διασχίζοντας το ενδοθήλιο με την διαδικασία της διαπίδυσης. Τα ουδετερόφιλα μπορούν να μετακινηθούν αμοιβαδοειδώς με ταχύτητες που φτάνουν και τα 40 μm/λεπτό. Τα μόρια που εξαναγκάζουν σε κίνηση τα λευκοκύτταρα ονομάζονται **χημειοτακτικά** και η κίνηση των λευκοκυττάρων προς την κατεύθυνση πήξης του χημειοτακτικού παράγοντα ονομάζεται **χημειοταξία**. [17,21]

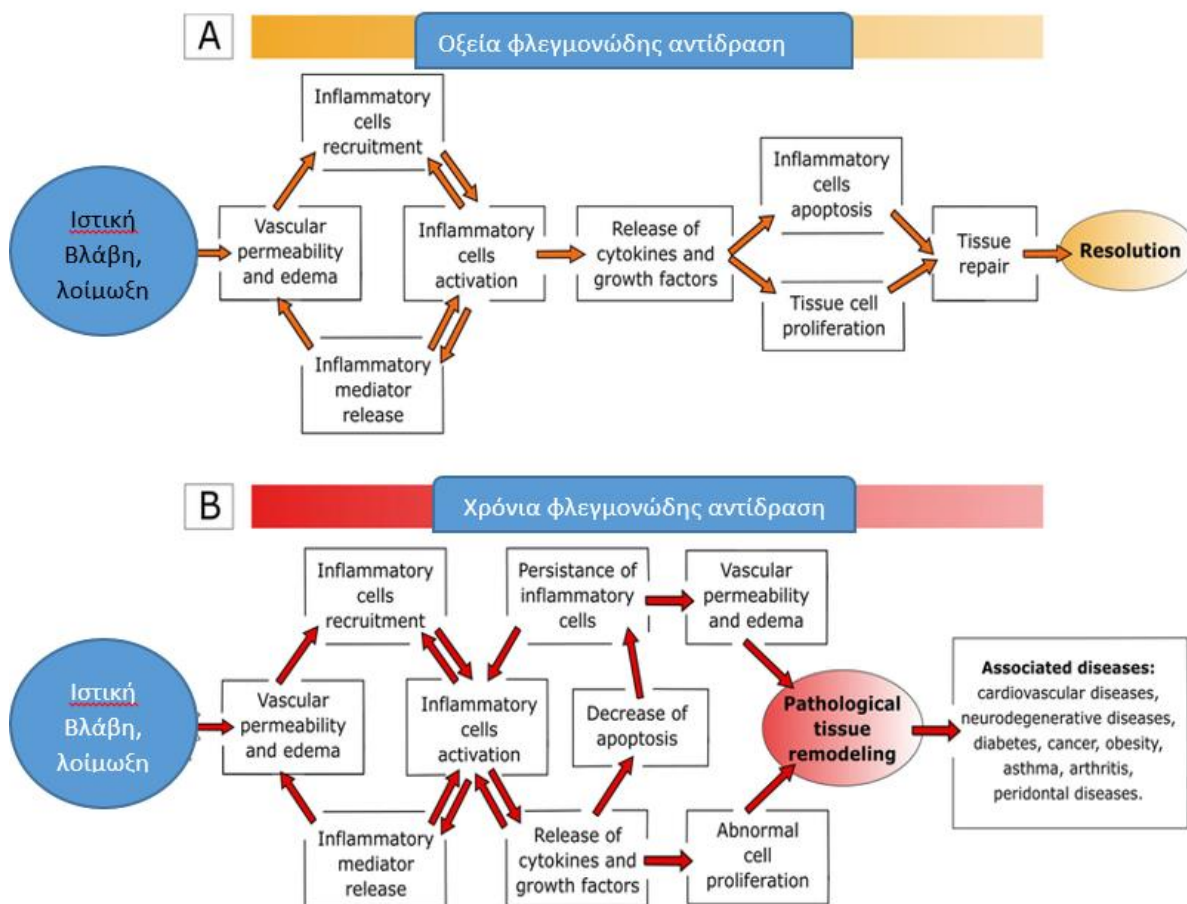


Εικόνα 4 Ο ρόλος των λευκοκυττάρων στην ιστική θλάξη [22]

Με την ενεργοποίηση των ουδετεροφίλων από τους μεσολαβητές της φλεγμονής έχει ως αποτέλεσμα την απελευθέρωση των τοξικών συστατικών τους, όπως οι ενεργές ρίζες οξυγόνου (reactive oxygen species, ROS) και αζώτου, πρωτεΐνωση 3, καθεψίνη G, και ελαστάση με σκοπό την εξάλειψη των παθογόνων. Ωστόσο, ο μηχανισμός άμυνας δεν παρουσιάζει εξειδίκευση, με αποτέλεσμα την παράπλευρη βλάβη φυσιολογικού ιστού. [22,23]

Εάν η οξεία ανοσολογική απόκριση αποτύχει να εξαλείψει το αντιγόνο, η φλεγμονώδης διαδικασία παραμένει και αποκτά νέα χαρακτηριστικά. Η διήθηση των ουδετεροφίλων αντικαθίσταται με μακροφάγα και σε περίπτωση μόλυνσης με Τα κύτταρα. Εάν ο συνδυασμός αυτών δεν αποδειχθεί αποτελεσματικός, παγιώνεται μία χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση που συνεπάγεται σχηματισμό κοκκιωμάτων και τριτοταγών λεμφικών σχηματισμών, ανάλογα με το αίτιο που την προκαλεί. [24,25]

Εύλογα συμπεραίνει κανείς τον διττό ρόλο της φλεγμονής: είναι μεν θεμελιώδης προστατευτικός μηχανισμός, αλλά με την απορρύθμισή της μπορεί να καταλήξει εξαιρετικά επιβλαβής. [26]



Εικόνα 5 Διαφορές οξείας-χρόνιας φλεγμονής (Murdoch et al. 2010).

ΟΞΕΙΔΩΤΙΚΟ ΣΤΡΕΣ ΚΑΙ ΧΡΟΝΙΑ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Οι περισσότερες χρόνιες φλεγμονώδεις αποκρίσεις χαρακτηρίζονται από υπερπαραγωγή κυτοκινών TNF- α , IL-1b, IL-6, IFN-g), χημειοκινών (IL-8, MCP-1), εικοσανοειδών (PGE₂, LTs τεσσάρων σειρών) και μεταλλοπρωτεΐνασών μήτρας. Αυξημένα επίπεδα αυτών των μεσολαβητών δρουν ως ενισχυτές της φλεγμονώδους διαδικασίας (παραδείγματος χάριν προσελκύοντας περαιτέρω φλεγμονώδη κύτταρα στο σημείο) και συμβάλλουν στην καταστροφή των ιστών. Ο μεταγραφικός παράγων NF-κβ ασκεί θετική ρύθμιση σε πολλούς μεσολαβητές. Η είσοδος των φλεγμονωδών κυττάρων στις θέσεις της φλεγμονώδους δραστηριότητας ενισχύεται από την αυξητική ρύθμιση των μορίων προσκόλλησης στο ενδοθήλιο. Αυτή η διαδικασία προωθείται από φλεγμονώδεις κυτοκίνες, συχνά ενεργώντας μέσω του NF-κβ. Το επαναλαμβανόμενο μοτίβο τραυματισμός-επούλωση-επιδιόρθωση με την μεσολάβηση αυτών των χημειοτακτικών παραγόντων οδηγεί σε ιστική ανάπλαση. Το αποτέλεσμα της διαίωσης αυτού του μοτίβου είναι η υπερφόρτωση με ενεργά οξειδωτικά μόρια. Όταν τα αντιοξειδωτικά συστήματα του οργανισμού είναι εξασθενημένα, αποτυγχάνεται η αδρανοποίηση αυτών των μορίων και μετατοπίζεται η οξειδοαναγωγική ισορροπία. Αυτή η μετατόπιση επάγει την μη ελεγχόμενη ενεργοποίηση του προφλεγμονώδους μεταγραφικού παράγοντα NF-κβ, την παραγωγή ελευθέρων ριζών οξυγόνου και αζώτου. Ο όρος που περιγράφει την παραπάνω διαδικασία είναι το οξειδωτικό στρες. [27]

ΚΥΤΟΚΙΝΕΣ

Κυτοκίνες ή κυτταροκίνες ονομάζονται χαμηλού μοριακού βάρους πρωτεΐνες –προϊόντα της ανοσολογικής απόκρισης του οργανισμού[28]. Έχουν οριστεί σε έξι ομάδες;

- Ιντερλευκίνες ILs (IL-1, IL-2 κλπ.)
- Ιντερφερόνες IFNs (IFN- α , IFN- β , IFN- γ)
- Παράγοντες νέκρωσης όγκων TNFs(TNF- α , TNF- β)
- Αυξητικοί παράγοντες GFs (NGF, EGF)
- Παράγοντες διέγερσης αποικιών CSFs (M-CSG, G-CSF, GM-CSF)
- Χημειοκίνες CC (RANTES, MCP-1, MIP-1 α)

Οι κυτοκίνες είναι οι ρυθμιστικοί μεσολαβητές της φυσικής και ειδικής ανοσίας του οργανισμού.[29]Έχουν ταυτοποιηθεί διάφορες κυτοκίνες εκκρινόμενες από ανοσοκύτταρα που διεισδύουν στον γαστρικό βλεννογόνο στα πλαίσια της φλεγμονώδους αντίδρασης. Η δράση τους στα επιθηλιακά, ενδοθηλιακά και ανοσοκύτταρα είναι πλειοτροπική. Θεωρούνται επιπρόσθετος παράγοντας κινδύνου ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου καθώς πρόσφατες έρευνες έχουν εστιάσει στην

ταυτοποίηση μιας ομάδας βιοδεικτών (συμπεριλαμβανομένων γενετικών πολυμορφισμών που ελέγχουν τις φλεγμονώδεις αποκρίσεις) που θα μπορούσαν να αποτελούν δείκτες ευαισθησίας στην λοίμωξη ή στον καρκίνο.[30,31]

Σε μοντέλα ποντικών, οι κυτοκίνες που εμπλέκονται σε διαταραχές όπως στην ατροφία των βρεγματικών κυττάρων (IL-4, IL-6, IL-11, IL-33, interferon (IFN)- γ , and gp130 receptor), στην μεταπλασία (IL-1 β , IL-6, IL-11, IL-13, IL-33, IFN- γ , and gp130 receptor), και στον μετατρεπτικό παράγοντα ανάπτυξης TGF)- β έχουν ταξινομηθεί.[32]

Κάποιοι πολυμορφισμοί γονιδίων κυτοκινών που έχουν μελετηθεί παρατίθενται πιο κάτω:

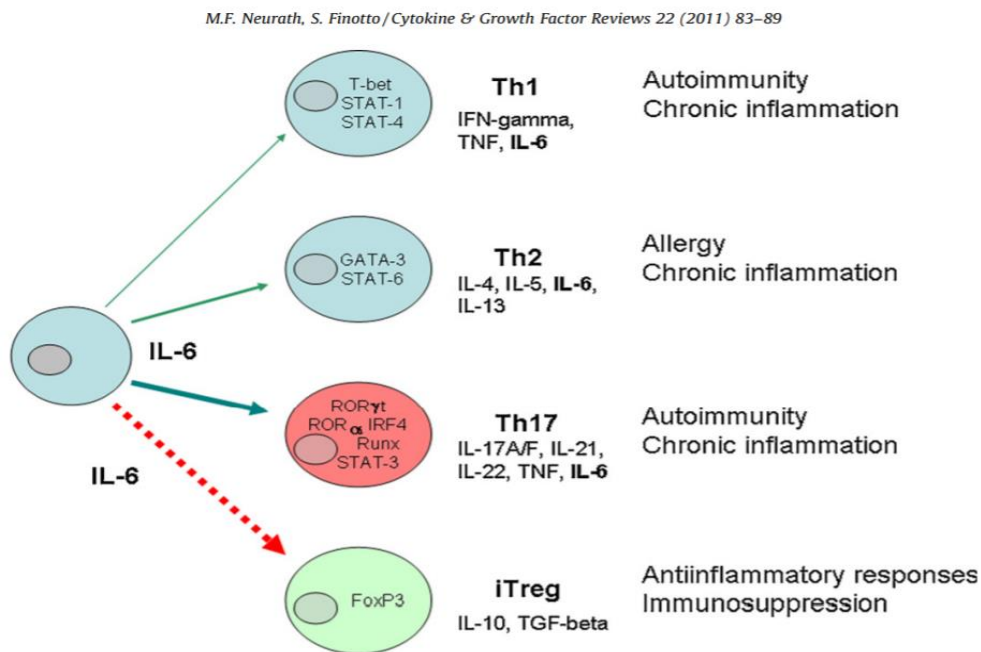
| | | |
|---------------------------------|---|---|
| IL-1 β | Υπογλωρυδρία, ευνοεί την ενίσχυση της φλεγμονής | Εμπλέκεται στην καρκινογένεση |
| IL-1R | Υπογλωρυδρία | Εμπλέκεται στην καρκινογένεση |
| TNP-A | Υπογλωρυδρία | Συσχετίζεται με τις γαστρικές επιπολικές προκαλούμενες από h.pylori |
| IL-8 | Απελευθέρωση σε λοίμωξη από H. pylori | Δεν έχει αποδειχθεί συσχέτιση με καρκινογένεση |
| IL-2 | Ενίσχυση φλεγμονής | Αύξηση κινδύνου εμφάνισης γαστρικού καρκίνου |
| IL-10-1082 GG-plus-GE έναντι AA | ο γονότυπος συσχετίστηκε με αυξημένο κίνδυνο εντερικού τύπου γαστρικού καρκίνου | |
| IL-17F | Απελευθέρωση σε λοίμωξη από H. pylori | Αύξηση κινδύνου εμφάνισης γαστρικού καρκίνου σε κινεζικό πληθυσμό |

Πληθώρα μελετών υποδεικνύει ότι πολλές κυτοκίνες εμπεριέχουν γενετικούς πολυμορφισμούς που επηρεάζουν τον βαθμό έκφρασής τους και διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στα νοσήματα του στομάχου που προκαλούνται από την λοίμωξη με ελικοβακτηρίδιο. [2]

Η έκκριση κυτοκινών αποκτά ιδιαίτερη σημασία στην περίπτωση αποτυχίας αποκατάστης της φλεγμονής ή τυχόν ιστικής βλάβης. Τόσο οι κυτοκίνες με αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες (IL-10, TGFβ) όσο και η κινητοποίηση των T-ρυθμιστικών κυττάρων –καταστολέων των λεμφοκυττάρων αποτελούν ανοσορρυθμιστικούς μηχανισμούς.[33] Ωστόσο τα τελευταία χρόνια μελετάται ο ρόλος των ρυθμιστικών κυττάρων –ιδίως των Tregs- στην διαδικασία της χρόνιας φλεγμονώδους αντίδρασης, καθώς φαίνεται ότι η συσσώρευσή τους οδηγεί σε αδυναμία εξάλειψης των παθογόνων με επακόλουθο την παγίωση την φλεγμονής.[34,35]

Ιντερλευκίνη 6 –IL6

Η IL-6 ρυθμίζει την αντίσταση των T κυττάρων έναντι της απόπτωσης, προκαλεί την ενεργοποίηση των βοηθητικών κυττάρων T και ελέγχει την ισορροπία μεταξύ των ρυθμιστικών κυττάρων T και των κυττάρων Th17. Πρόσφατα ευρήματα υποδηλώνουν ότι ο αποκλεισμός της σηματοδότησης IL-6 είναι αποτελεσματικός στη θεραπεία πειραματικών μοντέλων αυτοάνοσων και χρόνιων φλεγμονωδών παθήσεων καθώς και μοντέλα καρκίνου που σχετίζονται με φλεγμονή. [36]



Εικόνα 6 Δράσεις της IL-6 στην διαφοροποίηση των T κυττάρων. Η IL-6 προτιμά την παραγωγή των Th2 και Th-17 κυττάρων αλλά ασκεί αξιολογική δράση στην δημιουργία των T ρυθμιστικών (Tregs) [36]

ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ

Το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού είναι ένα μικροαερόφιλο μη σπορογόνο βακτήριο, που ενδημεί σε υγρό στοιχείο με μεγάλο εύρος οξύτητας (3-6) γεγονός που εξηγεί και την επιβίωσή του στο pH του στομάχου. Δεν έχει αποδειχθεί η μετάδοσή του από ζώο σε άνθρωπο, πιθανότατα διασπείρεται από τον άνθρωπο στο φυσικό περιβάλλον και μεταδίδεται από άνθρωπο σε άνθρωπο. Η κύρια δεξαμενή του μικροβίου είναι ο γαστρικός βλεννογόνος. Η μετάδοση του *H.pylori* μέσω ενδοσκοπίου έχει καλά τεκμηριωθεί, καθιστώντας αναγκαία την ενδελεχή αποστείρωση του ενδοσκοπίου.[37]

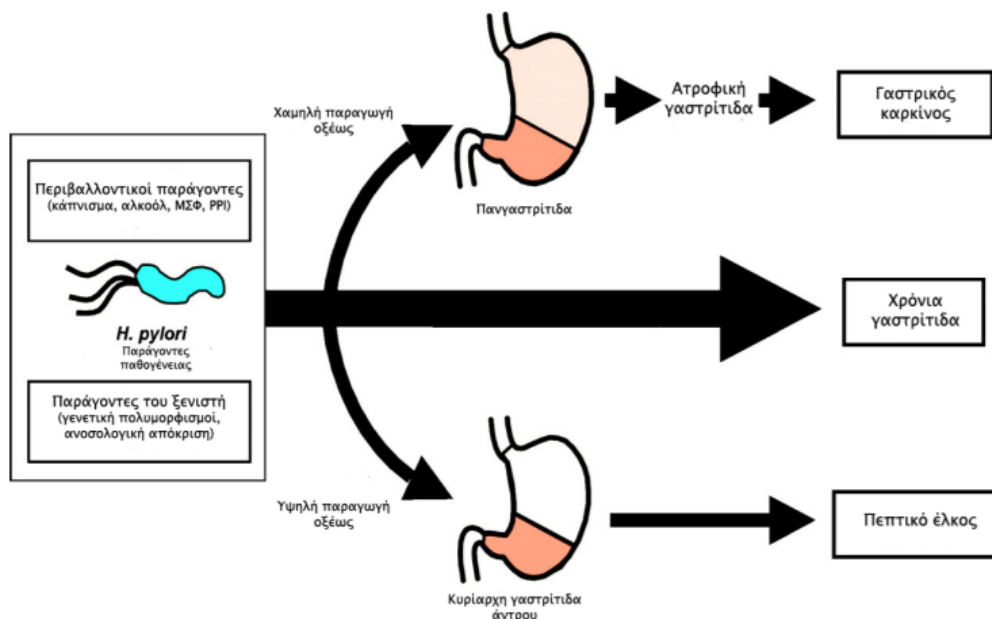
Η χρόνια φλεγμονή με μεσολαβητή το *H.pylori* μπορεί να καταστρέψει την αρχιτεκτονική του γαστρικού βλεννογόνου και ο κατεστραμμένος ιστός να αντικατασταθεί από ατροφικό, ινώδες και εντερικού τύπου επιθήλιο.

Η πρωταρχική παθολογία είναι η χρόνια γαστρίτιδα και οι υπόλοιπες παθολογικές καταστάσεις είναι απόρροια της χρόνιας φλεγμονής. Ωστόσο είναι μικρό το ποσοστό των ασθενών που εμφανίζουν τελικά γαστρικό καρκίνο ενώ έχουν διαγνωστεί αρχικά με λοίμωξη από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού, γεγονός που δηλώνει την συμμετοχή και άλλων επιβαρυντικών παραγόντων στην εξέλιξη της νεοπλασίας. Ένας σημαντικός αριθμός πρόσφατων εργασιών, έχει συνδέσει τη λοίμωξη με *H. Pylori* με την ανάπτυξη ενός ιδιαίτερου τύπου non-Hodgkin λεμφώματος του στομάχου που ονομάζεται MALT (mucosa associated lymphoid tissue) λέμφωμα. Ο κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος σε παρουσία λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο έχει υπολογιστεί ότι είναι επταπλάσιος του φυσιολογικού. Ένα ποσοστό μεγαλύτερο του 85% των low-grade και αντίστοιχα 40% των high-grade λεμφωμάτων, σχετίζεται αιτιολογικά με αυτήν. Ο φυσιολογικός γαστρικός βλεννογόνος δεν διαθέτει λεμφικό ιστό, πιστεύεται δε ότι η χρόνια λεμφοκυτταρική αντίδραση που προκαλείται από το ελικοβακτηρίδιο μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη λεμφοκυτταρικών θυλακίων. Ο χρόνιος αυτός αντιγονικός ερεθισμός είναι δυνατόν επίσης να οδηγήσει σε μονοκλωνική υπερπλασία και τελικά ανάπτυξη MALT λεμφώματος. Εξαιρετική σημασία σε αυτό τον τύπο λεμφώματος του στομάχου, έχει η διαπίστωση που υποστηρίζεται από σημαντικό αριθμό εργασιών, ότι η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου με τη συνδυασμένη χορήγηση αντιβιοτικών, οδηγεί στην υποστροφή του λεμφώματος.

Ένας συνδυασμός αποκρίσεων του ξενιστή, αντιδράσεων των βακτηριακών παθογόνων, και περιβαλλοντικών παραγόντων συμβάλλουν στον προκαρκινικό καταρράκτη που καταλήγει στο γαστρικό αδενοκαρκίνωμα. [38]

Ένας σημαντικός αριθμός πρόσφατων εργασιών, έχει συνδέσει τη λοίμωξη με *H. Pylori* με την ανάπτυξη ενός ιδιαίτερου τύπου non-Hodgkin λεμφώματος του στομάχου που ονομάζεται MALT (mucosa associated lymphoid tissue) λέμφωμα. Ο κίνδυνος ανάπτυξης λεμφώματος σε παρουσία λοίμωξης από ελικοβακτηρίδιο έχει υπολογιστεί ότι είναι επταπλάσιος του φυσιολογικού. Ένα

ποσοστό μεγαλύτερο του 85% των low-grade και αντίστοιχα 40% των high-grade λεμφωμάτων, σχετίζεται αιτιολογικά με αυτήν. Ο φυσιολογικός γαστρικός βλεννογόνος δεν διαθέτει λεμφικό ιστό, πιστεύεται δε ότι η χρόνια λεμφοκυτταρική αντίδραση που προκαλείται από το ελικοβακτηρίδιο μπορεί να οδηγήσει στην ανάπτυξη λεμφοκυτταρικών θυλακίων. Ο χρόνιος αυτός αντιγονικός ερεθισμός είναι δυνατόν επίσης να οδηγήσει σε μονοκλωνική υπερπλασία και τελικά ανάπτυξη MALT λεμφώματος. Εξαιρετική σημασία σε αυτό τον τύπο λεμφώματος του στομάχου, έχει η διαπίστωση που υποστηρίζεται από σημαντικό αριθμό εργασιών, ότι η εκρίζωση του ελικοβακτηριδίου με τη συνδυασμένη χορήγηση αντιβιοτικών, οδηγεί στην υποστροφή του λεμφώματος. συγκεκριμένα, η φλεγμονώδης απόκριση τύπου Th-1 στην *H.pylori* λοίμωξη διαφέρει από οργανισμό σε οργανισμό. Η γαστρίτιδα είναι απόρροια αυτής της απόκρισης και οι μορφολογικές αλλοιώσεις που μπορεί να επιφέρει ,δύνανται να οδηγήσουν στην καρκινογένεση. Επίσης το βακτηριακό στέλεχος πρέπει να διαθέτει συγκεκριμένα χαρακτηριστικά για να δημιουργήσει τις ιδανικές συνθήκες εγκατάστασης (υποχλωρυδρία) σε συνδυασμό με το ανοσολογικό προφίλ του ξενιστή. Η αναστολή του γαστρικού οξέος στο στομάχι επιτρέπει τον εποικισμό με άλλα μικρόβια στο στομάχι και την μετατροπή των νιτροζαμινών της τροφής στα δυνητικά καρκινογόνα νιτρώδη.[39]



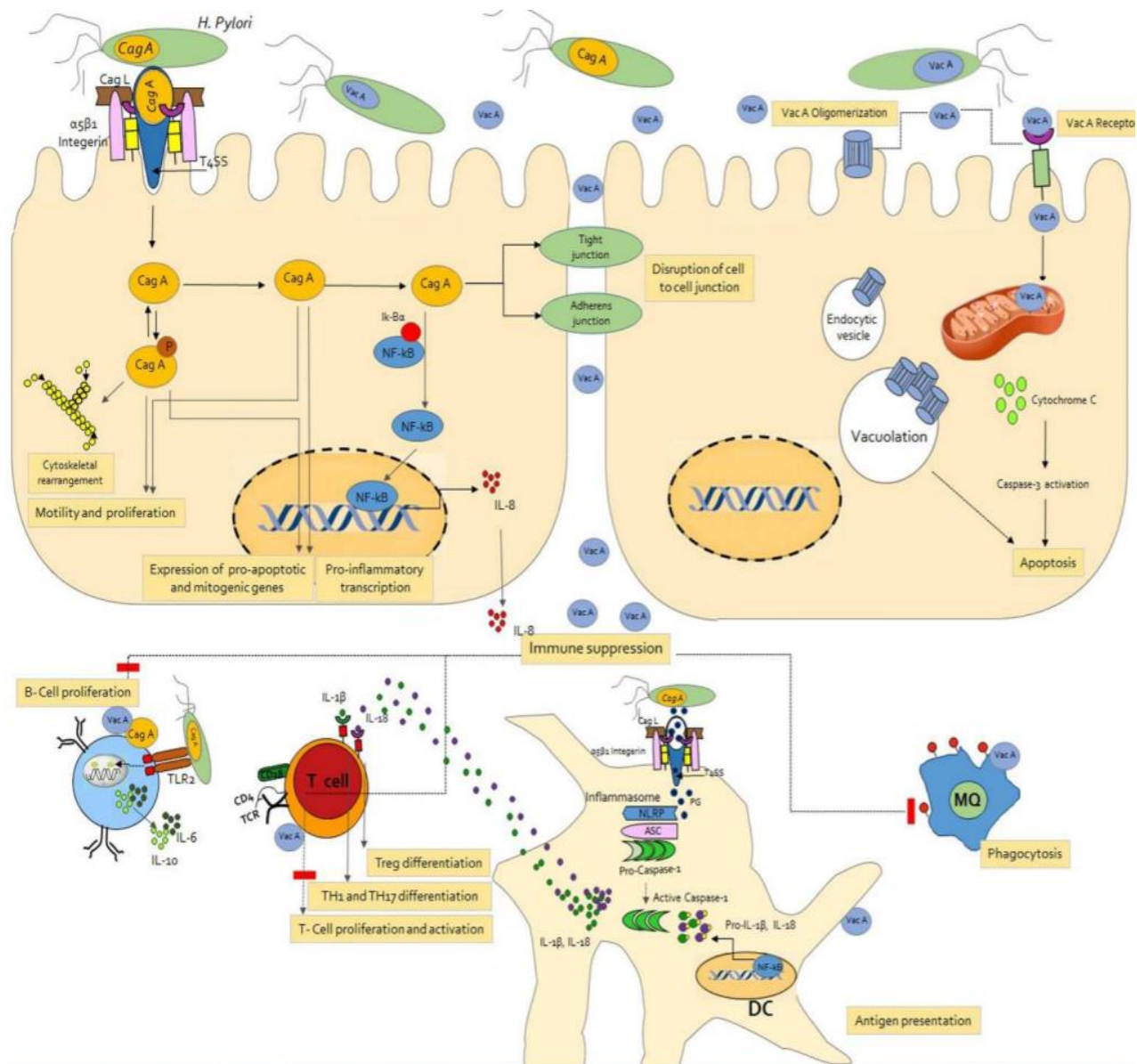
Εικόνα 7 Παράγοντες που καθορίζουν την εξέλιξη της νόσου στην *H.pylori* λοίμωξη.[39]

CagA ,VacA,GGT

Οι τρεις σημαντικότεροι παράγοντες παθογένειας του *H.pylori* είναι οι κυτταροτοξίνες A CagA (cytotoxin-associated gene A), VacA (vacuolating cytotoxin A) και GGT (γ-glutamyl transpeptidase) οι οποίες έχουν μελετηθεί εκτεταμένα με σκοπό την ανεύρεση μοντέλου ανάπτυξης των γαστρικών

διαταραχών. Η Cag-a έχει αποδειχθεί ότι επηρεάζει πολλές κυτταρικές διεργασίες και η Vac-a σχετίζεται με την επαγωγή της απόπτωσης και την ρύθμιση του ανοσοποιητικής απόκρισης. Και οι δυο δύνανται να ενεργοποιήσουν ογκογενετικούς μηχανισμούς. [40] Επεξεργασμένα πρωτεϊνικά ένθετα της VacA σε κυτταρικές μεμβράνες ξενιστών σχηματίζουν κανάλια, βλάπτουν τα μιτοχόνδρια, πυροδοτούν κενοποίηση, την αυτοφαγία και την απόπτωση των κυττάρων (Sokolova, O., & Naumann, M., 2019). Η δράση της κυτταροτοξίνης VacA (VacA: Vacuolating cytotoxin gene A) στην μιτοχονδριακή μεμβράνη, επάγει την δημιουργία ROS και την απελευθέρωση κυτοχρώματος c. Το κυτόχρωμα c με την σειρά του, ενεργοποιεί την κασπάση-3 που οδηγεί σε απόπτωση. Το H.pylori μπορεί να αναστείλει τον αντιοξειδωτικό μηχανισμό. Τα ουδετερόφιλα και τα φαγοκύτταρα επίσης συμβάλλουν στην συσσώρευση των ROS. Οι ελεύθερες ρίζες οδηγούν σε καταστροφή του DNA (οξειδωτικές βλάβες και θραύσματα της διπλής έλικας). Με αυτές τι συνθήκες δημιουργείται γενωμική αστάθεια εντος του γαστρικού επιθηλίου. Ακολούθως συμβαίνουν μορφολογικές και νεοπλασματικές αλλοιώσεις με αποτέλεσμα την γαστρική καρκινογένεση. [27]

Το GGT συμβάλλει στον μεταβολισμό της εξωκυτταρικής γλουταθειόνης και της γλουταμίνης σε γλουταμινικό, το οποίο μπορεί να χρησιμοποιηθεί από τα βακτήρια για τον κύκλο τρικαρβοξυλικού οξέος. Το GGT έχει επίσης αποδειχθεί ότι προκαλεί διακοπή του κυτταρικού κύκλου στη φάση G1-S, πυροδοτεί την ενεργοποίηση των κασπάσων 3 και 9, την έκφραση του προ-αποπτωτικού Bax και του αντι-αποπτωτικού Bcl-2, απελευθέρωση του κυτοχρώματος c από τα μιτοχόνδρια που οδηγούν στην απόπτωση των επιθηλιακών κυττάρων. Τόσο το VacA όσο και το GGT δρουν στα κύτταρα που παρουσιάζουν αντιγόνα στα T κύτταρα, και ως εκ τούτου προωθούν την ανοσολογική ανοχή και τη μακροχρόνια λοίμωξη (Sokolova, O., & Naumann, M., 2019).



Εικόνα 8 Μηχανισμοί δημιουργίας ελευθέρων ριζών ROS και βλάβης του DNA στα γαστρικά επιθηλιακά κύτταρα

Αναστολείς αντλίας πρωτονίων

Είναι αποδεδειγμένη η επιδείνωση που προκαλεί η χρήση τους στην ατροφική γαστρίτιδα σε H.pylori ασθενείς. Οι αναστολείς αντλίας πρωτονίων ενισχύουν το υποχλωρυδρικό περιβάλλον ευνοώντας την βακτηριακή υπερανάπτυξη. Η παραγωγή δυνητικά καρκινογόνων N-νιτροζωο ενώσεων από νιτροποιητικούς οργανισμούς υπό συνθήκες υποχλωροϋδρίας μπορεί να σχετίζεται με καρκινογένεση. Οι αλληλεπιδράσεις μεταξύ χολικών οξέων, pH και H. pylori μπορεί επίσης να συμβάλλουν στην καρκινογένεση, ειδικά σε ασθενείς με γαστροοισοφαγική παλινδρόμηση (GERD). Η συγκέντρωση διαλυτών χολικών οξέων, τα οποία έχουν βακτηριοκτόνες ή χημειοαπωθητικές ιδιότητες έναντι του H. pylori, στο γαστρικό περιεχόμενο είναι σημαντικά υψηλότερη σε ασθενείς που υποβάλλονται σε

συνεχή θεραπεία PPI από ότι σε υγιή άτομα με φυσιολογική παραγωγή οξέος. Υπό αυτές τις συνθήκες, το *H. pylori* μπορεί να αποικίσει το στομάχι και όχι το πυλωρικό άντρο. Η υπεργαστριναιμία που προκαλείται από τη χορήγηση PPI μπορεί να προωθήσει την ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου. Επειδή η κύρια αιτία της ατροφικής γαστρίτιδας του σώματος είναι η μόλυνση από *H. pylori* και όχι η χορήγηση PPI, η λοίμωξη από *H. pylori* πρέπει να εξαλειφθεί πριν από την έναρξη της μακροχρόνιας θεραπείας με PPI.[41]

Ο ρόλος του οξειδωτικού στρες και της φλεγμονής στην καρκινογένεση

Η θεωρία της σύνδεσης της εγκατεστημένης φλεγμονής με την καρκινογένεση προτάθηκε πάνω από 150 χρόνια πριν (Virchow,1863). Η εκτεταμένη έρευνα μας παρέχει πολλές πληροφορίες πλέον για τους μοριακούς μηχανισμούς. (Sokolova, O., & Naumann, M. .2019) Το φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον ,διαμορφωμένο από επιθηλιακά και ανοσοκύτταρα, αλλά και από βακτηριακά παράγωγα, ευνοεί το οξειδωτικό στρες και την καταστροφή του DNA, επάγει την απόπτωση και τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό στον ιστό. Τα γαστρικά βλαστοκύτταρα επίσης μπορεί να επηρεαστούν. Η καταστροφή του DNA και η δυσλειτουργία των επιδιορθωτικών μηχανισμών υποκινούν την αντιγραφή του DNA, και ο κύκλος των εργασιών αυτών αυξάνει τον ρυθμό μεταλλαξιογένεσης. Οι επίκτητες μεταλλάξεις καθορίζουν την πρόοδο από τη γαστρίτιδα προς το γαστρικό καρκίνο. Συνολικά, ο τεράστιος αριθμός περιγραφών για τον αντίκτυπο των περιβαλλοντικών παραγόντων, συμπεριλαμβανομένου του *H. pylori* στη βλάβη του DNA και στη φλεγμονή στα πολλαπλά στάδια της γαστρικής καρκινογένεσης αποκάλυψε μια πολύπλοκη εικόνα.

Το οξειδωτικό στρες σχετίζεται με τρία στάδια καρκινικής ανάπτυξης: έναρξη, προώθηση, εξέλιξη. Κατά την έναρξη , το οξειδωτικό στρες οδηγεί σε **μεταλλάξεις ογκογόνων και ογκοκατασταλτικών γονιδίων**. Η 8-Hydroxy20-δεοξυγουανοσίνη (8-OHdG) παρατηρείται συχνά σε προκαρκινικούς ή καρκινικούς ιστούς. Η παρουσία του **8-OHdG** οδηγεί σε μεταλλάξεις παραλείψεων γουανίνης-κυτοσίνης, που αν δεν επιδιορθωθεί , θα αντιγραφεί και θα παραχθεί ένα μετασηματισμένο κύτταρο.[42] Το στάδιο προώθησης χαρακτηρίζεται από την κλωνική επέκταση των μετασηματισμένων κυττάρων που μπορεί επίσης να ρυθμίζονται από ROS. Η οξείδωση των υπολειμμάτων κυστεΐνης και μεθειονίνης σε πρωτεΐνες (όπως οι φωσφατάσες) μπορεί να επηρεάσει τις δομές και τις ενζυματικές τους δραστηριότητες, με αποτέλεσμα την απορρύθμιση πολλών σηματοδοτικών οδών. Τέλος, τα αυξημένα επίπεδα ROS συμβάλλουν στη φάση προώθησης της καρκινογένεσης, δημιουργώντας επιπλέον γενωμική αστάθεια που αυξάνει το μεταστατικό δυναμικό των καρκινικών κυττάρων. Τα καρκινικά κύτταρα που απομονώθηκαν από αίμα της κυκλοφορίας και που έχουν δευτερογενείς θέσεις όγκου ,φαίνεται να εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα κυτταροπλασματικού και μιτοχονδριακού ROS από αυτά που προέρχονται από τους πρωτογενείς όγκους τους . Εκτός από τη βλάβη του DNA που προκαλείται από ROS, η **υπεροξείδωση των**

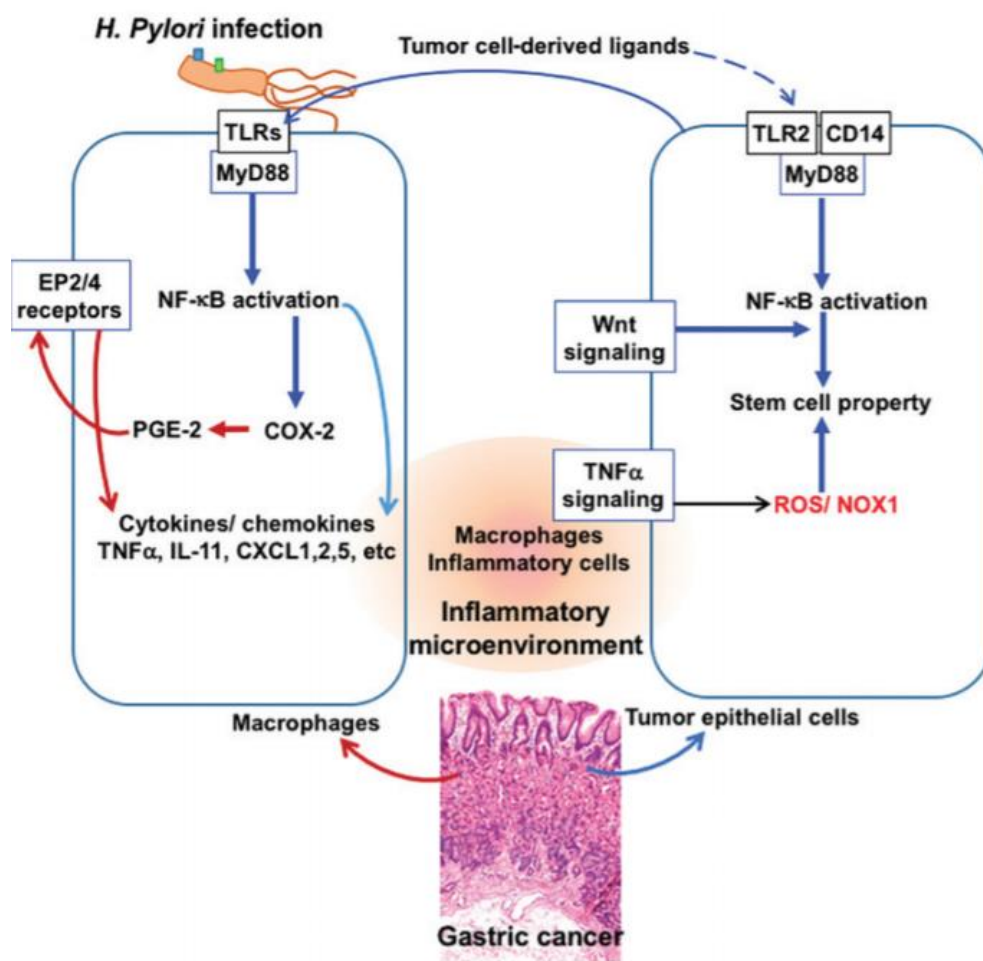
λιπιδίων παίζει κρίσιμο ρόλο στην καρκινογένεση. Η παραγωγή ριζών που προέρχονται από λιπίδια μπορούν να αλληλεπιδράσουν και να τροποποιήσουν τις πρωτεΐνες και το DNA προς περαιτέρω επιδείνωση του οξειδωτικού στρες και εμφάνιση καρκίνου. [27]

Η σχέση μεταξύ οξειδωτικού στρες και καρκινογένεσης μπορεί να συνοψισθεί ως εξής: Οι χημικές καρκινογόνες ουσίες, διατροφικοί παράγοντες, ακτινοβολία και άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες προκαλούν βλάβη στο DNA και υπεροξείδωση λιπιδίων σε φυσιολογικά κύτταρα. Αυτό οδηγεί σε αυξημένο οξειδωτικό στρες και διεγείρει τον καρκινογόνο μετασχηματισμό τους, με αποτέλεσμα ένα αρχικό κύτταρο το οποίο υφίσταται περαιτέρω αποδιαφοροποίηση και κλωνική επέκταση. Το αποτέλεσμα είναι αυξημένη γενετική αστάθεια, μεταλλάξεις σε κρίσιμα ογκοκατασταλτικά γονίδια και ογκογόνα, αυξημένος πολλαπλασιασμός κυττάρων, αποφυγή απόπτωσης και αυξημένη αγγειογένεση. [43]

Φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον του όγκου: μια αλληλόδραση παραγόντων εκκινούμενων από την Η.ργιοί λοίμωξη. Τα κύτταρα του όγκου αποκτούν ιδιότητα βλαστικών κυττάρων και η πρόοδος του όγκου στο γαστρικό επιθήλιο εντείνεται. Στην δημιουργία αυτού του φλεγμονώδους μικροπεριβάλλοντος συμβάλλει:

- Η σηματοδότηση μέσω των οδών TLR / MyD88 / NF-κB προς ενεργοποίηση της κυκλοοξυγενάσης-2 (COX-2) και παραγωγή προσταγλανδίνης E2 (PGE-2),
- απελευθέρωση κυτοκινών όπως TNF-α και
- παραγωγή ROS

σε μακροφάγα και σε καρκινικά κύτταρα.[44]



Εικόνα 9 Επαγόμενη καρκινογένεση στην *H.pylori* λοίμωξη [44]

Μικροθρεπτικά συστατικά και CRP

Δεν υπάρχει καλός μοναδικός βιοδείκτης που να μπορεί να εκτιμήσει και να παρακολουθεί τη σοβαρότητα της φλεγμονής. Η C-reactive πρωτεΐνη (CRP) είναι ο καλύτερα επικυρωμένος και ο πιο εκτεταμένης χρήσης δείκτης. Παρατηρήθηκε γραμμική συσχέτιση για ορισμένα μικροθρεπτικά συστατικά - όσο υψηλότερος είναι ο βαθμός φλεγμονής χαμηλού βαθμού (S-hsCRP), τόσο πιο διαταραγμένα ήταν τα επίπεδα ορισμένων μικροθρεπτικών συστατικών.[45]

Η συγκέντρωση C-αντιδραστικής πρωτεΐνης υψηλής ευαισθησίας στον ορό (hsCRP) αυξάνεται με την πρόσληψη σακχάρου και μειώνεται με την κατανάλωση μετάλλων (μαγνησίου, σιδήρου, χαλκού), βιταμινών (E,A,B6,φυλλικό οξύ, σύμπλεγμα βιτ. B, C,K) και πολυακόρεστων λιπαρών οξέων ,φυτικών ινών (φρούτα και λαχανικά) και καλίου. Οι συγκεντρώσεις hsCRP και, κατά συνέπεια, η υποκλινική φλεγμονή, πιθανότατα επηρεάζονται από τη διατροφική πρόσληψη.[46]

Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΗΣ ΤΡΟΦΗΣ ΣΤΗΝ ΦΛΕΓΜΟΝΗ

Η αποτύπωση της επίδρασης της διατροφικής σύνθεσης σε ορισμένους φλεγμονώδεις δείκτες έχει αναδείξει τον μείζονα αντίκτυπο της τροφής στην φλεγμονώδη διαδικασία. Η δημιουργία και εγκατάσταση της φλεγμονής αποτελεί το status quo των μοντέρνων θεωριών που αποσκοπούν στην αποκρυπτογράφηση των σύγχρονων εκφυλιστικών νοσημάτων. Η βιβλιογραφία εμπλουτίζεται συνεχώς με νέες έρευνες που σκοπό έχουν την διεύρυνση των γνωστικών μας οριζώντων σχετικά με την πλειοτροπική επίπτωση των φλεγμονωδών διεργασιών στον ανθρώπινο οργανισμό. Οι περισσότερες συσχετίσεις αφορούν αναλύσεις της συνηθισμένης διατροφικής πρόσληψης -όπως καθορίζεται από ένα ερωτηματολόγιο συχνότητας τροφής ή ανάκληση 24 ωρών - με συστηματικούς δείκτες φλεγμονής όπως υψηλής ευαισθησίας C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (HS-CRP), ιντερλευκίνη-6 (IL-6), και τον παράγοντα νέκρωσης όγκου άλφα (TNF-α). Έχουν διαπιστωθεί σημαντικές διατροφικές επιδράσεις στον γλυκαιμικό δείκτη και το γλυκαιμικό φορτίο με κύριους διατροφικούς παράγοντες τις φυτικές ίνες, τη σύνθεση λιπαρών οξέων, το μαγνήσιο, τα καροτενοειδή και τα φλαβονοειδή. Ένα παραδοσιακό μεσογειακό διατροφικό πρότυπο, το οποίο συνήθως έχει υψηλή αναλογία μονοακόρεστων (MUFA) προς κορεσμένων (SFA) λιπών και ω-3 έως ω-6 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα (PUFAs) και παρέχει άφθονα φρούτα, λαχανικά, όσπρια και δημητριακά, έχει δείξει αντιφλεγμονώδη αποτελέσματα σε σύγκριση με τα τυπικά διατροφικά πρότυπα της Βόρειας Αμερικής και της Βόρειας Ευρώπης στις περισσότερες μελέτες παρατήρησης και επέμβασης και μπορεί να γίνει η διαίτα επιλογής για τη μείωση της χρόνιας φλεγμονής στην κλινική πρακτική. [47]

Διατροφικοί παράγοντες με αντιφλεγμονώδη δράση

Όπως γίνεται αντιληπτό, η διατροφή διαδραματίζει τον δικό της ρόλο στην διαδικασία της χρόνιας φλεγμονώδους απόκρισης. Η κατανάλωση πολλών τροφίμων έχει αντίκτυπο στις συγκεντρώσεις φλεγμονωδών δεικτών στο αίμα όπως οι κυτοκίνες, χημειοκίνες, πρωτεΐνες οξείας φάσης, διαλυτά μόρια προσκόλλησης και υποδοχείς κυτοκινών. [48] Διαφορετικές επιδημιολογικές μελέτες έχουν αξιολογήσει τη σχέση μεταξύ του φλεγμονώδους ιδιότητας της διαίτας και του γαστρικού καρκίνου, ιδίως της καρδιάς. Άλλες συνήθειες όπως το κάπνισμα, η παχυσαρκία ή τα χαμηλά επίπεδα φυσικής δραστηριότητας φαίνεται να έχουν ανεξάρτητη επίδραση [1]. Πάντως πολυάριθμες μελέτες υποδεικνύουν ότι η υιοθέτηση ενός υγιεινού τρόπου ζωής συμβάλλει στην πρόληψη του καρκίνου. [49]

Λιπαρά Οξέα Μακριάς Αλύσου ω3

Απ' όλα τα λιπαρά οξέα, αυτά που έχουν μελετηθεί εκτενώς για την συμμετοχή τους στις φλεγμονώδεις διεργασίες είναι το α-λινολενικό οξύ (n=3) και το λινολεϊκό οξύ (n=6).

Χαρακτηρίζονται ως αναγκαία λιπαρά οξέα και καθώς ο ανθρώπινος οργανισμός δεν μπορεί να τα συνθέσει ,τα παραλαμβάνει μέσω της τροφής. Διαιτητικές πηγές του λινολεϊκού (n=6) είναι διάφορα έλαια (αραβοσιτέλαιο, ηλιέλαιο, έλαιο σόγιας) και παρασκευάσματα τους όπως η μαργαρίνη. Το κρέας είναι επίσης σημαντική πηγή ω6 και αραχιδονικού οξέος, ενώ τα ψάρια και συγκεκριμένα το έλαιο που παραλαμβάνεται από την λιπώδη σάρκα του ψαριού είναι πλούσιο σε ω3 λιπαρά ,εικοσαπεντανοϊκό οξύ EPA (20:5n-3) και DHA (22: 6n-3) [50]

Η χρήση των ω3 λιπαρών οξέων είτε ως χημειοπροφύλαξη είτε ως ανοσοενισχυτική θεραπεία στις κακοήθειες του γαστρεντερικού έχει μελετηθεί εκτενώς. Έχουν αναφερθεί δεδομένα προστατευτικής επίδρασης στον H.pylori επαγόμενο γαστρικό καρκίνο και στο αδενοκαρκίνωμα του οισοφάγου. Σε μοντέλα ζώων, η χορήγηση των ω3 επέφερε μείωση στον αριθμό και το μέγεθος των όγκων, ρυθμίζοντας αρνητικά τα εικοσανοειδή που παράγονται από το αραχιδονικό οξύ, ενισχύοντας την δράση αντιοξειδωτικών ενζύμων, και μειώνοντας την λιπιδική υπεροξειδωση.[51] Σε πρόσφατη έρευνα κοόρτης αναφέρεται ότι τα μακριάς αλύσου λιπαρά οξέα (n3 PUFA) που εμπεριέχονται σε ψάρια –κυρίως μη τηγανισμένα- δρουν ως πρόδρομα μόρια λιπιδίων με αντιφλεγμονώδη δράση ,ικανά να αναστείλλουν την αγγειογένεση και να προκαλέσουν απόπτωση των κυττάρων. Αντίστροφα , το αραχιδονικό οξύ (n6 PUFA) έχει προφλεγμονώδεις ιδιότητες.

Ο μηχανισμός που έχει προταθεί για να εξηγήσει την αντιφλεγμονώδη δράση των ω3 λιπαρών οξέων είναι ο ανταγωνισμός των φλεγμονωδών εικοσανοειδών προερχόμενα από το αραχιδονικό οξύ, με τα λιγότερο δραστικά εικοσανοειδή που παράγονται από το EPA. Τα ω3 λιπαρά **μειώνουν την παραγωγή εικοσανοειδών** και αυτό μπορεί να επηρεάσει την παραγωγή των μεσολαβητών TNF-a, IL-1b, IL-6. Παρόλα αυτά η επίδραση των ω3 στις φλεγμονώδεις κυτοκίνες μάλλον έχει διαφορετική αιτιολογία από την διαφοροποίηση των εικοσανοειδών. Έχει προταθεί ότι μεταβάλλουν την ενεργοποίηση του μεταγραφικού παράγοντα των φλεγμονωδών γονιδίων (όπως NF-kβ, PPAR-γ).[52]

Αποτελέσματα κινεζικής μελέτης έδειξαν ότι τα ω3 και ο ενδιάμεσος μεταβολίτης PGE3 μπορούν να αναστείλουν την αγγειογένεση και την μετανάστευση των ανθρώπινων επιθηλιακών κυττάρων της ομφαλικής φλεβας και γαστρικών καρκινικών κυττάρων.[53]

CLA (conjugated linoleic acids)

Ενώ τα ω6 λιπαρά γενικώς έχουν συνδυαστεί με αρνητικό αντίκτυπο στην εξέλιξη της φλεγμονής, άλλες έρευνες αποδίδουν στα συζευγμένα λινολεϊκά οξέα (conjugated linoleic acids, CLA) αντικαρκινικές ιδιότητες. Αυτός ο ισχυρισμός αποτελεί είδος επιστημονικού debate με αρκετές έρευνες να εξάγουν αντίθετα συμπεράσματα, από καμία επίπτωση στην καρκινογένεση έως και επιβαρυντική συμβολή στην εξέλιξη της νεοπλασίας. Γεγονός είναι ότι η αμερικάνικη βιομηχανία συμπληρωμάτων διατροφής, επενδύει κάθε χρόνο στην προώθηση του CLA ως διαιτητικό βοήθημα για την απώλεια βάρους καθώς είναι ιδιαίτερα δημοφιλές. Κύρια πηγή προέλευσης είναι το καρθαμέλαιο αλλά περιέχεται και στο ηλιέλαιο, αραβοσιτέλαιο, στο ζωϊκό κρέας, στο βούτυρο και στα γαλακτοκομικά.[54]

Ο μηχανισμός δράσης του CLA αποδόθηκε στην αναστολή προφλεγμονωδών κυτοκινών μέσω της εξωκυτταρική κινάση1 (ERK1) και του PPAR-γ σε έρευνα που αξιολογήθηκε θετικά η αντιοξειδωτική δράση του CLA συνδυαστικά με LA (α λιποϊκό οξύ) [55]

Βιταμίνη C

Η βιταμίνη C αλλιώς ασκορβικό οξύ, ή δεϋδροασκορβικό οξύ (η οξειδωμένη μορφή) είναι μια υδατοδιαλυτή βιταμίνη με αντιοξειδωτικές ικανότητες. Η in vivo δραστική μορφή της είναι η AA, η ενολική μορφή μιας α-κετολακτόνης. Ο ανθρώπινος οργανισμός δεν διαθέτει το ένζυμο οξειδάση της γουλονολακτόνης που είναι απαραίτητο για την σύνθεση της βιταμίνης από την γλυκόζη. Έτσι αναγκάζεται να την λαμβάνει εξωγενώς με την τροφή. Τρόφιμα πλούσια σε ασκορβικό είναι τα φρούτα και τα λαχανικά, όπως και οι χυμοί τους, οι πατάτες το μπρόκολο, το ακτινίδιο, οι φράουλες, πορτοκάλια. Η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη είναι 90 και 75 mg ημερησίως για άνδρες και γυναίκες αντίστοιχα, ενώ για τους καπνιστές αυξάνεται κατά 35mg. Η δράση της είναι πλειοτροπική και η σημασία της στην εξέλιξη της φλεγμονής μεγάλη διότι:

- Απομακρύνει και προστατεύει από τις ελεύθερες ρίζες (ROS) που προκύπτουν από την υπεροξείδωση των λιπιδίων. Λόγω της μεγάλης αναγωγικής της ισχύος, η βιταμίνη c δρα τόσο ενδοκυτταρικά όσο και εξωκυτταρικά, αδρανοποιώντας ROS που παράγονται κατά την φαγοκυττάρωση από τα ουδετερόφιλα, δραστικά μόρια αζώτου όπως υδροξυλ, υπεροξείδιο, υπεροξειδίο, ρίζα νιτροξειδίου, υπεροξυνιτρίτη, καθώς και απλό οξυγόνο και υποχλωριώδες
- Ενισχύει την αντιοξειδωτική δράση αναγεννώντας τα αποθέματα γλουταθειόνης και α τοκοφερόλης.

- Αδρανοποιεί το υπογλωριώδες οξύ, μια δραστική ελεύθερη ρίζα παραγόμενη από την μυελοπεροξειδάση των ενεργοποιημένων ουδετεροφίλων ,μονοκυττάρων ,προλαμβάνοντας έτσι την πρωτεόλυση στο σημείο της φλεγμονής
- Επηρεάζει την δραστικότητα των ανοσοκυττάρων
- Επηρεάζει τον πολλαπλασιασμό των λεμφοκυττάρων
- Ενισχύει την φαγοκύτωση και την μετανάστευση των ουδετεροφίλων [56,57]

Βιταμίνη Ε

Ο όρος αναφέρεται σε μια ομάδα υδρόφοβων μορίων, τις τοκοφερόλες και τοκοτριενόλες με την **α** και **γ τοκοφερόλη** να είναι οι κύριες μορφές διαιτητικής πρόσληψης της βιταμίνης. Ανευρίσκεται σε υψηλές συγκεντρώσεις σε σπόρους, καρπούς όπως καρύδια, φυστίκια, φυτικά έλαια όπως αραβοσίτου , σόγιας κ.α. Στις ΗΠΑ η συνιστώμενη ημερήσια πρόσληψη έχει οριστεί σε 15mg ημερησίως για άνδρες και γυναίκες.

Η **α**-τοκοφερόλη δρα κυρίως στην λιπιδική φάση, παρεμβαίνοντας στην αλυσιδωτή αντίδραση της λιπιδικής υπεροξειδωσης και ενισχύει την αντίσταση της LDL στην οξειδωση. Σε υψηλές δόσεις μειώνει την απελευθέρωση των προφλεγμονωδών κυτοκινών IL-8, και PAI-1 και μειώνει την εναπόθεση των μονοκυττάρων στο ενδοθήλιο και μειώνει τα επίπεδα της CRP. Η **γ**- τοκοφερόλη με τη μορφή 5 νιτρο-**γ**- τοκοφερόλης και ο φυσικός της μεταβολίτης **γ**-CEHK παγιδεύει ελεύθερες ρίζες αζώτου σε σειρές κυττάρων και ακόρεστων λιποσωμάτων .Σε ποντίκια βρέθηκε ότι μειώνει τα επίπεδα LTb-4 (χημειοτακτικός παράγων) και TNF-a,δράση που δεν επέδειξε η **α**-τοκοφερόλη.[57,58]

Καροτενοειδή

Ο όρος αναφέρεται σε μια ομάδα 600 χρωστικών που συναντάμε στη φύση. Κυρίως είναι γνωστή η δράση του **β** καροτενίου, ενώ για τα υπόλοιπα καροτενοειδή λίγα είναι γνωστά.

Όσον αφορά τον ρόλο τους στην φλεγμονή, ενεργοποιούν την φαγοκύτωση , την βακτηριοκτόνο ικανότητα των περιφεριακών ουδετεροφίλων και περιτονιακών μακροφάγων και την βλαστογένεση των λεμφοκυττάρων. Επίσης επάγουν την παραγωγή κυτοκινών. Το **β** καροτένιο αναστέλλει την γονιδιακή έκφραση της φλεγμονής ,καταστέλλοντας την ενεργοποίηση του οξειδοαναγωγικού παράγοντα μεταγραφής, NF-Kb. Όπως και άλλα αντιοξειδωτικά (π.χ ασκορβικό οξύ), η συγκέντρωση

τους στο πλάσμα μειώνεται στην οξεία φάση της απάντησης στην επιμόλυνση και τραυματισμό, παρουσία αυξημένων επιπέδων βιοδεικτών της φλεγμονής. Ο μηχανισμός παραμένει άγνωστος, πιθανόν να εμπλέκεται κάποια δεσμευτική πρωτεΐνη των κυττάρων. Τα επίπεδα μετά την αποκατάσταση της βλάβης επανέρχονται στο φυσιολογικό.[57,58]

Φλαβονοειδή

Πρόκειται για ουσίες – προϊόντα μεταβολισμού των φυτών αναγκαία για τον χρωματισμό, την αναπαραγωγή τους και την προστασία από παθογόνους παράγοντες. Μπορούν να βρεθούν σε όλες τις φυτικές τροφές και οι πιο αντιπροσωπευτικοί εκπρόσωποι είναι η κερσετίνη, η μυρισετίνη, η кемπερολόη, καθώς και οι κατεχίνες που περιέχονται στο τσάι.

Φαίνεται ότι αναστέλλουν τα ένζυμα δημιουργίας των εικοσανοειδών όπως η COX-2, η φωσφολιπάση A₂, και η LOX με αποτέλεσμα την μείωση των προστανοειδών και λευκοτριενίων. Σε έρευνα φάνηκε ότι μετά την γαστρική έγχυση κοκκινού οίνου μειώθηκε σημαντικά η έκφραση διάφορων μορίων προσκόλλησης στα μονοκύτταρα και Τα-λεμφοκύτταρα. Το κρασί επίσης μείωσε τα επίπεδα sVCAM-1, sICAM-1, CRP στον ορό. Πολυφαινολικό εκχύλισμα σταφυλιών που περιείχε κερσετίνη, μυρισετίνη, ανθοκυανίνες, кемπερολόη και ρεσβερατρόλη επέφερε σημαντική μείωση του φλεγμονώδους παράγοντα TNF-α στο πλάσμα, χωρίς αποτέλεσμα όμως στα επίπεδα της CRP, IL-6 σε προ και μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες. Ωστόσο η μη μέτρηση των επιπέδων πολυφαινολών στα σωματικά υγρά δεν επιτρέπει την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων από αυτές τις έρευνες.[57,58]

Προβιοτικά

Τα προβιοτικά είναι ζωντανοί μικροοργανισμοί που όταν καταναλώνονται σε επαρκείς ποσότητες προσφέρουν οφέλη στον ξενιστή. Οι μικροοργανισμοί που χρησιμοποιούνται ως προβιοτικά ανήκουν κυρίως στα γένη Lactobacillus και Bifidobacterium. Σε σύγχρονη μελέτη βρέθηκε ότι οι μικροοργανισμοί L. acidophilus και L. bulgaricus ανέστειλαν σημαντικά την προσκόλληση του H. pylori σε κύτταρα GES-1 και επίσης μειώθηκε η παραγωγή της IL-8 από κύτταρα GES-1 μετά από διέγερση με HP-LPS. Επιπλέον, ο L. bulgaricus αναστέλλει την οδό σηματοδότησης TLR4 / IκBα / NFκB. Ωστόσο απαιτείται περαιτέρω έρευνα για το αν θα μπορούσαν να χρησιμεύσουν στην πρόληψη της εμφάνισης γαστρίτιδας λόγω H. pylori λοίμωξης και κατ'επέκταση της γαστρικής νεοπλασίας.[59] Αποτελέσματα μεταανάλυσης κατέδειξαν ότι τα προβιοτικά που περιέχουν στέλεχος Lactobacillus, είτε μονήρες στο σκεύασμα είτε ως συστατικό ανάμεσα σε άλλα, όταν χρησιμοποιούνται ως συμπλήρωμα στη θεραπεία ενάντια στο H. pylori, αυξάνουν σημαντικά το επίπεδο της εξάλειψης του

κατά 8,1-20,0%. [60] Οι ενδείξεις αυτές παρουσιάζουν ιδιαίτερο ενδιαφέρον οσον αφορά την αντιμετώπιση των ανθεκτικών στα αντιβιοτικά στελεχών του *H. pylori*.

Σελήνιο

Το στοιχείο σελήνιο έχει λάβει ιδιαίτερη προσοχή ως δυνητικός προστατευτικός παράγων έναντι του καρκίνου. Είναι ένα απαραίτητο διατροφικό ιχνοστοιχείο της ανθρώπινης διατροφής, αλλά ταυτόχρονα η μεγάλη τοξικότητα του ακόμα και σε ποσότητες ελαφρώς μεγαλύτερες από τις αναγκαίες, καθιστούν δύσκολο τον ορισμό της συνιστώμενης πρόσληψης. Πηγές σεληνίου είναι τα δημητριακά, ψάρια, ζωϊκά τρόφιμα, θαλασσινά, και τα συμπληρώματα διατροφής.

Τα παράπλευρα οφέλη που προκύπτουν από την πρόσληψη σεληνίου πέραν των λειτουργικών αναγκών του οργανισμού παραμένουν αναιτιολόγητα και αντικείμενο διχογνωμιών. [61] Ο πιο σημαντικός ρόλος του σεληνίου στην πρόληψη του καρκίνου είναι η αντιοξειδωτική του ικανότητα που αποδίδεται στις σεληνοπρωτεΐνες. Αυτές οι πρωτεΐνες έχουν ρυθμιστικό ρόλο στην ομοιοστασία της οξειδοαναγωγής μέσα στο κύτταρο, αδρανοποιώντας τις ελεύθερες ρίζες ROS. [62]

Μια ακόμα σημαντική ιδιότητα του σεληνίου είναι η αλληλεπίδραση με τα μέταλλα όπως 1 Au , Pt , Cd , Co και Hg , καθώς διάφορα μέταλλα φαίνεται ότι αυξάνουν την πιθανότητα της καρκινογένεσης. Για παράδειγμα, το κάδμιο, που ενοχοποιείται σε διάφορες νεοπλασίες όπως του προστάτη, επάγει υπεροξειδωτική καταστροφή την οποία αναστέλλει το σελήνιο. Το σελήνιο λοιπόν δρα ως αντιοξειδωτικός παράγων έναντι της υπεροξειδωτικής επίδρασης κάποιων μετάλλων και δημιουργώντας χηλικά σύμπλοκα, αδρανοποιεί τον τοξικό παράγοντα. Σε αντίστροφη κατάσταση, ο χαλκός μέσω του χηλικού συμπλόκου που δημιουργεί με το σελήνιο, μπορεί να δράσει ως αντίδοτο σε τοξικά επίπεδα σεληνίου στον οργανισμό. [63]

Φαίνεται, επίσης, ότι το σελήνιο μεταβάλλει την έκφραση των γονιδίων που σχετίζονται με την ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου, αναστέλλοντας τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό.

Τα οφέλη του σεληνίου σε προχωρημένη καρκινογένεση έχουν να κάνουν με την αντιοξειδωτική δράση του. Οι αντιοξειδωτικοί μεταβολίτες του σεληνίου μπορούν να προκαλέσουν απόπτωση με διάφορους μηχανισμούς. Σε πρόσφατη μελέτη φάνηκε ότι η στοχευμένη δράση του σεληνίου στον όγκο αποδίδεται στο εξωκυτταρικό οξειδωαναγωγικό περιβάλλον (που συχνά αντιπροσωπεύεται από τα κύτταρα του όγκου) ευνοεί την πρόσληψη σεληνίου προκαλώντας επιλεκτική θανάτωση του κυττάρου. Επίσης φαίνεται να επηρεάζει αρνητικά την αγγειογένεση, επηρεάζοντας τον αγγειακό ενδοθηλιακό αυξητικό παράγοντα VEGF. Τέλος, μέσα από τη ρύθμιση των γονιδίων όπως η οστεοποντίνη και το κολλαγόνο, το σελήνιο αντισταθμίζει επίσης τη μετάσταση. [64]

Ολλανδική μελέτη κοόρτης υποστηρίζει τα παραπάνω δεδομένα, όπου διαπιστώθηκε αντίστροφη σχέση μεταξύ κατανάλωσης σεληνίου και πιθανότητας εμφάνισης οισοφαγικού πλακώδους επιθηλίου, οισοφαγικού αδενοκαρκινώματος και γαστρικού αδενοκαρκινώματος σε πληθυσμιακές υποομάδες: γυναίκες, μη καπνιστές, καταναλωτές μικρών ποσοτήτων αντιοξειδωτικών.[65]

Εσπεριδοειδή

Η κατανάλωση φυτικών ινών φρούτων και λαχανικών, δημητριακών και φλαβονοειδών φαίνεται να έχει προστατευτικό ρόλο.[66] Αύξηση στις συγκεντρώσεις της βιταμίνης C στο αίμα όπως και κάποιων καροτενοειδών (ρετινόλη, α τοκοφερόλη) έχουν συσχετισθεί με χαμηλό κίνδυνο εμφάνισης γαστρικού καρκίνου σύμφωνα με μελέτες [67,68]. Η κατανάλωση φρούτων και λαχανικών φαίνεται να παίζει ρόλο στην εμφάνιση γαστρικού καρκίνου και υπάρχουν ενδείξεις ότι τα εσπεριδοειδή έχουν προστατευτική δράση. Μελέτες διαφόρων πανεπιστημίων, έδειξαν αντίστροφη συσχέτιση της κατανάλωσης εσπεριδοειδών και εμφάνισης γαστρικού καρκίνου. Ο προτεινόμενος μηχανισμός περιλαμβάνει την δράση των φλαβονονών-ομάδα φλαβονοειδών που περιέχεται σχεδόν αποκλειστικά στα εσπεριδοειδή φρούτα. Η εσπεριτίνη και ναρινγενίνη-οι δυο κυριώτεροι εκπρόσωποι-, υπάρχουν στα μανταρίνια και πορτοκάλια αναστέλλουν τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό των καρκινικών γαστρικών επιθηλιακών κυττάρων. Η ναρινγενίνη έδειξε συνεργιστική δράση στα γαστρικά κύτταρα, όταν συνδυάστηκε με τον ABT-737, έναν αναστολέα αντιαποπτωτικών πρωτεϊνών B-κυττάρων.[69,70] Επίσης τα εσπεριδοειδή είναι πλούσια σε βιταμίνη c που όπως προείπαμε μπορεί να δράσει προστατευτικά στην εξέλιξη της νεοπλασίας.

Πράσινο Τσάι

Το πράσινο τσάι αποτελεί αντικείμενο μελέτης τα τελευταία χρόνια και όχι άδικα: πολυάριθμες μελέτες καταδεικνύουν ότι η ημερήσια και υψηλή κατανάλωση-τουλάχιστον 2 κούπες ημερησίως – σχετίζεται με μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης γαστρικού καρκίνου.

Το πράσινο τσάι παραλαμβάνεται από το φυτό *Camellia sinensis* και είναι το δεύτερο δημοφιλέστερο αφέψημα παγκοσμίως. Χάρη στην ελάχιστη επεξεργασία του, τα φυτοχημικά του χαρακτηριστικά παραμένουν αναλλοίωτα με κύριο εκπρόσωπο τις πολυφαινόλες. Αυτές περιλαμβάνουν πολυυδροξυφαινολικά παράγωγα όπως κατεχίνες, φλαβόνες, φλαβονόλες, ανθοκυανιδίνες. Στα παραπάνω φλαβονοειδή αποδίδονται αντικαρκινικές αντιοξειδωτικές, βακτηριοστατικές και βακτηριοκτόνες ιδιότητες.[71]

Κουρκουμίνη

Η κουρκουμίνη είναι κύριο παράγωγο του ριζώματος του φυτού *Curcuma longa*, έχει πολυφαινολική δομή και είναι γνωστές οι αντιφλεγμονώδεις, αντιοξειδωτικές, ανοσορυθμιστικές της ιδιότητες ανάμεσα σε άλλες. Έχει διαπιστωθεί ότι μια μέγιστη ασφαλής δοσολογία—περίπου 4 έως 8 γραμμάρια ημερησίως— απαιτείται για να εκδηλωθούν οι παραπάνω δράσεις.

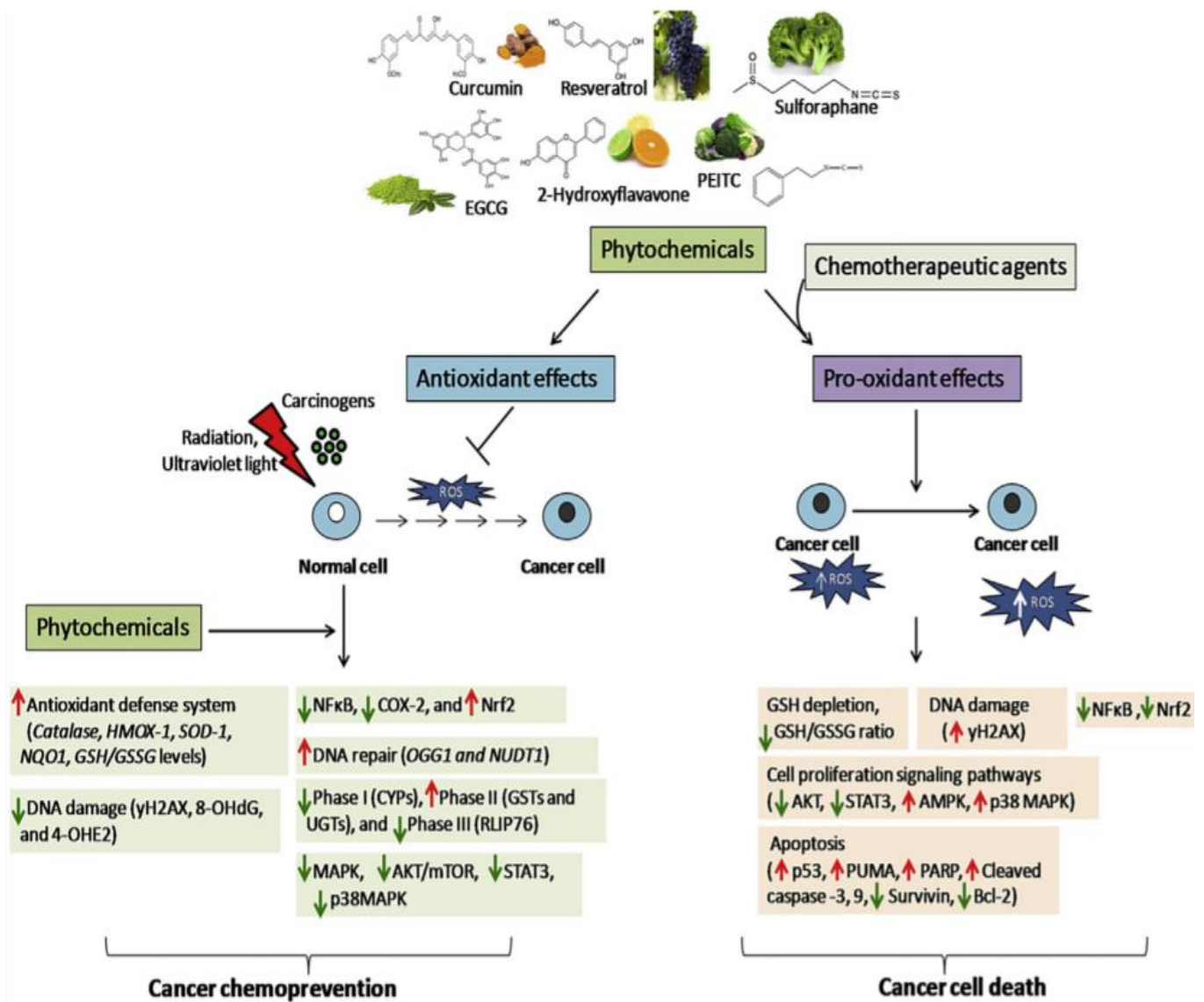
Η κουρκουμίνη μπορεί να επηρεάσει τον πολλαπλασιασμό, αγγειογένεση και μετασταση των καρκινικών κυττάρων. Φαίνεται ότι παρεβαίνει σε διάφορα σηματοδοτικά μονοπάτια καρκινικό κύτταρο. Επίσης μπορεί να αναστείλει την δράση σημαντικών μορίων όπως των β-catenin, παράγοντα νέκρωσης όγκων α (TNF-α) όπως και αντιαποπτωτικών γονιδίων. Στην διαδικασία της φλεγμονής ασκεί αρνητική ρύθμιση στην μεταγραφή του NF-Κβ, μειώνει την έκφραση των προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως TNF-α, ιντερλευκινών (IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, IL-12) και χημειοκινών. [72]

Σε πρόσφατη μελέτη αξιολογήθηκε η συνεργιστική δράση της κουρκουμίνης σε συνδυασμό με την δοξορουβικίνη (χημειοθεραπευτικό φάρμακο). Το συνδυαστικό σκεύασμα έδειξε σημαντικά μεγαλύτερη αποπτωτική και αντικαρκινική δράση από ότι τα επιμέρους συστατικά ως μονοθεραπεία.[73]

Η κουρκουμίνη έχει κατηγοριοποιηθεί σε μια ομάδα φυτικών παραγόντων με αντιοξειδωτικές ιδιότητες, τα φυτοχημικά. Τα φυτοχημικά μέσω της αντιοξειδωτικής τους ιδιότητας μετριάζουν το οξειδωτικό στρες ενεργοποιώντας τον κυτταρικό αντιοξειδωτικό αμυντικό μηχανισμό. Αποτρέπουν την -επαγόμενη από τις ελεύθερες ρίζες- βλάβη του DNA, βελτιώνουν τους μηχανισμούς επιδιόρθωσης του DNA και αναστέλλουν τον ανεξέλεγκτο πολλαπλασιασμό των κυττάρων. [42]

Από την άλλη πλευρά, στο πλαίσιο της θεραπείας του καρκίνου, τα φυτοχημικά σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικούς παράγοντες, αυξάνουν το οξειδωτικό στρες στα καρκινικά κύτταρα

- **αναστέλλοντας το σύστημα σάρωσης ROS,**
- **απενεργοποιώντας σήματα όπως NFκB,**
- **ενεργοποιώντας σήματα που σχετίζονται με την απόπτωση,**
- **προκαλώντας βλάβη στο DNA και**
- **αναστέλλοντας τις οδούς σηματοδότησης που ευνοούν την ανάπτυξη καρκινικών κυττάρων**



Εικόνα 10 Οι αντιοξειδωτικές και προ-οξειδωτικές ιδιότητες των φυτοχημικών: ο προστατευτικός τους ρόλος ενάντια στον καρκίνο αποτυπώνεται στις ικανότητές τους να διατηρούν χαμηλά τα επίπεδα των -επαγομένων από καρκινογόνα- ROS στα υγιή κύτταρα[42]

Καφές

Την τελευταία δεκαετία πολλές μετα-αναλύσεις ερευνών έχουν καταδείξει ευεργετικές επιδράσεις από την κατανάλωση καφέ στο πεπτικό σύστημα και στους ηπατικούς καρκίνους. Συνήθως το μέτρο της κατανάλωσης είναι μια κούπα καφέ, και ανάλογα με τον παρατηρούμενο πληθυσμό διαφέρει ο όγκος και ο τύπος της κατανάλωσης. Γενικά μικρή ή καθόλου κατανάλωση ορίζεται η λιγότερη της μιας κούπας ημερησίως και η μεγάλη από τρεις και περισσότερες κούπες ημερησίως.

Όσον αφορά τον γαστρικό καρκίνο δεν υπάρχουν ισχυρές αποδείξεις ότι η συχνή κατανάλωση μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισής του' τουναντίον κάποιες έρευνες υποστηρίζουν το ακριβώς αντίθετο. Πάντως έχει στοιχειοθετηθεί μηχανισμός της αποπτωτικής και αντικαρκινικής δράσης του καφέ σε αδενοκαρκινωματικές σειρές γαστρικών κυττάρων . Οι πρωταγωνιστές των δράσεων είναι τα αλκαλοειδή καφεΐνη και χλωρογενικό οξύ και φαίνεται να ρυθμίζουν τα προ-πολλαπλασιαστικά (K-RAS) και αντιοξειδωτικά μονοπάτια (NRF2) καθώς επίσης μπορούν να εξασθενίσουν την προφλεγμονώδη αντίδραση από την IL-8. [74]

Ψευδάργυρος

Ο ψευδάργυρος είτε σε κύριο ρόλο είτε ως συμπάραγον σε πολλές πρωτεΐνες και ένζυμα συμμετέχει στην επιδιόρθωση του DNA. Επίσης είναι γνωστή η ανασταλτική του επίδραση στην παραγωγή ελευθέρων ριζών και επίσης εμπλέκεται στην μεταγραφή αντιοξειδωτικών παραγόντων και επιδιορθωτικών του DNA. Ανεπάρκεια ψευδαργύρου μπορεί να επιφέρει θραύση του DNA και οξειδωτικές μεταβολές που μπορεί να αυξήσουν την πιθανότητα καρκινογένεσης. Έχει μελετηθεί ο ρόλος του σε πολλές έρευνες, ωστόσο οι περισσότερες μετα-αναλύσεις δεν καταλήγουν σε ασφαλές συμπέρασμα σχετικά με τον ρόλο του στην καρκινογένεση.[75]

Panax Ginseng

Το *Panax ginseng* είναι ένα παραδοσιακό κορεάτικο βότανο που ανέκαθεν χρησιμοποιείται στην ασιατική ιατρική, γνωστό για τις αντιφλεγμονώδεις του ιδιότητες. Σε μοντέλα ζώων μολυσμένα με *H.pylori* εγχύθηκε ποσότητα εκχυλίσματος κόκκινου τζινσενγκ και φάνηκε πως η επαγόμενη από *H.pylori* φλεγμονή παρουσίασε ύφεση .Η γαστρική φλεγμονή που προκαλείται από *Helicobacter pylori* περιλαμβάνει επαγωγή των φλεγμονωδών μεσολαβητών ιντερλευκίνη IL-8 και της συνθάσης νιτρικού οξειδίου (iNOS), οι οποίοι προκαλούνται από τον ευαίσθητο στην οξειδωση παράγοντα

μεταγραφής NF-κB. Τα υψηλά επίπεδα του λιπιδικού υπεροξειδίου (LPO) και η αυξημένη δραστηριότητα της μυελοϋπεροξειδάσης (MPO), -ένας βιοδείκτης της διήθησης ουδετερόφιλων- παρατηρείται σε μολυνθέντες με *H.pylori* γαστρικού βλεννογόνου. Το *Panax ginseng* κατέστειλε τα επαγόμενα από το *H. Pylori* mRNA και πρωτεϊνικά επίπεδα των KC (χημειοελκυστικός παράγων των κερατινοκυττάρων), IL-1β και iNOS στον γαστρικό βλεννογόνο. Το RGE αναστέλλει επίσης την επαγόμενη από *H.pylori* φωσφορυλίωση της IκBα και την αύξηση του επιπέδου LPO και της δραστηριότητας MPO στον γαστρικό βλεννογόνο. Δεν επηρέασε μεν τις αποικίες *H. pylori* στο στομάχι, αλλά βελτίωσε τον βαθμό διείσδυσης των πολυμορφοπύρηνων ουδετερόφιλων, την εντερική μεταπλασία, και υπερπλασία.[76]

Συμπληρώματα Διατροφής

Η ενίσχυση της διατροφής με συμπληρώματα βιταμινών, ιχνοστοιχείων και μετάλλων θα μπορούσε παρέχει την διαβεβαίωση στον πληθυσμό ότι οι προσληφθείσες ποσότητες των παραπάνω είναι επαρκείς και συμπερασματικά θα βοηθούσε στην πρόληψη του καρκίνου. Ενώ τα οφέλη των συμπληρωμάτων σε υποομάδες του πληθυσμού όπως για παράδειγμα οι έγκυες έχουν τεκμηριωθεί, πολύ λίγα στοιχεία έχουν ανακύψει όσον αφορά την πρόληψη της καρκινογένεσης του γαστρεντερικού. Υπάρχουν ενδείξεις για μια αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ των επιπέδων στον ορό, β καροτενίου, ρετινόλης, σεληνίου, βιταμίνη E , και της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου στο ανώτερο ΓΕΣ. Ωστόσο υπάρχει πρόβλημα στον τεχνικό σχεδιασμό μιας τέτοιας μελέτης: ο τύπος της φόρμουλας των βιταμινών, οι συγκεντρώσεις, ποιος πληθυσμός να ελεγχθεί ώστε να φανεί όφελος από τη λήψη του συμπληρώματος και άλλες παρόμοιες λεπτομέρειες που πρέπει να ληφθούν υπόψη, ώστε να εξαχθούν στατιστικά ασφαλή δεδομένα.[77]

Ελαιόλαδο

Το ελαιόλαδο ,αναπόσπαστο κομμάτι της μεσογειακής διατροφής, παρουσιάζει ενδιαφέρον λόγω των αντιοξειδωτικών του πολυφαινολών του ολεοκανθάλη ολεασεΐνη, ολεοευρωπεΐνη. Μελέτη έδειξε ότι η ολεοκανθάλη και η ολεασΐνη εξασθενούν την ενεργοποίηση του NFκ-β, εξουδετερώνοντας έτσι την κυτταρική φλεγμονή.[78] Η ολεοευρωπαΐνη , μία ακόμα πολυφαινόλη πολλά υποσχόμενη, παρουσιάζει αντικαρκινικές ιδιότητες και μια ιδιόμορφη δράση: επάγει την αυτοφαγία και αναστέλλει την ανάπτυξη ινιδίου του αμυλοειδούς. Ωστόσο πρέπει να ξεπεραστούν τα προβλήματα βιοδιαθεσιμότητας και δοσολογίας.[79]

Ρεσβερατρόλη

Η ρεσβερατρόλη ανήκει στην ομάδα των αλεξινών και βρίσκεται σε μεγάλες συγκεντρώσεις στην φλούδα των σταφυλιών αλλά περιέχεται και στα μούρα, στα πεύκα, στον ευκάλυπτο, στα φυστίκια, στα φασόλια. Παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη και αντιοξειδωτική δράση. Σε μοντέλα ποντικών μολυσμένα με *H.pylori*, η ρεσβερατρόλη μείωσε την έκφραση των IL-8 και iNOS, παρεμβαίνοντας στην ενεργοποίηση του NF-κβ και βελτίωσε τα επίπεδα έκφρασης των Nrf2 και HO-1 στην επουκισμένη με *H.pylori* γαστρική βλέννη. [80] Εύλογα θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί στην διατροφή ως μέσο πρόληψης της γαστρίτιδας προκαλούμενης από το ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού.

Μεσογειακή Διατροφή

Τα σύγχρονα διατροφικά πρότυπα με υψηλή περιεκτικότητα σε ραφινάρισμα άμυλα, ζάχαρη και κορεσμένα trans-λιπαρά οξέα, φτωχά σε αντιοξειδωτικά και φυτικές ίνες από φρούτα, λαχανικά και δημητριακά ολικής αλέσεως και φτωχά σε ω-3 λιπαρά οξέα μπορεί να προκαλέσουν την ενεργοποίηση του εγγενούς ανοσοποιητικού συστήματος πιθανότατα λόγω αδυναμίας του αντιοξειδωτικού μηχανισμού. Ο κίνδυνος χρόνιας νόσου συνδέει παράγοντες συμπεριφοράς και παχυσαρκία μέσω ενός υποκείμενου παθοφυσιολογικού μηχανισμού, δηλαδή της χρόνιας φλεγμονής χαμηλού βαθμού. Αυξημένα επίπεδα φλεγμονωδών βιοδεικτών όπως η C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (CRP), ιντερλευκίνη (IL) 6 και 18, το ινωδογόνο και μόρια προσκόλλησης (π.χ. E-σελεκτίνη, μόριο διακυτταρικής προσκόλλησης 1 (ICAM-1) και η πρωτεΐνη προσκόλλησης αγγειακών κυττάρων 1 (VCAM-1) είναι υποστηρικτικά στοιχεία για τον κεντρικό ρόλο της φλεγμονής στον καρκίνο. Αντίθετα, οι συγκεντρώσεις της αντιφλεγμονώδους αδιπονεκτίνης συσχετίστηκαν αντιστρόφως με τον καρκίνο που σχετίζεται με την παχυσαρκία. [81]

Η επιστημονική βιβλιογραφία βρίθει μελετών των ευεργετικών επιπτώσεων της μεσογειακής διατροφής στην πρόληψη του καρκίνου. Σε μελέτες όπου εφαρμόστηκε η διατροφή σε ομάδες πληθυσμού διαπιστώθηκε σημαντική μείωση των μυελοϋπεροξειδάσης και δυδροξυ-2-δεοχουγανασίνης (δεικτών φλεγμονής) καθώς και των επιπέδων προφλεγμονωδών κυτοκινών. Τα επίπεδα αντιπονεκτίνης και IL-10 αυξήθηκαν σημαντικά σε ορισμένες περιπτώσεις. [82] Ισπανική μελέτη κατέληξε στα ίδια συμπεράσματα: η ένταξη της μεσογειακής διατροφής και η αποφυγή κατανάλωσης σακχαρωδών και λιπαρών προϊόντων, επεξεργασμένου κόκκινου κρέατος, μπορεί να μειώσει την πιθανότητα εμφάνισης γαστρικού καρκίνου [83]

Είναι δύσκολο να εξακριβωθούν οι μηχανισμοί με τους οποίους η μεσογειακή δίαιτα παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη δράση. Στοιχεία μετα-ανάλυσης [84] υποδεικνύουν ότι η αντιφλεγμονώδης δράση

προκαλείται μέσω της ρύθμισης διαφόρων φλεγμονωδών κυτοκινών, όπως νιτρικού οξειδίου, ιντερλευκίνης, παράγοντα νέκρωσης όγκου άλφα-α, ιντερφερόνης γάμμα-γ καθώς και μεσολαβητή της προσταγλανδίνης E2. Τα φαινορικά και τα τριτερπενοειδή σε φρούτα και λαχανικά έδειξαν υψηλότερη αντιφλεγμονώδη δράση από άλλες ενώσεις. Στα όσπρια, οι λεκτίνες και τα πεπτίδια παρουσίασαν αντιφλεγμονώδη δράση στις περισσότερες δοκιμές των μελετών.

Φυτοοιστρογόνα

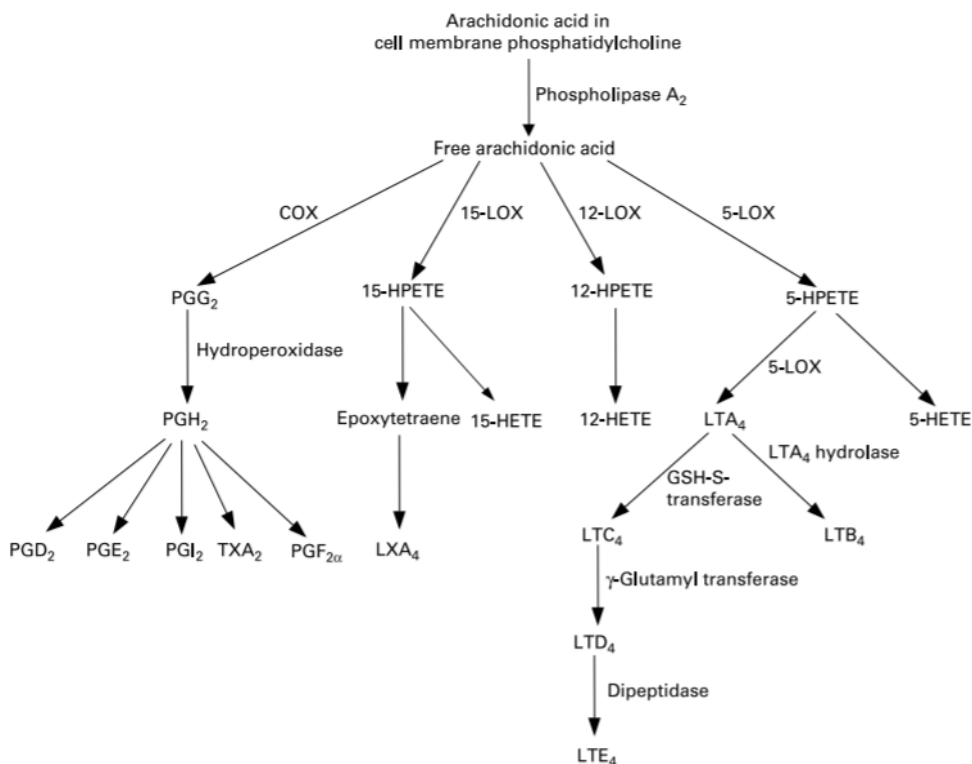
Τα φυτοοιστρογόνα είναι παράγωγα φυτικής προέλευσης (σόγια, όσπρια, δημητριακά ολικής άλεσης) που μπορούν να μιμηθούν ή να εμποδίσουν την δράση των οιστρογόνων στον ανθρώπινο οργανισμό. Σε έρευνες [85] έχει διαπιστωθεί ότι τα φυτοοιστρογόνα και συγκεκριμένα τα γενιστεΐνη, τη δαΐδζενίνη, εκουόλη και εντερολακτόνη διαδραματίζουν ρόλο στην εμφάνιση γαστρικού καρκίνου με προϋπάρχουσα *H.pylori* λοίμωξη. Φαίνεται ότι τροποποιούν τη συσχέτιση μεταξύ γονιδιακών πολυμορφισμών –κωδικοποιητών μορίων που δεσμεύουν την CagA-και γαστρικής καρκινογένεσης. Η CagA, μια ανοσοεξαρτώμενη πρωτεΐνη που εκκρίνεται από το *H.pylori*, είναι ισχυρός παράγοντας παθογένειας του ελικοβακτηριδίου με καρκινογόνο δράση. Μελέτες έχουν αναφέρει ότι τα φυτοοιστρογόνα με αντιφλεγμονώδεις, αντιβακτηριακές και αντιοξειδωτικές ιδιότητες μπορούν να αναστέλλουν τη δραστηριότητα του *H. pylori* και την ανάπτυξη και τον πολλαπλασιασμό των κυττάρων του καρκίνου του στομάχου. Ειδικά, η γενιστεΐνη, αναστέλλει την κινάση της φωσφοτυροσίνης και είναι ένας αποτελεσματικός αποκλειστής της φωσφορυλίωσης CagA,(Cytotoxin-associated gene A).

Διατροφικοί παράγοντες με φλεγμονώδη δράση

Λιπαρά οξέα μακριάς αλύσου(n=6)

Ο συνδετικός κρίκος μεταξύ λιπαρών οξέων και φλεγμονής είναι τα εικοσανοειδή .Τα εικοσανοειδή παράγονται από PUFA 20 ατόμων C. Τα φλεγμονώδη κύτταρα τυπικά περιέχουν υψηλή ποσότητα αραχιδονικού από το οποίο συντίθενται τα εικοσανοειδή.

Τα εικοσανοειδή με τη συμβολή της κυκλοοξυγενάσης COX,και λιποξυγενάσης LOX συνθέτουν τις προσταγλανδίνες, θρομβοξάνες, λευκοτριένια, και άλλα οξειδωτικά παράγωγα.



Τα φλεγμονώδη κύτταρα έχουν τυπικά μεγάλες ποσότητες αραχιδονικού και αυτό μπορεί να επηρεαστεί από τη διαίτα. Έτσι μια διατροφή πλούσια σε ω6 εις βάρος των ω3 μπορεί να ενισχύσει την φλεγμονώδη αντίδραση.[57]

Κόκκινο επεξεργασμένο κρέας

Η υψηλή πρόσληψη κόκκινου και επεξεργασμένου κρέατος έχει συσχετισθεί άμεσα με την αύξηση του κινδύνου εμφάνισης γαστρικού καρκίνου. [86] Αποτελέσματα μεγάλης μετα-ανάλυσης υποστηρίζουν την ισχυρή σύνδεση της αύξησης στην κατανάλωση κόκκινου κρέατος και στην

αύξηση της εμφάνισης του γαστρικού καρκίνου. Αντιθέτως η κατανάλωση λευκού κρέατος συσχετίστηκε με μειωμένο κίνδυνο καρκινογένεσης.

Όσον αφορά το κόκκινο κρέας, η αυξημένη ποσότητα σιδήρου της αίμης:

- ❖ προάγει τον ενδογενή σχηματισμό των καρκινογενών νιτροπαραγώγων.
- ❖ αίμης έχει συνδεθεί με αλλοιώσεις του γενετικού υλικού και πρόκληση οξειδωτικού στρες
- ❖ προκαλεί αύξηση στον πληθυσμό του *H.pylori*, παράγοντα πρόκλησης χρόνιας γαστρίτιδας

Τέλος, οι μέθοδοι αποθήκευσης και μαγειρέματος έχουν συνδεθεί με αυξημένη εμφάνιση καρκίνου του γαστρεντερικού

- ❖ το ψήσιμο του κόκκινου κρέατος σε υψηλές θερμοκρασίες οδηγεί σε παραγωγή ετεροκυκλικών αμινών και πολυκυκλικών αρωματικών υδρογονανθράκων
- ❖ η επίπασή του με μεγάλη συγκέντρωση αλατιού με σκοπό τη διατήρησή του οδηγεί σε μείωση της παραγόμενης βλέννης και αύξηση της γαστρικής φλεγμονής

Όσον αφορά το λευκό κρέας πουλερικών, παρουσιάζει δύο σημαντικά πλεονεκτήματα έναντι του κόκκινου:

- ❖ μικρότερη περιεκτικότητα χοληστερόλης
- ❖ περιέχει ω3 πολυακόρεστα λιπαρά οξέα μακριάς αλύσου PUFAs

τα PUFAs επάγουν την απόπτωση, ρυθμίζουν τον κύκλο ζωής των κυττάρων, και αναστέλλει την παραγωγή TNF-α και την παραγωγή προφλεγμονωδών κυτοκινών. Μάλιστα τα ω3 μπλοκάρουν την COX 2 στα καρκινικά κύτταρα.[87]

Νιτρικά

Η κατάποση νιτρικών, κυρίως από την τροφή, συνδέεται άμεσα με τη θνησιμότητα από καρκίνο του στομάχου. Τα νιτρικά μετατρέπονται κυρίως σε νιτρώδη από βακτήρια στην στοματική κοιλότητα μετά την έκκριση σάλιου. Μπορούν να σχηματιστούν καρκινογόνες ενώσεις N-νιτροζο από νιτρώδη και δευτεροταγείς αμίνες υπό όξινες συνθήκες. Επιπλέον, οι άμεσες δραστικές ενώσεις N-νιτροζο, όπως N-μεθυλ - N2-νιτρο - N - νιτροζογουανιδίνη (MNNG) 16 και N-μεθυλ - N - νιτροσουρία (MNU), είναι γνωστό ότι προκαλούν καρκίνο στο αδενικό στομάχι πειραματόζωων. (Matsubara et al.2012)

Η μόλυνση από *H. pylori* μπορεί να ενισχύσει τις γονοτοξικές επιδράσεις ορισμένων εξωγενών μεταλλαξιόνων και διατροφικών παραγόντων κινδύνου, συμπεριλαμβανομένων των

ετεροκυκλικών αμινών στην κυτταρική καλλιέργεια, (Porlawski et al. 2013), ινδολ-3-ακετονιτρίλιο (σε μογγολικά γερβίλια, Matsubara et al.2012). Το ινδολ-3-ακετονιτρίλιο εμπεριέχεται στο κινέζικο λάχανο, ένα γνωστό τουρσί που καταναλώνεται στην Ιαπωνία .Ο συνδυασμός *H. pylori* λοίμωξης με τον μεταλλαξιγόνο παράγοντα 1-νιτροζοινδολο-3-ακετονιτρίλιο προκάλεσε αδenoκαρκινώματα στομάχου σε μογγολικά γερβίλια, χωρίς όμως να παρουσιάζουν την ίδια δράση μεμονωμένα.

Αλάτι

Ο εξαντλητικός αποικισμός του ανθρώπινου στομάχου με το *Helicobacter pylori* είναι ένας παράγοντας κινδύνου για το γαστρικό αδenoκαρκίνωμα και η καρκινογένεση που προκαλείται από το *H. pylori* εξαρτάται από τις δράσεις μιας βακτηριακής ογκοπρωτεΐνης γνωστής ως CagA. Επιδημιολογικές μελέτες [88] έχουν δείξει ότι η υψηλή πρόσληψη αλατιού αποτελεί επίσης παράγοντα κινδύνου για τον καρκίνο του στομάχου.

Τροφή με υψηλή περιεκτικότητα σε άλατα επέφερε σε πειραματόζωα πιο σοβαρή γαστρική φλεγμονή, υψηλότερο γαστρικό pH, αυξημένη απώλεια βρεγματικών κυττάρων, αυξημένη γαστρική έκφραση ιντερλευκίνης 1β (IL-1β) και μειωμένη γαστρική έκφραση hepcidin και υδρογονικής ΑΤΡάσης καλίου (H, K-ΑΤΡάση) σε σύγκριση με εκείνες σε κανονική διατροφή. Άλλες μελέτες έχουν ανιχνεύσει την ρύθμιση της σύνθεσης CagA σε απόκριση αυξημένων συγκεντρώσεων άλατος στο μέσο βακτηριακής καλλιέργειας και, σύμφωνα με τα *in vitro* αποτελέσματα, διαπιστώθηκε αυξημένη μεταγραφή *cagA* ή *in vivo* σε ζώα.

Οι δράσεις του άλατος συνοψίζονται σε:

- Παρόξυνση της χρόνιας φλεγμονής επαγόμενης από το *H. pylori*
- Αυξάνει την εμφάνιση δυσπλασίας και επιθετικού γαστρικού αδenoκαρκινώματος
- Επιδεινώνει την υπογλωρυδρία που προκαλείται από το *H. pylori*
- Αυξάνει τα επίπεδα έκφρασης της IL-1β (μια προφλεγμονώδης κυτοκίνη, που παράγεται από μονοκύτταρα, μακροφάγα και δενδριτικά κύτταρα) και το iNOS (που προκαλείται σε απόκριση της παρουσίας προφλεγμονωδών κυτοκινών στους ίδιους τύπους κυττάρων) σε περιβάλλον επιμολυσμένο με *H. pylori* .
- Ενισχύει την έκφραση της βακτηριοπρωτεΐνης Cag-a του *H. pylori* , κύρια υπεύθυνη για την εμφάνιση γαστρίτιδας

Κάπνισμα-Αλκοόλ

Το κάπνισμα έχει καθιερωθεί ως παράγοντας κινδύνου εμφάνισης γαστρικού καρκίνου. Μελέτες δείχνουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης καρκίνου της καρδιάς σε σχέση με του υπόλοιπου σώματος του στομάχου.[89,90]

Επίσης σε μια μελέτη του πανεπιστημίου της Υεμένης[91] η μάσηση καπνού φαίνεται να σχετίζεται με την αυξημένα ποσοστά καρκινογένεσης. Το αλκοόλ φαίνεται να έχει μικρή επίπτωση στον καρκίνο του στομάχου .

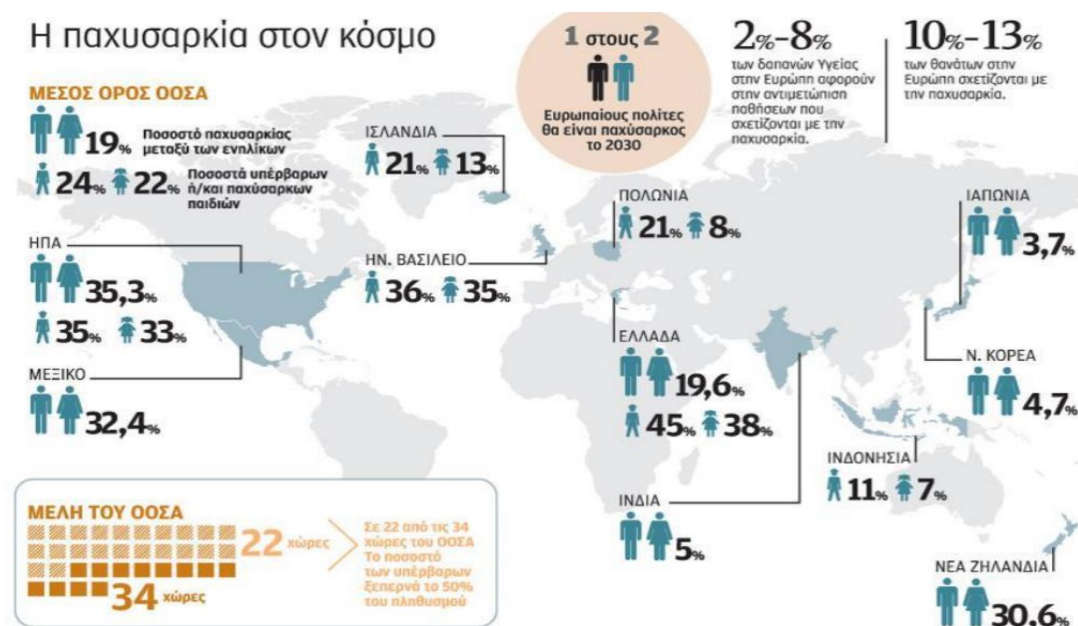
Το άτμισμα είναι μια καινούργια συνήθεια που δεν έχει μελετηθεί ακόμα εκτενώς. Υπάρχουν ενδείξεις για το άτμισμα (ηλεκτρονικό τσιγάρο) που το ενοχοποιούν ως παράγοντα κινδύνου για καρκινογένεση, αλλά μάλλον οφείλεται στα μέταλλα χρώμιο και νικέλιο της συσκευής παρά στο περιεχόμενο υγρό που εισπνέεται ως υδρατμός. Οι έρευνες είναι πολύ λίγες για να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα.[92]

Σίδηρος

Μελέτες έχουν δείξει συσχέτισμό της αύξησης του αιμικού σιδήρου με την ανάπτυξη γαστρικού καρκίνου μη καρδιακού. Φαίνεται ότι ο σίδηρος επιταχύνει την παραγωγή ελευθέρων ριζών και τον πολλαπλασιασμό των καρκινικών κυττάρων , αλλά όχι των κανονικών. Η περίσσεια σιδήρου καταστρέφει το μιτοχονδριακό DNA και επιφέρει αναπνευστική δυσλειτουργία στο κύτταρο. Επίσης, καρκινικά κύτταρα ενσωματώνουν μεγάλες ποσότητες μη αιμικού σιδήρου σε σχέση με τα υγιή κύτταρα, γεγονός που αποδίδεται στην αύξηση της έκφρασης της μεταφορικής πρωτεΐνης DMT1 από τις μιτοχονδριακές ελεύθερες ρίζες. Διακυτταρική υπερχειλίση με σίδηρο μπορεί να επάγει την περαιτέρω παραγωγή ROS από τα καρκινικά κύτταρα και να ενισχυθεί ο στοχευμένος κυτταρικός πολλαπλασιασμός.[93,94]

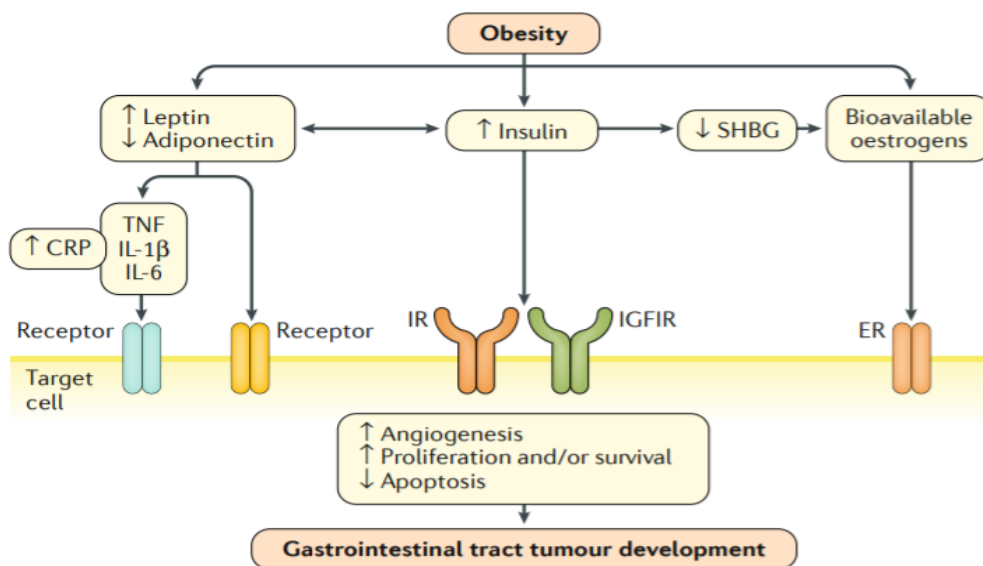
ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η παχυσαρκία έχει ισχυρή σύνδεση με το γαστρικό καρκίνο. Οι παχύσαρκοι άνδρες εμφανίζουν αυξημένη πιθανότητα αρχόμενου γαστρικού καρκίνου και εμφάνισης καλώς η μετρίως διαφοροποιημένων αδενοκαρκινωμάτων. Στις παχύσαρκες γυναίκες παρατηρούνται γαστρικές δυσπλασίες ανεξαρτήτου συγκεντρώσεως *H.pylori*. [95]



Η παχυσαρκία αποτελεί μια χρόνια διαταραχή του ισοζυγίου ενέργειας με επιβαρυντικές επιπτώσεις στην υγεία του οργανισμού. Πολυάριθμες έρευνες έχουν τεκμηριώσει την συσχέτιση παχυσαρκίας – χρόνιας φλεγμονής και παχυσαρκίας-κακοηθών νεοπλασιών. Τρεις είναι οι καθιερωμένοι μηχανισμοί που συνδέουν τον λιπώδη ιστό με την κακοήθεις νεοπλασίες του γαστρεντερικού:

- μεταβολές στη σηματοδότηση της ινσουλίνης,
- απορρύθμιση της προερχόμενης φλεγμονής από τον λιπώδη ιστό.
- ορμονικές οδοί και μεταβολισμός των ορμονών του φύλου.



Εικόνα 11 Συσχέτιση λιπώδους ιστού και γαστρεντερικών κακοηθειών. CRP, C-αντιδραστική πρωτεΐνη, ER: υποδοχέας οιστρογόνων, IGfIR :υποδοχέας αυξητικού παράγοντα ινσουλίνης I (επίσης γνωστός ως IGF1R), IR, υποδοχέας ινσουλίνης, SHBG :σφαιρίνη που δεσμεύει ορμόνες φύλου

Η παχυσαρκία θεωρείται χρόνια φλεγμονώδης κατάσταση και χαρακτηρίζεται από την διήθηση του λιπώδους ιστού από μακροφάγα και άλλα κύτταρα του ανοσοποιητικού. Αυτό οδηγεί σε έκκριση προφλεγμονωδών κυτοκινών όπως TNF, IL-1B, IL-6. Η φλεγμονή και από μόνη της συνδέεται με τον γαστρικό καρκίνο λόγω παραγωγής μεσολαβητών δημιουργίας ROS, καταστολής του ανοσοποιητικού συστήματος, παρεκκλίνουσας σηματοδότησης κυττάρων, θετική ρύθμιση πολλαπλασιαστικών και αντιαποπτωτικών οδών. Ένας «δυσλειτουργικός» λιπώδης ιστός οδηγεί σε ινσουλινο-αντίσταση, χρόνια φλεγμονή και μη φυσιολογική έκκριση αδιποκινών. Η αντιπονεκτίνη και αντιπονεκτίνη μειώνουν την έκκριση φλεγμονωδών κυτοκινών, αυξάνουν την ευαισθησία στην ινσουλίνη, αναστέλλουν την ανάπτυξη κυττάρων και την αγγειογένεση. Αντιθέτως, η λεπτίνη είναι προφλεγμονώδης κυτοκίνη, αυξάνεται σημαντικά στην παχυσαρκία και έχει άμεση συσχέτιση με την εμφάνιση καρκινογένεσης.[96]

Αντιπονεκτιναιμία

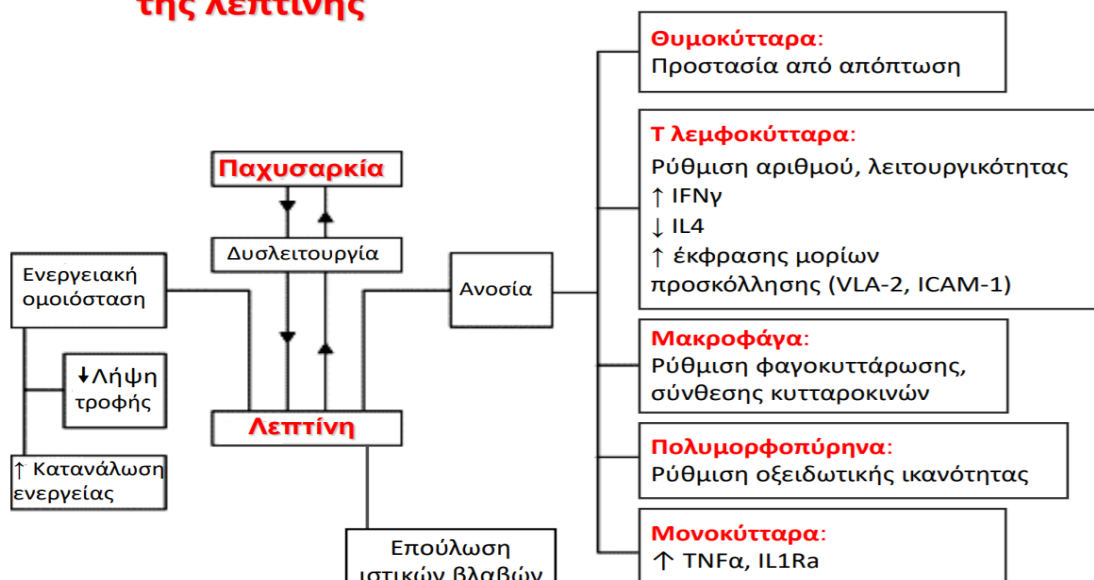
Η κεντρική παχυσαρκία και το πλεονάζον τοπικό λίπος έχουν συσχετισθεί έντονα με την υποαντιπονεκτιναιμία. Η αντιπονεκτίνη είναι μια ορμόνη που συντίθεται από τον λιπώδη ιστό.

Αυξάνει την ευαισθησία στην ινσουλίνη και έχει αντιφλεγμονώδεις ιδιότητες. Σχετίζεται με μείωση του TNF-α, της ιντερλευκίνης 6, και εξασθενεί την δράση του NF-κβ.[97]

Λεπτίνη

Τα επίπεδα της λεπτίνης είναι αυξημένα σε υψηλό δείκτη μάζας σώματος και λιπώδη ιστό. Σε αντίθεση με την αντιγονεκτίνη, η λεπτίνη παρουσιάζει προφλεγμονώδεις δράσεις ενεργοποιώντας την παραγωγή των IL-1, IL-6, IL-12, TNF-α, Λευκοτριενίων B4 (LTB-4) και κυκλοοξυγενάσης 2 (COX2). Επιπλέον, προάγει τον πολλαπλασιασμό των T κυττάρων και τον φαινότυπο των Th1, ενώ μειώνει τα T_h ρυθμιστικά (Treg cells). Επιδημιολογικά δεδομένα για τα επίπεδα της λεπτίνης δείχνουν ασάφεια σχετικά με τον καρκίνο.[98]

Οι πολλαπλές λειτουργίες της λεπτίνης



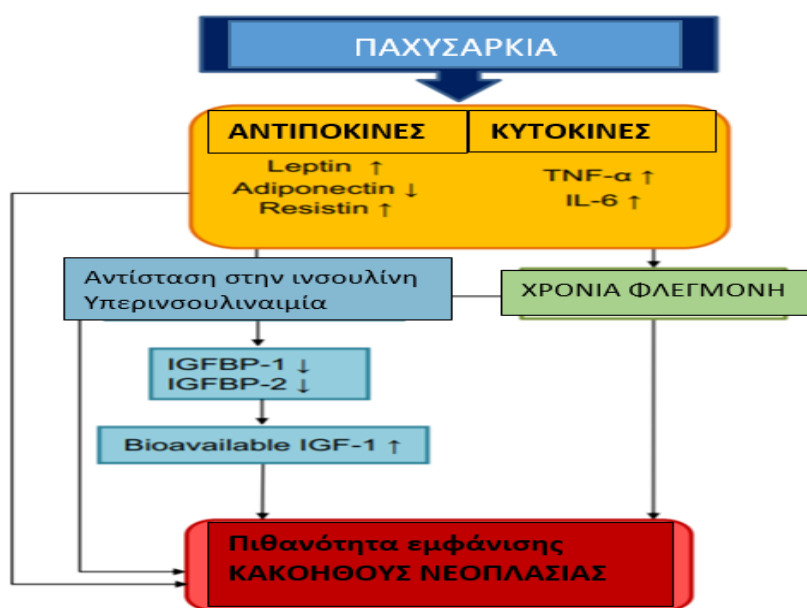
Ρεζιστίνη

Είναι πρωτεΐνη 114 αμινοξέων και ανήκει στην οικογένεια RELM. Εκφράζεται κυρίως στα μακροφάγα (άνθρωπος) στα λιποκύτταρα (επίμυες) και επιτελεί σημαντικό ρόλο στη φλεγμονή.[98]

Βισφατίνη ή NAMPT

Είναι πρωτεΐνη 491 αμινοξέων, και εκφράζεται στα λιποκύτταρα, λευκοκύτταρα, δενδριτικά και καρκινικά κύτταρα, ενώ έχει τριπλό ρόλο:

- 1) Ενδοκυτταρικά, η βισφατίνη είναι ένα ένζυμο (νικοτιναμίδ-ριβοσυλ-τρανσφεράση) (Nampt) που προάγει την αναγέννηση του NAD⁺
- 2) Εξωκυτταρικά, η βισφατίνη είναι μια προ-φλεγμονώδη κυτοκίνη η οποία συμβάλλει στην ενεργοποίηση προσκολλητικών μορίων (ICAM-1, VCAM1), και στην ενεργοποίηση των TNF- α , IL-1 και IL-6. PBEF: παράγων ενεργοποίησης πρόδρομων μορφών Β-λεμφοκυττάρων
- 3) Η βισφατίνη θεωρείται μια λιπο-ορμόνη με παρακρινική δράση στο λιπώδη ιστό και ενδοκρινική δράση



Εικόνα 12 Από την παχυσαρκία στον καρκίνο [100]

Μικροβίωμα και παχυσαρκία

Το *H.pylori* είναι ο σημαντικότερος παράγων κινδύνου μικροβιακής αιτιολογίας για τον γαστρικό καρκίνο. Ωστόσο οι πρόσφατες εξελίξεις στον προσδιορισμό της γονιδιακής αλληλουχίας υψηλής απόδοσης, έχουν αποκαλύψει μια σύνθετη μικροβιακή αποικία στο στομάχι διαφορετική από αυτήν της στοματοφαρυγγικής κοιλότητας και του εντέρου.[101]

Οι μεταβολές στη σύνθεση και τη λειτουργία του φυσιολογικού γαστρικού μικροβίου, επίσης γνωστή ως δυσβίωση, μπορούν επίσης να συμβάλουν στην κακοήθεια. Η επαγόμενη από *H.pylori* χρόνια φλεγμονή του βλεννογόνου μπορεί να αλλάξει το γαστρικό περιβάλλον, ανοίγοντας το δρόμο για την ανάπτυξη μιας δυσβιοτικής γαστρικής βακτηριακής κοινότητας. Αυτό το δυσβιοτικό μικρόβιο μπορεί να προωθήσει την ανάπτυξη καρκίνου του στομάχου, διατηρώντας φλεγμονή και / ή προκαλώντας γονοτοξικότητα.[102]

ΣΑΡΚΟΠΕΝΙΑ ΚΑΙ ΣΑΡΚΟΠΕΝΙΚΗ ΠΑΧΥΣΑΡΚΙΑ

Η σαρκοπενία ορίζεται ως η ηλικιακή μείωση της μάζας των σκελετικών μυών σε συνδυασμό με την λειτουργική τους υποβάθμιση. Εάν αποτελεί συννοσηρότητα της παχυσαρκίας, η κατάσταση ορίζεται ως σαρκοπενική παχυσαρκία και μπορεί να οδηγήσει σε υψηλότερα ποσοστά αναπηρίας, νοσηρότητας και θνησιμότητας καθώς και γαστρικής νεοπλασίας.

Έχει διαπιστωθεί σύνδεση μεταξύ σαρκοπενικής παχυσαρκίας και μεταβολικού συνδρόμου, το οποίο συσχετίζεται επίσης με την εμφάνιση νεοπλασιών, καθώς η αντίσταση στην ινσουλίνη, ο κύριος μηχανισμός του μεταβολικού συνδρόμου, προάγει την καρκινογένεση. Η υπεργλυκαιμία οδηγεί σε αντοχή στην ινσουλίνη οποία προκαλεί αύξηση του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και ως αποτέλεσμα μεταβολές στην παραγωγή γαστρικής βλέννης και γενετικές μεταβολές στα ογκογενή και ογκοκατασταλτικά γονίδια. Έρευνες έχουν καταδείξει ότι η υπεργλυκαιμία σε συνδυασμό με αυξημένη συγκέντρωση H.pylori έχουν συνεργιστική δράση στο γαστρικό καρκίνο. Αυξημένη συγκέντρωση H.pylori οδηγεί σε αύξηση της παγκρεατικής παραγωγής ινσουλίνης, αύξηση της γαστρίνης, μείωση των επιπέδων στον ορό της σωματοστατίνης .[103]

Η σαρκοπενική παχυσαρκία παρουσιάζει μεγαλύτερη πιθανότητα μεταβολικών διαταραχών απ'ότι η σαρκοπενία μαζί με παχυσαρκία στον ίδιο ασθενή.

Παθογενετικός μηχανισμός

Σε παχύσαρκους λιπώδεις ιστούς τα λιποκύτταρα γίνονται υπερτροφικά, υπερπλαστικά και επάγουν τη συσσώρευση προ-φλεγμονωδών μακροφάγων και άλλων ανοσοκυττάρων, καθώς και την παραγωγή διαφόρων λιποκινών. Μαζί με τα τις κυτοκίνες και τις χημειοκίνες που απελευθερώνονται από το ανοσοποιητικό κύτταρο δημιουργείται μια τοπική προφλεγμονώδης κατάσταση. Επιπλέον, ο λιπώδης ιστός χαρακτηρίζεται από υπερβολική παραγωγή και διαταραγμένη αποθήκευση λιπιδίων, τα οποία συσσωρεύονται έκτοπα στον σκελετικό μυ. Αυτά τα ενδομυϊκά λιπίδια και τα παράγωγά τους προκαλούν μιτοχονδριακή δυσλειτουργία που χαρακτηρίζεται από μειωμένη ικανότητα β-οξειδωσης και αυξημένο σχηματισμό ROS. Οι ελεύθερες ρίζες δημιουργούν λιποτοξικό περιβάλλον και αντίσταση στην ινσουλίνη, καθώς και αυξημένη έκκριση ορισμένων προφλεγμονωδών μυοκινών ικανών να προκαλέσουν μυϊκή δυσλειτουργία. Με τη σειρά τους, με ενδοκρινικό τρόπο, αυτές οι μυοκίνες μπορεί να επιδεινώσουν τη φλεγμονή και να την καταστήσουν χρόνια χαμηλής έντασης συστηματική φλεγμονή, δημιουργώντας συνολικά έναν επιβλαβή φαύλο κύκλο διαιώνισης της φλεγμονής του λιπώδους ιστού και των σκελετικών μυών.[104]

Η φλεγμονώδης απόκριση λόγω υπερβολικής πρόσληψης φαγητού μπορεί να έχει τα εξής αίτια [105] :

- Η υπερβολική πρόσληψη φαγητού και γλυκόζης και η επακόλουθη υπεργλυκαιμία πιθανώς να ενεργοποιεί την φλεγμονώδη απόκριση μέσω του οξειδωτικού στρες και της δημιουργίας ROS.
- Η απόκριση του ενδοπλασματικού δικτύου των λιποκυττάρων στο άγχος της υπερκατανάλωσης τροφής και στις αυξημένες απαιτήσεις της υποκείμενης παχυσαρκίας

Μία σύγχρονη δημοφιλής προσέγγιση του μηχανισμού της φλεγμονής έχει να κάνει με το ψυχολογικό στρες που μπορεί να επάγεται από τον τύπο των τροφίμων και των διατροφικών συνηθειών στον δυτικό κόσμο. Φαίνεται ότι τα επεξεργασμένα τρόφιμα που είναι πλούσια σε λιπαρά και σάκχαρα ,έχουν εθιστικές ιδιότητες καθώς διεγείρουν το αίσθημα ανταμοιβής της ντοπαμίνης στον εγκέφαλο. Το άγχος είναι ένας σημαντικός παράγοντας στην ανάπτυξη του εθισμού και στην υποτροπή του εθισμού και μπορεί να συμβάλει στον αυξημένο κίνδυνο για παχυσαρκία και άλλες μεταβολικές ασθένειες. [106] Από την άλλη, ο περιορισμός στην πρόσληψη θερμίδων αλλά με ταυτόχρονο εφοδιασμό του οργανισμού με θρεπτικά συστατικά έχει αποδειχθεί ότι ασκεί πολλαπλά οφέλη στον μεταβολισμό, έχει αντιφλεγμονώδη επίδραση και επεκτείνει το προσδόκιμο ζωής. [107]

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Κατά την περιήγηση στην επιστημονική βιβλιογραφία, διαπιστώθηκε η διεξοδική διερεύνηση της σύνδεσης φλεγμονής – καρκίνου και η άρρηκτη σχέση τους. Δεν υπάρχει αμφιβολία ότι τα σηματοδοτικά μονοπάτια της φλεγμονής μπορεί να οδηγήσουν στην καρκινογένεση, και το μικροπεριβάλλον του όγκου διέπεται από τις συνθήκες που δημιουργούν οι φλεγμονώδεις μεσολαβητές. Ο ρόλος του ελικοβακτηριδίου (H. Pylori) στην πρόκληση βλεννογονικής βλάβης και στην επακόλουθη ανάπτυξη χρόνιας ατροφικής γαστρίτιδας είναι επίσης καλά τεκμηριωμένος και ένας σημαντικός αριθμός εργασιών έχει αποδείξει την σχέση του ελικοβακτηριδίου του πυλωρού και με το γαστρικό καρκίνο και ειδικά το αδενοκαρκίνωμα του άπω τμήματος του στομάχου.

Συνοψίζοντας, υπάρχει σημαντικός κίνδυνος ανάπτυξης καρκίνου, όταν συνυπάρχουν αυξημένα επίπεδα ανοσοσφαιρινών IgG έναντι του ελικοβακτηριδίου και ο κίνδυνος αυτός γίνεται μέγιστος, 10 χρόνια μετά τη διάγνωση της αρχικής λοίμωξης και ο υποτύπος cagA, ο οποίος φαίνεται να σχετίζεται με ελαφρά μεγαλύτερο κίνδυνο σε σχέση με άλλους υποτύπους. Αναφορικά με την διατροφή , αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει το σημαντική της συμβολή στην καρκινογένεση,. Έτσι, δίαιτες υψηλής περιεκτικότητας σε φυτικές ίνες, φρούτα, λαχανικά, μικροστοιχεία (Se, Zn, Fe, Mg), Βιταμίνη Α και D καθώς και αντιοξειδωτικά, έχει δειχθεί ότι ασκούν προστατευτική δράση. Σε αντίθεση, η

υψηλή περιεκτικότητα σε αλάτι, τα καπνιστά, η μη καλή συντήρηση και η υψηλή συγκέντρωση νιτροζαμινών στην τροφή, έχουν ενοχοποιηθεί στον καρκίνο του στομάχου. Το κάπνισμα έχει επίσης ενοχοποιηθεί, ενώ τα στοιχεία για την κατανάλωση αλκοόλ δεν είναι το ίδιο πειστικά. Πάντως, οι βιβλιογραφικές αναφορές εμφανίζουν στο σύνολό τους μια αδυναμία εξαγωγής ασφαλούς συμπεράσματος σχετικά με τον ρόλο της τροφής στην καρκινογένεση, κάτι που είναι λογικό δεδομένης της πολυπλοκότητας της νόσου. Τα στοιχεία που παρατέθηκαν στην αντίστοιχη ενότητα προκύπτουν κυρίως από μετα-αναλύσεις στατιστικών ερευνών. Σε μία έρευνα που αποσκοπεί στην στοχοποίηση ενός τροφίμου πρέπει να ληφθούν υπόψιν, εκτός άλλων, παράμετροι όπως ο τρόπος ζωής, η γονιδιακή προδιάθεση, το φύλο, η φυλή, οι περιβαλλοντικοί παράγοντες, η ποιότητα -η προέλευση- ο τρόπος μαγειρέματος της τροφής, οι ώρες των γευμάτων, η συχνότητα κατανάλωσης, το νοσολογικό ακόμα και το ψυχολογικό προφίλ του καταναλωτή. Στην βιβλιογραφία δεν ανευρέθηκε μελέτη τέτοιας έκτασης που να περιλαμβάνει όλες τις παραμέτρους και να πληροί τα πληθυσμιακά κριτήρια. Ως εκ τούτου λοιπόν, αναμένεται η πληρέστερη επιστημονική τεκμηρίωση των δυνητικά ευεργετικών ή μη επιδράσεων των τροφίμων.

Καθώς λοιπόν έχει αναδειχθεί η σημασία των φλεγμονωδών διεργασιών του ανθρώπινου οργανισμού και η επίπτωσή τους σε διάφορες νοσολογικές οντότητες όπως στον γαστρικό καρκίνο, πρέπει αντίστοιχα να αναθεωρηθεί η θεραπευτική προσέγγιση, αρχίζοντας από την διατροφή ως μέρος της πρόληψης. Αν και ακόμα δεν είναι απόλυτα διευκρινισμένοι οι μηχανισμοί συσχέτισης φλεγμονής και γαστρικής καρκινογένεσης, από τις έρευνες προκύπτει ότι στοιχεία της διατροφής δύνανται να επηρεάσουν αμφοτέρους τους αντιοξειδωτικούς και ογκογενετικούς μηχανισμούς. Τα αποτελέσματα των μελετών της μεσογειακής διατροφής παρέχουν ευοίωνες ενδείξεις στο σύνολό τους σχετικά με την αντιοξειδωτική της επίδραση στο φλεγμονώδες μικροπεριβάλλον του όγκου. Επίσης, μια κατάλληλη αλλαγή στις διατροφικές συνήθειες, θα έχει θετική επίπτωση και στο πρόβλημα της παχυσαρκίας, που είναι υπαίτια για την παγίωση της χρόνιας φλεγμονής. Διαφαίνεται λοιπόν η ανάγκη ανάπτυξης ενός διαιτητικού μοντέλου με κατάλληλο προφίλ συστατικών που να ενισχύει τους εγγενείς αντιοξειδωτικούς μηχανισμούς, και ενδεχομένως να περιλαμβάνει τροφές που έχουν δείξει αντικαρκινική δράση, συμβάλλοντας έτσι στην διατήρηση της υγείας του οργανισμού.

Βιβλιογραφία

1. Antonio Agudo, Valerie Cayssials, Catalina Bonet, Anne Tjønneland, Kim Overvad, Marie-Christine Boutron-Ruault, Aurélie Affret, Guy Fagherazzi, Verena Katzke, Ruth Schübel, Antonia Trichopoulou, Anna Karakatsani, Carlo La Vecchia, Domenico Palli, Sara Grioni, Rosario Tumino, Fulvio Ricceri, Salvatore Panico, Bas Bueno-de-Mesquita, Petra H Peeters, Elisabete Weiderpass, Guri Skeie, Theresa H Nøst, Cristina Lasheras, Miguel Rodríguez-Barranco, Pilar Amiano, María-Dolores Chirlaque, Eva Ardanaz, Bodil Ohlsson, Joana A Dias, Lena M Nilsson, Robin Myte, Kay-Tee Khaw, Aurora Perez-Cornago, Marc Gunter, Inge Huybrechts, Amanda J Cross, Kostas Tsilidis, Elio Riboli, Paula Jakszyn, Inflammatory potential of the diet and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) study, *The American Journal of Clinical Nutrition*, Volume 107, Issue 4, April 2018, Pages 607–616.
2. Rudnicka K, Backert S, Chmiela M. Genetic Polymorphisms in Inflammatory and Other Regulators in Gastric Cancer: Risks and Clinical Consequences. *Curr Top Microbiol Immunol*. 2019;421:53-76.
3. Ka Shing Cheung and Wai K. Leung. Long-term use of proton-pump inhibitors and risk of gastric cancer: a review of the current evidence. *Ther Adv Gastroenterol* 2019, Vol. 12: 1–11
4. Yu, Y., Fang, C., Peng, C., Shen, S., Xu, G., Sun, Q., Li, L., Su, C., & Zou, X. (2018). Risk factors for gastric intraepithelial neoplasia in Chinese adults: a case-control study. *Cancer management and research*, 10, 2605–2613.

5. IARC Working Group on the Evaluation of Carcinogenic Risk to Humans. Schistosomes, Liver Flukes and Helicobacter pylori. Lyon (FR): International Agency for Research on Cancer; 1994. (IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, No. 61.) INFECTION WITH HELICOBACTER PYLORI.
6. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, et al. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin.* 2005;55:74–108
7. Richard Drake & A. Wayne Vogl & Adam W. M. Mitchell. Gray's Anatomy for Students, 4th Edition, Copyright 2007, Εκδόσεις Π.Χ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ Α.Ε
8. Walter F. Boron, Emile L. Boulpaep. MEDICAL PHYSIOLOGY –A cellular and molecular approach. Copyright 2006, Ιατρικές Εκδόσεις Π.Χ ΠΑΣΧΑΛΙΔΗΣ
9. Bertuccio P, Chatenoud L, Levi F, et al. Recent patterns in gastric cancer: a global overview. *Int J Cancer.* 2009;125(3):666–673.
10. Camargo MC, Anderson WF, King JB, et al. Divergent trends for gastric cancer incidence by anatomical subsite in US adults. *Gut.* 2011;60(12):1644–1649.
11. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, riskfactors and prevention. *Prz Gastroenterol.* 2019;14(1):26-38
12. Howlander NA, Krapcho M, Miller D, et al. SEER Cancer Statistics Review, 1975-2014. Bethesda, MD: National Cancer Institute;
13. Wang J, Sun Y, Bertagnolli MM. Comparison of gastric cancer survival between Caucasian and Asian patients treated in the United States: results from the Surveillance Epidemiology and End Results (SEER) database. *Ann Surg Oncol.* 2015;22:2965–71.
14. Cancer Research UK <https://www.cancerresearchuk.org/health-professional/cancer-statistics/statistics-by-cancer-type/stomach-cancer/survival#heading-Two>. Accessed October 3, 2018. I
15. Cheng XJ, Lin JC, Tu SP. Etiology and Prevention of Gastric Cancer. *Gastrointest Tumors.* 2016 Sep;3(1):25-36. Epub 2016 Feb 12.
16. Timothy c Wang, James G. Fox, Andrew C. Giraud. THE BIOLOGY OF GASTRIC CANCERS, Springer Science and business media, 2009
17. Kaneko S, Yoshimura T. Time trend analysis of gastric cancer incidence in Japan by histological types, 1975–1989. *Br J Cancer.* 2001;84(3):400–405.

18. Lauren P. The two histological main types of gastric carcinoma: diffuse and so-called intestinal-type carcinoma. An attempt at histo-clinical classification. AUREN P. *Acta Pathol Microbiol Scand.* 1965;64:31-49.
19. Miyazaki M, Itoh H, Nakagawa K, Ambiru S, Shimizu H, Togawa A, Shiobara M, Ohtsuka M, Sasada K, Shimizu Y, Yoshioka S, Nakajima N, Suwa T, Kimura F. Hepatic resection of liver metastases from gastric carcinoma. *Am J Gastroenterol.* 1997 Mar;92(3):490-3.
20. Wagner AD, Grothe W, Behl S, Kleber G, Grothey A, Haerting J, Fleig WE. Chemotherapy for advanced gastric cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18
21. Bang YJ, Van Cutsem E, Feyereislova A, Chung HC, Shen L, Sawaki A, Lordick F, Ohtsu A, Omuro Y, Satoh T; TOGA trial Investigators. Trastuzumab in combination with chemotherapy versus chemotherapy alone for treatment of HER2-positive advanced gastric or gastroesophageal junction cancer (ToGA): a phase 3, open-label, randomised controlled trial. *Lancet.* 2010 Aug 28;376(9742):687-97.
22. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008;454:428-435. 208 .
23. Crockett-Torabi E, Ward PA. The role of leukocytes in tissue injury. *Eur J Anaesthesiol.* 1996 May;13(3):235-46
24. Majno G, Joris I. *Cells, Tissues and Disease.* 2nd ed. University of Michigan: Oxford University Press; 2004.
25. Kumar, V., Cotran, R. S. & Robbins, S. L. *Robbins Basic Pathology,* Saunders, 2003;208-210
26. Drayton, D. L., Liao, S., Mounzer, R. H. & Ruddle, N. H. Lymphoid organ development: from ontogeny to neogenesis. *Nature Immunol.* 7, 344–353 (2006).
27. Harbower, D. M., de Sablet, T., Chaturvedi, R., & Wilson, K. T. (2013). Chronic inflammation and oxidative stress. *Gut Microbes,* 4(6), 475–481.
28. Γερμενής ΑΕ. Κυτταροκίνες. In: *Ιατρική Ανοσολογία.* Εκδόσεις Παπαζήση, Αθήνα 2000: 125-129, 134- 142.
29. Roitt, Brostoff, Male. Οι κυτταροκίνες και οι υποδοχείς τους. In: *Ανοσολογία. Επιστημονικές εκδόσεις Παρισιάνου.* 2004. 6η έκδοση. :119- 129.
30. McLean MH, El-Omar EM. Genetics of gastric cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.* 2014 Nov;11(11):664-74.

- 31 Al-Sammak F, Kalinski T, Weinert S, Link A, Wex T, Malfertheiner P. Gastric epithelial expression of IL-12 cytokine family in *Helicobacter pylori* infection in human: is it head or tail of the coin? *PLoS One*. 2013 Sep 17;8(9):e75192.
32. Bockerstett KA, Lewis SA, Wolf KJ, Noto CN, Jackson NM, Ford EL, Ahn TH, DiPaolo RJ. Single-cell transcriptional analyses of spasmolytic polypeptide-expressing metaplasia arising from acute drug injury and chronic inflammation in the stomach. *Gut*. 2019 Sep 3
33. Miyara M, Sakaguchi S. Natural regulatory T cells: mechanisms of suppression. *Trends Mol Med*. 2007;13:108-116.
34. Lundgren A, Suri-Payer E, Enarsson K, Svennerholm AM, Lundin BS. *Helicobacter pylori* specific CD4+CD25high regulatory T cells suppress memory T-cell responses to *H. pylori* in infected individuals. *Infect Immun*. 2003;71:1755-1762.
35. . Stoop JN, van der Molen RG, Baan CC. Regulatory T cells contribute to the impaired immune response in patients with chronic hepatitis B virus infection. *Hepatology*. 2005;41:771– 778.
36. Neurath, M. F., & Finotto, S. (2011). IL-6 signaling in autoimmunity, chronic inflammation and inflammation-associated cancer. *Cytokine & Growth Factor Reviews*, 22(2), 83–89.
37. Vale FF, Vitor JM. Transmission pathway of *Helicobacter pylori*: does food play a role in rural and urban areas? *Int J Food Microbiol*. 2010 Mar 31;138(1-2):1-12.
38. Zhang, X.-Y., Zhang, P.-Y., & Aboul-Soud, M. A. M. (2016). From inflammation to gastric cancer: Role of *Helicobacter pylori*. *Oncology Letters*, 13(2), 543–548
39. Σγούρας Δ., Μοριακοί Μηχανισμοί Καρκινογένεσης και Ελικοβακτηρίδιο του Πυλωρού, ΠΡΑΚΤΙΚΑ 12ΟΥ ΕΛΛΗΝΙΚΟΥ ΣΥΝΕΔΡΙΟΥ ΓΙΑ ΤΟ ΕΛΙΚΟΒΑΚΤΗΡΙΔΙΟ ΤΟΥ ΠΥΛΩΡΟΥ, Αθήνα 2007, σελ 7-8
40. Nejati S, Karkhah A, Darvish H, Validi M, Ebrahimpour S, Nouri HR. Influence of *Helicobacter pylori* virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders. *Microb Pathog*. 2018 Apr;117:43-48.
41. Hagiwara T, Mukaiho K, Nakayama T, Hattori T, Sugihara H. Proton pump inhibitors and *helicobacter pylori*-associated pathogenesis. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(4):1315–1319.
42. Chikara, S., Nagaprashantha, L. D., Singhal, J., Horne, D., Awasthi, S., & Singhal, S. S. (2018). Oxidative stress and dietary phytochemicals: Role in cancer chemoprevention and treatment. *Cancer Letters*, 413, 122–134.

43. Reuter, S., Gupta, S. C., Chaturvedi, M. M., & Aggarwal, B. B. (2010). Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked?. *Free radical biology & medicine*, 49(11), 1603–1616
44. Zhang, X.-Y., Zhang, P.-Y., & Aboul-Soud, M. A. M. (2016). From inflammation to gastric cancer: Role of *Helicobacter pylori*. *Oncology Letters*, 13(2), 543–548.
45. Tuuminen T, Sorsa M, Tornudd M, Poussa T, Antila E, Jaakkola K. The association between high sensitivity C-reactive protein and micronutrient levels: A cross-sectional analysis based on a laboratory database. *Clin Nutr ESPEN*. 2019 Oct;33:283-289
46. Mazidi M, Kengne AP, Mikhailidis DP, Cicero AF, Banach M. Effects of selected dietary constituents on high-sensitivity C-reactive protein levels in U.S. adults. *Ann Med*. 2018 Feb;50(1):1-6
47. Galland L. Diet and inflammation. *Nutr Clin Pract*. 2010 Dec;25(6):634-40.
48. Minihane AM, Vinoy S, Russell WR, Baka A, Roche HM, Tuohy KM, Teeling JL, Blaak EE, Fenech M, Vauzour D, et al. Low-grade inflammation, diet composition and health: current research evidence and its translation. *Br J Nutr* 2015;114:999–1012.
49. Zhang YB, Pan XF, Chen J, Cao A, Zhang YG, Xia L, Wang J, Li H, Liu G, Pan A. Combined lifestyle factors, incident cancer, and cancer mortality: a systematic review and meta-analysis of prospective cohort studies. *Br J Cancer*. 2020 Mar;122(7):1085-1093.
50. Marion-Letellier R, Savoye G, Ghosh S. Polyunsaturated fatty acids and inflammation. *IUBMB Life*. 2015 Sep;67(9):659-67
51. Irún P, Lanas A, Piazuolo E. Omega-3 Polyunsaturated Fatty Acids and Their Bioactive Metabolites in Gastrointestinal Malignancies Related to Unresolved Inflammation. A Review. *Front Pharmacol*. 2019 Aug 2;10:852
52. Zamani SA, McClain KM, Graubard BI, Liao LM, Abnet CC, Cook MB, Petrick JL. Dietary polyunsaturated fat intake in relation to head and neck, esophageal, and gastric cancer incidence in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Am J Epidemiol*. 2020 Mar 6
53. Ma J, Ma Y, Guo T, Chen Q, Li Y, Su H, Chen X, Zhao X, Guo Q, Qi J. [Effect of polyunsaturated fatty acids ω -3 and ω -6 on angiogenesis formation in human gastric cancer]. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi*. 2017 Jan 25;20(1):84-89. Chinese.
54. den Hartigh L. J. (2019). Conjugated Linoleic Acid Effects on Cancer, Obesity, and Atherosclerosis: A Review of Pre-Clinical and Human Trials with Current Perspectives. *Nutrients*, 11(2), 370.

55. Lee KJ, Ko YJ, Kang SK, Kim WS, Cho CS, Choi YJ. Additive anti-inflammation by a combination of conjugated linoleic acid and α -lipoic acid through molecular interaction between both compounds. *Food Sci Biotechnol.* 2019 Oct 15;29(3):419-429
56. Frei B, England L & Ames BN (1989) Ascorbate is an outstanding antioxidant in human blood plasma. *Proc Natl Acad Sci U S A* 86, 6377–6381.
57. Calder, P. C., Albers, R., Antoine, J.-M., Blum, S., Bourdet-Sicard, R., Ferns, G. A., ... Zhao, J. (2009). Inflammatory Disease Processes and Interactions with Nutrition. *British Journal of Nutrition*, 101(S1)
58. Food and Nutrition Board IoM (2000) Dietary Reference Intakes for Vitamin C, Vitamin E, Selenium and Carotenoids. Washington.
59. Song H, Zhou L, Liu D, Ge L, Li Y. Probiotic effect on *Helicobacter pylori* attachment and inhibition of inflammation in human gastric epithelial cells. *Exp Ther Med.* 2019 Sep;18(3):1551-1562..
60. Konorev MR, Andronova TM, Matveenko ME. Use of probiotics and probiotic-based immunomodulators as adjuvant therapy for *Helicobacter pylori* eradication. *Ter Arkh.* 2016;88(12):140-148.
61. Vinceti, M., Filippini, T., Del Giovane, C., Dennert, G., Zwahlen, M., Brinkman, M., ... Crespi, C. M. (2018). Selenium for preventing cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*
62. Steinbrenner H, Sies H. Protection against reactive oxygen species by selenoproteins. *Biochim Biophys Acta.* 2009;1790:1478–1485.
63. Björnstedt, M., & Fernandes, A. P. (2010). Selenium in the prevention of human cancers. *EPMA Journal*, 1(3), 389–395
64. Husbeck B, Nonn L, Peehl DM, Knox SJ. Tumor-selective killing by selenite in patient-matched pairs of normal and malignant prostate cells. *Prostate*
65. Steevens, J., van den Brandt, P. A., Goldbohm, R. A., & Schouten, L. J. (2010). Selenium Status and the Risk of Esophageal and Gastric Cancer Subtypes: The Netherlands Cohort Study. *Gastroenterology*, 138(5), 1704–1713
66. Gonzalez CA, Lujan-Barroso L, Bueno-de-Mesquita HB, Jenab M, Duell EJ, Agudo A, Tjønneland A, Boutron-Ruault MC, Clavel-Chapelon F, Touillaud M, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of gastric adenocarcinoma: a reanalysis of the European Prospective Investigation into

Cancer and Nutrition (EPICEURGAST) study after a longer follow-up. *Int J Cancer* 2012;131: 2910–9.

67 . Jenab M, Riboli E, Ferrari P, Sabate J, Slimani N, Norat T, Friesen M, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, et al. Plasma and dietary vitamin C levels and risk of gastric cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPICEURGAST). *Carcinogenesis* 2006;27:2250–7.

68. Jenab M, Riboli E, Ferrari P, Friesen M, Sabate J, Norat T, Slimani N, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, et al. Plasma and dietary carotenoid, retinol and tocopherol levels and the risk of gastric adenocarcinomas in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Br J Cancer* 2006;95:406–15.

69. Bertuccio, P., Alicandro, G., Rota, M., Pelucchi, C., Bonzi, R., Galeone, C., ... La Vecchia, C. (2018). Citrus fruit intake and gastric cancer: the Stomach cancer Pooling (StoP) project consortium. *International Journal of Cancer*.

70. Fang X, Wei J, He X, An P, Wang H, Jiang L, Shao D, Liang H, Li Y, Wang F, Min J. Landscape of dietary factors associated with risk of gastric cancer: A systematic review and dose-response meta-analysis of prospective cohort studies. *Eur J Cancer*. 2015 Dec;51(18):2820-32

71. Huang, Y., Chen, H., Zhou, L., Li, G., Yi, D., Zhang, Y., ... Yi, D. (2017). Association between green tea intake and risk of gastric cancer: a systematic review and dose-response meta-analysis of observational studies. *Public Health Nutrition*, 20(17), 3183–3192.

72. Barati, N., Momtazi-Borojeni, A. A., Majeed, M., & Sahebkar, A. (2018). Potential therapeutic effects of curcumin in gastric cancer. *Journal of Cellular Physiology*.

73. Firouzi A moodizaj, F., Baghaeifar, S., Taheri, E., Farhodi Sefidan Jadid, M., Safi, M., Seyyed Sani, N., ... Shanehbandi, D. (2020). Enhanced anticancer potency of doxorubicin in combination with curcumin in gastric adenocarcinoma. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*.

74. Romualdo, G. R., Rocha, A. B., Vinken, M., Cogliati, B., Moreno, F. S., Chaves, M. A. G., & Barbisan, L. F. (2019). Drinking for protection? Epidemiological and experimental evidence on the beneficial effects of coffee or major coffee compounds against gastrointestinal and liver carcinogenesis. *Food Research International*.

75. Khayyat-zadeh SS, Maghsoudi Z, Foroughi M, Askari G, Ghiasvand R. Dietary intake of Zinc, serum levels of Zinc and risk of gastric cancer: A review of studies. *Adv Biomed Res*. 2015 May 29;4:118

76. Bae M, Jang S, Lim JW, Kang J, Bak EJ, Cha JH, Kim H. Protective effect of Korean Red Ginseng extract against *Helicobacter pylori*-induced gastric inflammation in Mongolian gerbils. *J Ginseng Res.* 2014 Jan;38(1):8-15
77. Abnet, C. C., Corley, D. A., Freedman, N. D., & Kamangar, F. (2015). Diet and Upper Gastrointestinal Malignancies. *Gastroenterology*, 148(6), 1234–243.e4.
78. Carpi, Scoditti, Massaro, Polini, Manera, Digiaco, ... Nieri. (2019). The Extra-Virgin Olive Oil Polyphenols Oleocanthal and Oleacein Counteract Inflammation-Related Gene and miRNA Expression in Adipocytes by Attenuating NF- κ B Activation. *Nutrients*, 11(12), 2855.
79. Nediani C, Ruzzolini J, Romani A, Calorini L. Oleuropein, a Bioactive compound from *Olea europaea* L., as a Potential Preventive and Therapeutic Agent in Non-Communicable Diseases. *Antioxidants (Basel)*. 2019 Nov 22;8(12).
80. Zhang, X., Jiang, A., Qi, B., Ma, Z., Xiong, Y., Dou, J., & Wang, J. (2015). Resveratrol Protects against *Helicobacter pylori*-Associated Gastritis by Combating Oxidative Stress. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(11), 27757–27769.
81. Casas, R., Sacanella, E., & Estruch, R. (2014). The immune protective effect of the Mediterranean diet against chronic low-grade inflammatory diseases. *Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets*, 14(4), 245–254.
82. Luisi MLE, Lucarini L, Biffi B, Rafanelli E, Pietramellara G, Durante M, Vidali S, Provensi G, Madaia S, Gheri CF, Masini E, Ceccherini MT. Effect of Mediterranean Diet Enriched in High Quality Extra Virgin Olive Oil on Oxidative Stress, Inflammation and Gut Microbiota in Obese and Normal Weight Adult Subjects. *Front Pharmacol.* 2019 Nov 15;10:1366
83. Castelló A, Fernández de Larrea N, Martín V, Dávila-Batista V, Boldo E, Guevara M, Moreno V, Castaño-Vinyals G, Gómez-Acebo I, Fernández-Tardón G, Peiró R, Olmedo-Requena R, Capelo R, Navarro C, Pacho-Valbuena S, Pérez-Gómez B, Kogevinas M, Pollán M, Aragonés N; MCC-Spain researchers. High adherence to the Western, Prudent, and Mediterranean dietary patterns and risk of gastric adenocarcinoma: MCC-Spain study. *Gastric Cancer.* 2018 May;21(3):372-382.
84. Zhu F, Du B, Xu B. Anti-inflammatory effects of phytochemicals from fruits, vegetables, and food legumes: A review. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2018 May24;58(8):1260-1270
85. Yang, J. J., Cho, L. Y., Ko, K. P., Shin, A., Ma, S. H., Choi, B. Y., Han, D. S., Song, K. S., Kim, Y. S., Lee, J. Y., Han, B. G., Chang, S. H., Shin, H. R., Kang, D., Yoo, K. Y., & Park, S. K. (2012).

Genetic susceptibility on CagA-interacting molecules and gene-environment interaction with phytoestrogens: a putative risk factor for gastric cancer. *PloS one*, 7(2), e31020

86. González CA, Jakszyn P, Pera G, Agudo A, Bingham S, Palli D, Ferrari P, Boeing H, del Giudice G, Plebani M, et al. Meat intake and risk of stomach and esophageal adenocarcinoma within the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:345–54

87. Kim, S. R., Kim, K., Lee, S. A., Kwon, S. O., Lee, J. K., Keum, N., & Park, S. M. (2019). Effect of Red, Processed, and White Meat Consumption on the Risk of Gastric Cancer: An Overall and Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients*, 11(4), 826.

88. Gaddy, J. A., Radin, J. N., Loh, J. T., Zhang, F., Washington, M. K., Peek, R. M., Jr, Algood, H. M., & Cover, T. L. (2013). High dietary salt intake exacerbates *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis. *Infection and immunity*, 81(6), 2258–2267.

89. Praud, D., Rota, M., Pelucchi, C., Bertuccio, P., Rosso, T., Galeone, C., ... La Vecchia, C. (2018). Cigarette smoking and gastric cancer in the Stomach Cancer Pooling (StoP) Project. *European Journal of Cancer Prevention*, 27(2), 124–133.

90. Dong J, Thrift AP. Alcohol, smoking and risk of oesophago-gastric cancer. *Best Pract Res Clin Gastroenterol*. 2017 Oct;31(5):509-517.

91. Al-Qadasi FA, Shah SA, Ghazi HF. Tobacco chewing and risk of gastric cancer: a case-control study in Yemen. *East Mediterr Health J*. 2017 Jan 23;22(10):719-726.

92. Bowles J, Barreau T, Wu N. Cancer and Non-Cancer Risk Concerns from Metals in Electronic Cigarette Liquids and Aerosols. *Int J Environ Res Public Health*. 2020 Mar 24;17(6).

93. Ito, H., Kurokawa, H., Hirayama, A., P. Indo, H., J. Majima, H., & Matsui, H. (2017). Cancer cell-specific mitochondrial reactive oxygen species promote non-heme iron uptake and enhance the proliferation of gastric epithelial cancer cell. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 61(3), 183–188

94. Dawsey, S. P., Hollenbeck, A., Schatzkin, A., & Abnet, C. C. (2014). A Prospective Study of Vitamin and Mineral Supplement Use and the Risk of Upper Gastrointestinal Cancers. *PLoS ONE*, 9(2), e88774

95. Murphy, N., Jenab, M., & Gunter, M. J. (2018). Adiposity and gastrointestinal cancers: epidemiology, mechanisms and future directions. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*

96. Avgerinos, K. I., Spyrou, N., Mantzoros, C. S., & Dalamaga, M. (2018). Obesity and Cancer Risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*
97. Esmaili S, Xu A, George J. The multifaceted and controversial immunometabolic actions of adiponectin. *Trends Endocrinol Metab.* 2014 Sep;25(9):444-51
98. Moon HS, Dalamaga M, Kim SY, Polyzos SA, Hamnvik OP, Magkos F, Paruthi J, Mantzoros CS. Leptin's role in lipodystrophic and nonlipodystrophic insulin-resistant and diabetic individuals. *Endocr Rev.* 2013 Jun;34(3):377-412.
99. Moschen AR, Gerner RR, Tilg H. Pre-B cell colony enhancing factor/NAMPT/ visfatin in inflammation and obesity-related disorders. *Curr Pharm Des.* 2010 Jun;16(17):1913-20. Review.
100. Nimptsch K, Konigorski S, Pischon T. Diagnosis of obesity and use of obesity biomarkers in science and clinical medicine. *Metabolism.* 2019 Mar;92:61-70
101. Dias-Jácome E, Libânio D, Borges-Canha M, Galaghar A, Pimentel-Nunes P. Gastric microbiota and carcinogenesis: the role of non-*Helicobacter pylori* bacteria - A systematic review. *Rev Esp Enferm Dig.* 2016 Sep;108(9):530-40
102. Pereira-Marques J, Ferreira RM, Pinto-Ribeiro I, Figueiredo C. *Helicobacter pylori* Infection, the Gastric Microbiome and Gastric Cancer. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1149:195-210
103. Kim YM, Kim JH, Baik SJ, Chun J, Youn YH, Park H. Sarcopenia and Sarcopenic Obesity as Novel Risk Factors for Gastric Carcinogenesis: A Health Checkup Cohort Study. *Front Oncol.* 2019 Nov 14;9:1249.
104. Kalinkovich A, Livshits G. Sarcopenic obesity or obese sarcopenia: A cross talk between age-associated adipose tissue and skeletal muscle inflammation as a main mechanism of the pathogenesis. *Ageing Res Rev.* 2017 May;35:200-221
105. Ilich JZ, Gilman JC, Cvijetic S, Boschiero D. Chronic Stress Contributes to Osteosarcopenic Adiposity via Inflammation and Immune Modulation: The Case for More Precise Nutritional Investigation. *Nutrients.* 2020 Apr 2;12(4).
106. Yau YH, Potenza MN. Stress and eating behaviors. *Minerva Endocrinol.* 2013 Sep;38(3):255-67. Review
107. Liang Y, Liu C, Lu M, Dong Q, Wang Z, Wang Z, Xiong W, Zhang N, Zhou J, Liu Q, Wang X, Wang Z. Calorie restriction is the most reasonable anti-ageing intervention: a meta-analysis of survival curves. *Sci Rep.* 2018 Apr 10;8(1):5779.

