

Κατανάλωση καφέ και καρκίνος του μαστού: επιδημιολογική μελέτη ασθενών-μαρτύρων

Σοφία Λάκκα¹, Νίκη Μουρούτι¹, Χρήστος Παπαβαγγέλης¹, Πετρίνη Πλυτζανοπούλου², Τώνια Βασιλάκου², Νικόλαος Μαλάμος³, Δημοσθένης Παναγιωτάκος¹

¹ Σχολή Επιστημών Υγείας και Αγωγής, Τμήμα Επιστήμης Διαιτολογίας-Διατροφής, Χαροκόπειο Πανεπιστήμιο Αθηνών, Αθήνα, Ελλάδα

² Εθνική Σχολή Δημόσιας Υγείας, Τομέας Υγιεινής της Διατροφής και Βιοχημείας, Αθήνα, Ελλάδα

³ Μονάδα Παθολογίας-Ογκολογίας, Γενικό Νοσοκομείο-Μαιευτήριο «ΕΛΕΝΑ ΒΕΝΙΖΕΛΟΥ», Αθήνα, Ελλάδα

Περίληψη

Σκοπός: Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση για την ύπαρξη συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης, αλλά και του είδους των τροφίμων που καταναλώνονται κατά τη διάρκεια του πρώτου γεύματος της ημέρας και της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού στις γυναίκες. **Υλικό/Μέθοδος:** Μία μελέτη ασθενών-μαρτύρων με 250 ασθενείς με πρόσφατη διάγνωση καρκίνου του μαστού (56±12 έτη) προερχόμενες από 5 νοσοκομεία της Αττικής και 250 υγιείς εξομοιωμένες ως προς την ηλικία και επιλεγμένες σε εθελοντική βάση από το γενικό πληθυσμό. Οι συμμετέχουσες συμπλήρωσαν ένα έγκυρο ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων το οποίο περιελάμβανε 86 ερωτήσεις, μέσω του οποίου καταγράφηκε η συχνότητα κατανάλωσης πρωινού γεύματος καθώς και το είδος των τροφίμων που καταναλώνονται σε αυτό. Επιπλέον έγινε καταγραφή πληροφοριών για ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, οικογενειακό ιστορικό, φυσική δραστηριότητα, καπνιστικές και διατροφικές συνήθειες. Οι συνολικές διατροφικές συνήθειες αξιολογήθηκαν μέσω του επιπέδου προσκόλλησης στη μεσογειακή διατροφή με τη χρήση του MedDietScore (θεωρητικό εύρος 0-55). **Αποτελέσματα:** Μόνο η κατανάλωση καφέ ως κύριο συστατικό του πρωινού γεύματος συσχετίστηκε με 0,54 φορές μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού (ΣΛ: 0,54, 95% ΔΕ 0,35, 0,84), αφού ελήφθησαν υπόψη συγχυτικοί παράγοντες. Η κατανάλωση γάλακτος, χυμού, τσαγιού, δημητριακών, φρούτων και βουτύρου-μαρμελάδας ως κύρια συστατικά του πρωινού γεύματος δεν συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού. **Συμπεράσματα:** Η παρούσα εργασία αναδεικνύει την ύπαρξη αντίστροφης συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού.

Λέξεις κλειδιά Καρκίνος μαστού, Πρωινό, Καφές

Coffee consumption and breast cancer: a case-control study in women

Sofia Lakka¹, Niki Mourouti¹, Christos Papavagelis¹, Petrini Plytzanopoulou², Tonia Vassilakou², Nikolaos Malamos³, Demosthenes Panagiotakos¹

¹ School of Health Science and Education, Department of Nutrition and Dietetics, Harokopio University of Athens, Athens, Greece

² National School of Public Health, Department of Nutrition and Biochemistry, Athens, Greece

³ Pathology–Oncology Department, General Hospital “Elena Venizelos”, Athens, Greece

Abstract

Objective: The aim of this work was to evaluate the association between the consumption of breakfast and the type of foods contained and breast cancer, in women. **Design:** A case-control study with 250 consecutive, newly diagnosed breast cancer female patients (56±12 years) and 250, one-to-one age-matched controls. A standardized validated food frequency questionnaire, including 86 questions, and assessing various socio-demographic, clinical, lifestyle and dietary characteristics was applied through face-to-face interviews. Data on frequency of breakfast meal consumption and the type of food contained therein (coffee, milk, juice, tea, cereal, fruit, and margarine-jam) were also recorded. Overall dietary habits were assessed through the level of adherence to the Mediterranean diet using the MedDietScore (theoretical range 0-55). **Results:** Consumption of coffee at breakfast was associated with 43% lower odds of having breast cancer (OR: 0.54, 95% CI 0.35, 0.84), after various adjustments made. Consumption of milk, juice, tea, cereal, fruit, and margarine-jam at breakfast was not significantly associated with the outcome when the same adjustments were made. **Conclusions:** This work suggested that consumption of coffee at breakfast was consistently associated with lower odds of breast cancer.

Key words Breast cancer, Breakfast, Coffee

Εισαγωγή

Ο καρκίνος του μαστού είναι η συχνότερη μορφή καρκίνου στις γυναίκες, με τον εκτιμώμενο αριθμό νεοδιαγνωσθέντων περιστατικών το 2012 να ανέρχεται στα 1,7 εκατομμύρια, δηλαδή σε ποσοστό 25% επί του συνόλου των μορφών καρκίνου και κατατάσσεται στη δεύτερη θέση των συχνότερων μορφών καρκίνου συνολικά. Ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πιο συνηθισμένη μορφή καρκίνου τόσο στις αναπτυγμένες όσο και στις αναπτυσσόμενες χώρες με αναλογία πληθυσμού 1:4. Τα ποσοστά εμφάνισης ποικίλλουν από 19,3 ανά 100.000 γυναίκες στην Ανατολική Αφρική έως 89,9 ανά 100.000 γυναίκες στην Δυτική Ευρώπη και είναι υψηλότερα του 80 ανά 100.000 γυναίκες στις αναπτυγμένες χώρες (εκτός της Ιαπωνίας) και χαμηλότερα του 40 ανά 100.000 γυναίκες στις περισσότερες από τις αναπτυσσόμενες χώρες. Ωστόσο τα ποσοστά θνησιμότητας είναι πολύ μικρότερα (6-19 ανά 100.000) καθώς παρατηρούνται ευνοϊκότερα ποσοστά επιβίωσης στις αναπτυγμένες χώρες με υψηλή συχνότητα καρκίνου του μαστού. Ως αποτέλεσμα, ο καρκίνος του μαστού αποτελεί την πέμπτη αιτία θανάτου από καρκίνο συνολικά και εξακολουθεί να είναι η πιο συχνή αιτία θανάτου στις γυναίκες παγκοσμίως¹.

Τα επιστημονικά δεδομένα αναδεικνύουν συνεχώς ότι το πρωινό γεύμα διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εξασφάλιση της υγείας και της ευημερίας του ατόμου αποτελώντας το σημαντικότερο γεύμα της ημέρας². Με βάση τις πρόσφατες βιβλιογραφικές αναφορές το πρωινό γεύμα είναι ένα γεύμα το οποίο καταναλώνεται στο χώρο του σπιτιού κατά τις πρωινές ώρες³, ενώ άλλοι ερευνητές ορίζουν το πρωινό με βάση την ποιότητα των τροφίμων που καταναλώνονται σε αυτό, ανεξάρτητα από την ώρα και το χρόνο κατανάλωσης του. Συγκεκριμένα, πρωινό γεύμα θεωρούμε το γεύμα εκείνο το οποίο περιλαμβάνει τουλάχιστον δύο τρόφιμα από τις παρακάτω κατηγορίες: γαλακτοκομικά, δημητριακά, φρούτα ή χυμούς φρούτων, καθώς και σάντουιτς ανεξάρτητα από τον συνδυασμό τους⁴. Η κατανάλωση πρωινού γεύματος έχει συσχετιστεί με θετική επίδραση στις νοητικές επιδόσεις, ιδιαίτερα στη μνήμη και την προσοχή⁵. Αν και δεν είναι ακόμη απολύτως ξεκάθαρος ο τρόπος με τον οποίο το πρωινό γεύμα επηρεάζει τις γνωστικές δεξιότητες, είναι σαφές ότι περιλαμβάνει φυσιολογικούς και συμπεριφορικούς μηχανισμούς. Επιπλέον αναφέρεται ότι η κατανάλωση πρωινού γεύματος βελτιώνει τη διατροφική κατάσταση ενός ατόμου. Στην πραγματικότητα, αρκετές επιδημιολογικές μελέτες έχουν αναδείξει συσχετίσεις μεταξύ της συχνής κατανάλωσης πρωινού και της αυξημένης πρόσληψης διαιτητικών ινών, ασβεστίου, καλίου, φωσφόρου, βιταμίνης Α, C, E, Β₆ και Β₁₂, ριβοφλαβίνης, ψευδαργύρου και σιδήρου, καθώς και μειωμένη πρόσληψη λιπών και χοληστερόλης⁶, ενώ τα μακροθρεπτικά και τα μικροθρεπτικά συστατικά, οι βιταμίνες, τα μέταλλα και τα ιχνοστοιχεία που παρέχονται στο πρωινό γεύμα δεν μπορούν να αντισταθμιστούν από τα γεύματα που καταναλώνονται κατά τη διάρκεια της υπόλοιπης ημέρας⁷. Ωστόσο, είναι συχνό φαινόμενο η υποβάθμιση του ρόλου του πρωινού γεύματος με αποτέλεσμα την παράλειψη του. Επιστημονικά δεδομένα αποδεικνύουν ότι η παράλειψη του πρωινού γεύματος σχετίζεται θετικά με το υπέρβαρο και την παχυσαρκία

στις γυναίκες⁸, με τον αυξημένο δείκτη μάζας σώματος να παρουσιάζει θετική συσχέτιση με τον καρκίνο του μαστού⁹. Παρ' όλα αυτά, η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης πρωινού γεύματος και της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού δε φαίνεται να έχει μελετηθεί μέχρι στιγμής στη βιβλιογραφία.

Σκοπός της παρούσας εργασίας ήταν η διερεύνηση της σχέσης μεταξύ της κατανάλωσης πρωινού γεύματος και του είδους των τροφίμων που καταναλώνονται σε αυτό και της εμφάνισης καρκίνου του μαστού, λαμβάνοντας υπόψη συγχυτικούς παράγοντες.

Μεθοδολογία

Το δείγμα της μελέτης

Πρόκειται για μια μελέτη ασθενών-μαρτύρων, και η οποία πραγματοποιήθηκε με προσωπικές συνεντεύξεις στις συμμετέχουσες. Με βάση το σχεδιασμό της μελέτης που είχε προηγηθεί, το μέγεθος του δείγματος που απαιτείτο ήταν $n=500$ (250 ασθενείς και 250 υγιείς) και προσδιορίστηκε μέσω ανάλυσης στατιστικής ισχύος. Συγκεκριμένα ο αριθμός προέκυψε για την αξιολόγηση σχετικού λόγου ίσου με 1,10 (95% ΔΕ 1,05-1,15), επιτυχάνοντας στατιστική ισχύ μεγαλύτερη από 0,80 με επίπεδο σημαντικότητας (p-value) 0,05. Από τον Νοέμβριο του 2010 έως και τον Ιούλιο του 2012, από τις 304 διαδοχικές νεοδιαγνωσθείσες (διάγνωση το τελευταίο 6μηνο) ασθενείς γυναίκες με καρκίνο του μαστού (η διάγνωση τέθηκε μετά από φυσική εξέταση και βιοψία) οι οποίες επισκέφθηκαν την Παθολογική-Ογκολογική κλινική πέντε νοσοκομείων της Αττικής (Γενικό Νοσοκομείο «Αλεξάνδρα», Γενικό Νοσοκομείο - Μαιευτήριο «Ελενα Βενιζέλου», Γενικό Ογκολογικό Νοσοκομείο Κηφισιάς «Οι Άγιοι Ανάργυροι», Αντικαρκινικό-Ογκολογικό Νοσοκομείο «Ο Άγιος Σάββας» και Ειδικό Αντικαρκινικό Νοσοκομείο Πειραιά «Ιωάννη Μεταξά») οι 250 δέχθηκαν τελικά να συμμετάσχουν στη μελέτη (82% ποσοστό συμμετοχής). Ασθενείς των οποίων η διάγνωση είχε λάβει χώρα σε χρονικό διάστημα μεγαλύτερο των 6 μηνών δεν συμπεριλήφθηκαν στη μελέτη (προκειμένου να αποφευχθούν αλλαγές στις διατροφικές συνήθειες και συμπεριφορές τους). Επίσης, κατά την ίδια περίοδο, 284 υγιείς γυναίκες (μάρτυρες) χωρίς κλινικά συμπτώματα, σημεία ή υποψία οποιασδήποτε μορφής καρκίνου στο ιατρικό ιστορικό τους προσεγγίστηκαν σε εθελοντική βάση, και οι 250 εξ αυτών εντάχθηκαν τελικά στη μελέτη (88% ποσοστό συμμετοχής). Οι μάρτυρες εξομοιώθηκαν ως προς την ηλικία (± 3 έτη) με τις ασθενείς και ως προς τον τόπο διαμονής τους (οι υγιείς επιλέχθηκαν από τις ίδιες περιοχές στις οποίες οι ασθενείς διέμεναν ή εργάζονταν, δεν υπήρξαν ουσιαστικές διαφορές όσον αφορά τις περιοχές διαμονής και εργασίας των συμμετεχόντων). Αναφορικά με τις υγιείς, και με στόχο τη μείωση του σφάλματος επιλογής πραγματοποιήθηκε τυχαία επιλογή τους όπου αυτό ήταν δυνατό (περίπου στο 60% των μαρτύρων) μέσα από λίστες εργαζομένων σε εταιρείες τις οποίες επισκέφθηκαν οι ερευνητές της μελέτης. Το υπόλοιπο 40% των μαρτύρων επιλέχθηκε με «τρόπο βολικό» και αποτελούνταν από συναδέλφους, φίλους ή συγγενείς των ερευνητών που συμμετείχαν στη μελέτη και πληρούσαν τα προαναφερθέντα κριτήρια.

Ο σχεδιασμός της μελέτης και η πλήρης μεθοδολογία έχουν ήδη περιγραφεί¹⁰.

Βιοηθική

Η μελέτη έχει εγκριθεί από την επιτροπή δεοντολογίας του Γενικού Νοσοκομείου «Αλεξάνδρα» (No. 4/10.3.2010), του Ειδικού Αντικαρκινικού Νοσοκομείου Πειραιά «Ιωάννη Μεταξά» (No. 40/8.12.2011) και του Αντικαρκινικού- Ογκολογικού Νοσοκομείου «Ο Άγιος Σάββας» (No. 448/2.3.2012) και πραγματοποιήθηκε σύμφωνα με τις αρχές της Διακήρυξης του Ελσίνκι (1989). Πριν από τη συλλογή όλων των πληροφοριών, οι συμμετέχουσες ενημερώθηκαν για τους στόχους και τις διαδικασίες της μελέτης και συναίνεσαν εγγράφως για τη συμμετοχή τους στην έρευνα.

Διατροφική αξιολόγηση

Ένα έγκυρο, ημι-ποσοτικοποιημένο ερωτηματολόγιο συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων (ΕΣΚΤ) χρησιμοποιήθηκε κατά τη διάρκεια των συνεντεύξεων για τη συλλογή διατροφικών πληροφοριών από τις συμμετέχουσες⁶. Συνοπτικά, το ερωτηματολόγιο περιελάμβανε 86 ερωτήσεις σχετικά με τη συχνότητα κατανάλωσης όλων των κύριων ομάδων τροφίμων και ποτών που καταναλώνονται συνήθως. Στην παρούσα εργασία, το ενδιαφέρον επικεντρώθηκε στις διατροφικές συμπεριφορές των συμμετεχόντων αναφορικά με την κατανάλωση πρωινού. Συγκεκριμένα έγινε καταγραφή πληροφοριών για το τελευταίο έτος πριν τη διάγνωση σχετικά με την καθημερινή ή όχι κατανάλωση πρωινού, τον αριθμό των ημερών κατά τη διάρκεια της εβδομάδας κατά τις οποίες καταναλωνόταν πρωινό (εφόσον η κατανάλωση δεν ήταν καθημερινή) αλλά και το είδος των τροφίμων που καταναλωνόταν σε κύρια βάση (καφές, γάλα, χυμός, τσάι, δημητριακά, φρούτο, βούτυρο-μαρμελάδα, άλλο). Προκειμένου να ληφθούν υπόψη οι συνολικές διατροφικές συνήθειες, η προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή αξιολογήθηκε με τη χρήση του MedDietScore, ενός σύνθετου διατροφικού δείκτη αποτελούμενου από 11 συνιστώσες, με μεγάλη κλίμακα βαθμολόγησης η οποία εξασφαλίζει καλύτερη προγνωστική ακρίβεια⁷. Συγκεκριμένα, περιλαμβάνει τις 11 βασικές ομάδες τροφίμων της Μεσογειακής διατροφής (μη επεξεργασμένα δημητριακά, φρούτα, λαχανικά, πατάτες, όσπρια, ελαιόλαδο, ψάρι, κόκκινο κρέας, πουλερικά, πλήρη γαλακτοκομικά προϊόντα και αλκοόλ) και το θεωρητικό του εύρος κυμαίνεται μεταξύ 0 και 55. Υψηλότερες τιμές αυτού του σκορ υποδηλώνουν μεγαλύτερη προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή. Τα δεδομένα σχετικά με την εγκυρότητα του MedDietScore έχουν παρουσιαστεί ήδη στην βιβλιογραφία¹¹⁻¹³. Η αξιολόγηση των συνολικών διατροφικών συνθηκών θεωρήθηκε απαραίτητη στην παρούσα ανάλυση, προκειμένου να ληφθεί υπόψη η πιθανή επίδραση ενός υγιεινού διατροφικού προτύπου στην αξιολόγηση της κύριας ερευνητικής υπόθεσης (δηλαδή, τη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης πρωινού και του είδους των τροφίμων που καταναλώνονται σε αυτό και της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού).

Άλλες μετρήσεις

Καταγράφηκε η ηλικία των συμμετεχόντων, καθώς και ο τόπος κατοικίας τους (αν ζουν στην Αθήνα ή όχι), το

μορφωτικό τους επίπεδο και η οικονομική τους κατάσταση. Το βάρος και το ύψος μετρήθηκαν χρησιμοποιώντας τυποποιημένες μεθόδους και ο δείκτης μάζας σώματος υπολογίστηκε ως βάρος (kg) προς το τετράγωνο του ύψους (m²). Η σωματική δραστηριότητα αξιολογήθηκε με τη χρήση του ερωτηματολογίου φυσικής δραστηριότητας¹⁴ (IPAQ) του οποίου η εγκυρότητα έχει ελεγχθεί και για τον ελληνικό πληθυσμό¹⁵. Οι συμμετέχουσες κλήθηκαν να ανακαλέσουν τον αριθμό των ημερών, ωρών ή λεπτών που καταπιάστηκαν με φυσική δραστηριότητα διαφόρων εντάσεων για τουλάχιστον δέκα λεπτά (υψηλής έντασης, μέτριας έντασης, περπάτημα και καθιστικές δραστηριότητες). Ανάλογα με τα επίπεδα φυσικής δραστηριότητας τους, οι συμμετέχουσες ταξινομήθηκαν ως «ανεργές» (inactive), «μετρίως ενεργές» (minimally active) ή «ενεργές με βελτίωση της σωματικής τους υγείας» (HEPA active). Καταγράφηκαν επίσης οι καπνιστικές τους συνήθειες (νυν ή πρώην καπνίστριες, τα συνολικά έτη καπνίσματος και ο αριθμός των τσιγάρων που καπνίζονταν ανά ημέρα). Τέλος κατά τη διάρκεια της συνέντευξης καταγράφηκε το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, το γυναικολογικό ιατρικό ιστορικό (ύπαρξη ή όχι έμμηνου ρύσεως, η ηλικία έναρξης της εμμηνόπαυσης και η χρήση θεραπείας ορμονικής υποκατάστασης), καθώς και ένα λεπτομερές ιατρικό ιστορικό σχετικά με τις συνήθειες συννοσηρότητες και τη θεραπεία τους (υπέρταση, υπερχοληστερολαιμία, σακχαρώδης διαβήτης).

Στατιστική ανάλυση

Οι συνεχείς μεταβλητές οι οποίες ακολουθούν την κανονική κατανομή παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση. Η κανονικότητα αξιολογήθηκε γραφικά μέσω των διαγραμμάτων P-P. Οι κατηγορικές μεταβλητές παρουσιάζονται ως συχνότητες. Οι συσχετίσεις μεταξύ των κατηγορικών μεταβλητών ελέγχθηκαν με τον υπολογισμό του χ^2 test. Οι συσχετίσεις μεταξύ κατηγορικών και συνεχών μεταβλητών που ακολουθούν την κανονική κατανομή (ηλικία, έτη εκπαίδευσης, οικονομικό επίπεδο, αριθμός συγγενών με καρκίνο του μαστού, Δείκτης Μάζας Σώματος, MedDietScore) πραγματοποιήθηκαν με τον υπολογισμό του t-test του Student. Όσον αφορά τη συνεχή μεταβλητή IPAQ score η οποία δεν ακολουθεί την κανονική κατανομή, οι έλεγχοι των υποθέσεων πραγματοποιήθηκαν με χρήση του μη-παραμετρικού ελέγχου U-test που προτάθηκε από τους Mann και Whitney. Η πολλαπλή λογαριθμιστική παλινδρόμηση εφαρμόστηκε για να διερευνηθεί η συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης πρωινού και του είδους των τροφίμων που καταναλώνονται σε αυτό και την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Κατά την ανάλυση λήφθηκε υπόψη η επίδραση των πιθανών συγχυτικών παραγόντων: ηλικία, οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού (προκειμένου να συμπεριληφθεί η γενετική προδιάθεση), δείκτης μάζας σώματος (kg/m²) και κάπνισμα τώρα ή στο παρελθόν (ναι/ όχι). Για τη διερεύνηση της ερευνητικής υπόθεσης πραγματοποιήθηκαν αμφίπλευροι έλεγχοι υποθέσεων σε επίπεδο σημαντικότητας 5%. Όλα τα p που παρουσιάζονται βασίζονται σε αμφίπλευρους ελέγχους υποθέσεων. Για τη στατιστική ανάλυση χρησιμοποιήθηκε το λογισμικό SPSS 20 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Χαρακτηριστικά του δείγματος της μελέτης.

	Ασθενείς	Υγιείς	p
	n=250	n=250	
Ηλικία (έτη)	56 ± 12	56 ± 12	0,99
Έτη εκπαίδευσης (έτη)	11 ± 4	12 ± 4	<0,001
Οικονομικό επίπεδο (0-10)	5 ± 2	6 ± 2	<0,001
Δείκτης μάζας σώματος (kg/m ²)	28 ± 6	26,7 ± 5	0,007
Κάπνισμα (ποτέ),	103 (41,2%)	117 (46,8%)	0,207
Αριθμός συγγενών με καρκίνο μαστού			0,003
Καμία	177 (71,1%)	211 (84,7%)	
1 συγγενής	62 (24,9%)	32 (12,9%)	
2 συγγενείς	9 (3,6%)	5 (2,0%)	
3 συγγενείς	0 (0%)	1 (0,4%)	
5 συγγενείς	1 (0,4%)	0 (0%)	
Κατάσταση εμμηνόπαυσης			0,49
Προεμμηνοπαυσιακές γυναίκες	84 (33,6%)	91 (36,5%)	
Μετεμμηνοπαυσιακές γυναίκες	166 (66,4%)	158 (63,5%)	
IPAQ score (MET-minutes/week)	219 (0,00, 985,5)	876 (140,25, 1533,0)	<0,001
MedDietScore (0-55)	27,8 ± 5	29,9 ± 4	<0,001
Κατανάλωση πρωινού (ναι/όχι)			0,46
Καθημερινά	203 (82,2%)	202 (81,5%)	
Όχι καθημερινά	44 (17,8%)	46 (18,5%)	

Τα δεδομένα παρουσιάζονται ως μέση τιμή ± τυπική απόκλιση ή συχνότητες (n, %). Οι πιθανότητες p προέρχονται από το t-test του Student ή το χ² τεστ.

Αποτελέσματα

Στον Πίνακα 1 παρουσιάζονται τα κοινωνικο-δημογραφικά, κλινικά και άλλα χαρακτηριστικά του τρόπου ζωής των συμμετεχόντων. Οι ασθενείς και οι υγιείς ήταν παρόμοιας ηλικίας (όπως προέβλεπε το πρωτόκολλο της μελέτης), ενώ το μορφωτικό και το οικονομικό επίπεδο ήταν ελάχιστα χαμηλότερο στις ασθενείς σε σύγκριση με τις υγιείς γυναίκες. Επιπλέον οι ασθενείς παρουσίασαν χαμηλότερα επίπεδα σωματικής δραστηριότητας (χαμηλότερο IPAQscore) και είχαν τουλάχιστον μία συγγενή με καρκίνο του μαστού. Ωστόσο, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές αναφορικά με το κάπνισμα καθώς και την κατάσταση εμμηνόπαυσης. Ο βαθμός προσκόλλησης στη Μεσογειακή διατροφή ήταν μέτριος τόσο στις ασθενείς όσο (δηλ. 28/55) και στις υγιείς γυναίκες (δηλ. 30/55).

Αναφορικά με την κύρια ερευνητική υπόθεση, η οποία βασίστηκε σε μη προσαρμοσμένες αναλύσεις χωρίς να έχουν ληφθεί υπόψη συγχυτικοί παράγοντες, δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης πρωινού και της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού ($p>0,05$) (Πίνακας 1). Παράλληλα, τα διαφορετικά τρόφιμα που

καταναλώνονται στο πρωινό (γάλα, χυμός, τσάι, δημητριακά, φρούτα, βούτυρο-μαρμελάδα, άλλο) δε συσχετίστηκαν επίσης στατιστικά σημαντικά με την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού ($p>0,05$) με μοναδική εξαίρεση την κατανάλωση καφέ, ως κυρίαρχο χαρακτηριστικό του πρωινού γεύματος (Πίνακας 2). Συγκεκριμένα η κατανάλωση καφέ ήταν πιο συχνή μεταξύ των υγιών ατόμων συγκριτικά με τις ασθενείς με καρκίνο μαστού ($p=0,04$) ενώ αξίζει να σημειωθεί ότι δεν εξετάστηκε η περίπτωση δοσοεξαρτώμενης σχέσης.

Κατανάλωση διαφόρων τροφίμων στο πρωινό γεύμα και καρκίνος του μαστού

Προκειμένου να διερευνηθεί η σχέση μεταξύ της κατανάλωσης διαφόρων τροφίμων στο πρωινό γεύμα και της εμφάνισης καρκίνου του μαστού εκτιμήθηκαν 3 μοντέλα πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρόμησης (Πίνακας 3). Το πρώτο μοντέλο περιελάμβανε μόνο την ηλικία και την κατανάλωση διαφόρων τροφίμων στο πρωινό γεύμα και ανέδειξε αντίστροφη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ στο πρωινό γεύμα και της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Κατανομή συχνότητας κατανάλωσης διαφόρων τροφίμων ως κύρια συνιστώσα του πρωινού μεταξύ ασθενών με καρκίνο του μαστού και υγιών.

	Ασθενείς	Μάρτυρες	p
	n=250	n=250	
Κατανάλωση καφέ	17,5%	24,7%	0,04
Κατανάλωση γάλακτος	18,7%	16,1%	0,22
Κατανάλωση χυμού	1%	1%	0,98
Κατανάλωση τσαγιού	2,2%	2,2%	0,98
Κατανάλωση δημητριακών	2,4%	1,4%	0,29
Κατανάλωση φρούτων	1,2%	2,4%	0,20
Κατανάλωση βουτύρου- μαρμελάδας	2,9%	1,7%	0,23
Άλλο πρωινό	3,8%	1%	0,005

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Αποτελέσματα πολλαπλής λογαριθμιστικής παλινδρομησης η οποία εφαρμόστηκε για την αξιολόγηση της συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης διαφόρων τροφίμων ως κύρια συνιστώσα του πρωινού και της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού σε 250 ασθενείς και 250 υγιείς. Τα αποτελέσματα παρουσιάζονται ως σχετικός λόγος πιθανοτήτων με 95% διάστημα εμπιστοσύνης.

	Μοντέλο 1^α	Μοντέλο 2^β	Μοντέλο 3^γ
Κατανάλωση καφέ	0,57 (0,38, 0,84)	0,55 (0,36, 0,83)	0,54 (0,35, 0,84)
Κατανάλωση γάλακτος	1,28 (0,98, 1,02)	1,25 (0,82, 1,91)	1,15 (0,74, 1,79)
Κατανάλωση χυμού	0,96 (0,24, 4,06)	1,28 (0,31, 5,31)	2,10 (0,49, 9,12)
Κατανάλωση τσαγιού	1,02 (0,40, 2,63)	0,93 (0,34, 2,57)	1,14 (0,40, 3,24)
Κατανάλωση δημητριακών	1,71 (0,61, 4,81)	1,69 (0,59, 4,83)	1,86 (0,64, 5,45)
Κατανάλωση φρούτων	0,49 (0,16, 1,46)	0,43 (0,14, 1,30)	0,43 (0,13, 1,41)
Κατανάλωση βουτύρου- μαρμελάδας	1,82 (0,70, 4,75)	2,38 (0,90, 6,30)	2,58 (0,96, 6,91)

^α Μοντέλο διορθωμένο ως προς την ηλικία, ^β μοντέλο διορθωμένο ως προς την ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού και τον Δείκτη Μάζας Σώματος, ^γ μοντέλο διορθωμένο ως προς την ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού, τον Δείκτη Μάζας Σώματος το κάπνισμα και το MedDietScore.

του μαστού (ΣΛ=0,57, 95%ΔΕ 0,38, 0,84) (p=0,005). Δεν παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης των υπόλοιπων τροφίμων που περιλαμβάνονται στο πρωινό και της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Στο δεύτερο μοντέλο προστέθηκε ο δείκτης μάζας σώματος (kg/m²) και το οικογενειακό ιστορικό καρκίνου του μαστού (προκειμένου να ληφθεί υπ' όψιν η γενετική προδιάθεση). Παρατηρήθηκε ότι η κατανάλωση καφέ συσχετίστηκε με 0,55 φορές μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού (ΣΛ=0,55, 95%ΔΕ 0,36, 0,83) (p=0,005), ενώ τα υπόλοιπα τρόφιμα που καταναλώθηκαν στο πρωινό δεν συσχετίστηκαν στατιστικά σημαντικά με τη νόσο. Στο τρίτο μοντέλο προστέθηκαν οι καπνιστικές συνήθειες και το MedDietScore (το οποίο αξιολογεί την προσκόλληση στη Μεσογειακή διατροφή). Η στατιστική ανάλυση ανέδειξε ότι η κατανάλωση καφέ συσχετίζεται με 0,54 φορές μικρότερη πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού (ΣΛ=0,54, 95%ΔΕ 0,35, 0,84) (p=0,006), ενώ και πάλι δεν

παρατηρήθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ των υπόλοιπων τροφίμων που καταναλώθηκαν στο πρωινό και της πιθανότητας εμφάνισης καρκίνου του μαστού (p>0,05).

Συζήτηση

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

Η αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρόσληψης καφέ και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού έχει καταγραφεί και από άλλες μελέτες παρατήρησης. Σε μια μεγάλη μελέτη, η

οποία περιελάμβανε 5272 γυναίκες, παρατηρήθηκε ασθενής αντίστροφη σχέση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού για το υψηλότερο εκατοστημόριο κατανάλωσης συγκριτικά με το χαμηλότερο εκατοστημόριο, με τη σχέση αυτή να παρουσιάζεται ισχυρότερη στις εμμηνόπαυσιακές γυναίκες σε σύγκριση με τις προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες οι οποίες κατανάλωναν πάνω από τέσσερα φλιτζάνια καφέ την ημέρα με σχετικό κίνδυνο της τάξης του 0,88 (95% ΔΕ=0,79, 0,97), ($p_{\text{trend}}=0,03$) και 1,09 αντίστοιχα (95% ΔΕ=0,87, 1,37) ($p_{\text{trend}}=0,77$)¹⁶. Τα αποτελέσματα από μελέτη ασθενών-μαρτύρων, στην οποία συμμετείχαν 3827 γυναίκες, παρέχουν επιπρόσθετες ενδείξεις για μια προστατευτική επίδραση της τακτικής κατανάλωσης καφέ αναφορικά με την εμφάνιση καρκίνου του μαστού, σε προεμμηνόπαυσιακές γυναίκες, ιδιαίτερα σε υψηλές δόσεις (≥ 4 φλιτζάνια/ημέρα) (ΣΛ=0,62, 95% ΔΕ 0,39, 0,98) ($p_{\text{trend}}=0,03$)¹⁷. Επιπρόσθετα, μια μετανάλυση 59 μελετών πρότεινε μια αντίστροφη σχέση μεταξύ της πρόσληψης καφέ και του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού χωρίς όμως να αναφέρεται η ποσότητα του καταναλισκόμενου καφέ¹⁸. Ωστόσο, η μεγάλη προοπτική μελέτη NIH-AARP Diet and Health Cohort Study στην οποία μελετήθηκαν 198.404 γυναίκες δεν υποδεικνύει συσχέτιση μεταξύ του καφέ (με ή χωρίς καφεΐνη) κυρίως στις εμμηνόπαυσιακές γυναίκες¹⁹. Οι πιθανοί μηχανισμοί που μπορούν να εξηγήσουν τη συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης καφέ και του αυξημένου κινδύνου εμφάνισης καρκίνου του μαστού βασίζονται στα συστατικά που περιέχει ο καφές. Η πρώτη υπόθεση περιλαμβάνει την επίδραση της καφεΐνης στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού. Πιο αναλυτικά η καφεΐνη μεσολαβεί στην παρατεταμένη αδρανοποίηση των μυοβλαστών που σχετίζονται με τον καρκίνο του μαστού μέσω της ρύθμισης των ογκοκατασταλτικών γονιδίων²⁰. Η δεύτερη πιθανή εξήγηση βασίζεται στην πιθανή επίδραση των αντιοξειδωτικών του καφέ στην εμφάνιση καρκίνου του μαστού.

Συγκεκριμένα τα αντιοξειδωτικά αλληλεπιδρούν και εξουδετερώνουν τις ελεύθερες ρίζες, οι οποίες αποτελούν ουσίες εξαιρετικά δραστικές με τη δυνατότητα να προκαλούν κυτταρική βλάβη, συγκεκριμένα βλάβη του DNA, των πρωτεϊνών και των κυτταρικών μεμβρανών, γεγονός που μπορεί να οδηγήσει σε καρκινογένεση²¹. Δε βρέθηκε στατιστικά σημαντική συσχέτιση μεταξύ της κατανάλωσης των υπολοίπων τροφίμων που περιλαμβάνονται στο πρωινό γεύμα και του καρκίνου του μαστού (τα αποτελέσματα δεν παρουσιάζονται).

Περιορισμοί

Ο σημαντικότερος περιορισμός της παρούσας μελέτης ήταν το σφάλμα ανάκλησης όπως σε όλες τις μελέτες ασθενών-μαρτύρων. Ωστόσο, πραγματοποιήθηκε μια προσπάθεια ελαχιστοποίησης αυτού του περιορισμού με την επιλογή νεοδιαγνωσθέντων ασθενών και την συλλογή των απαραίτητων πληροφοριών σε σύντομο χρονικό διάστημα. Όσον αφορά την επιλογή των μαρτύρων πιθανό περιοριστικό παράγοντα αποτελεί το φαινόμενο του «υγιούς» εθελοντή. Επιπλέον πιθανώς υφίσταται το σφάλμα επιλογής, αν και όπως αναφέρθηκε στη μεθοδολογία, πραγματοποιήθηκε μια προσπάθεια μείωσης του με εφαρμογή τυχαίας επιλογής των μαρτύρων, καταγραφή με βάση την προθυμία τους να συμμετάσχουν και όχι με επιλογή λόγω οποιουδήποτε

παράγοντα έκθεσης, γεγονός που θα προκαλούσε μεταβολή των αποτελεσμάτων (πραγματοποιήθηκε διόρθωση ως προς την ηλικία), αποφεύγοντας οποιοδήποτε κανόνα δειγματοληψίας κατά την κατανομή των συμμετεχόντων. Όλες αυτές οι διαδικασίες εφαρμόστηκαν ώστε να εξασφαλιστεί ότι η ομάδα ελέγχου αντανακλούσε την κατανομή των χαρακτηριστικών έκθεσης του αναφερόμενου πληθυσμού των μαρτύρων. Επιπλέον, πραγματοποιήθηκε μια προσπάθεια να ληφθούν υπ' όψιν οι πιο συχνοί συγχυτικοί παράγοντες αναφορικά με τη συσχέτιση που μελετήθηκε, ωστόσο η υπολειπόμενη συγχυτική δράση μπορεί πάντα να αποτελεί περιοριστικό παράγοντα σε αυτή τη δουλειά. Επιπροσθέτως, οι ερευνητές πεδίου εκπαιδεύτηκαν προσεκτικά πριν την έναρξη της μελέτης, περιορίζοντας το ενδοερευνητικό σφάλμα. Η επιλογή των ερευνητών καθώς και οι προσωπικές συνεντεύξεις συνέβαλαν στον περιορισμό, όταν αυτό ήταν δυνατό, των δυσκολιών που προέκυψαν από τη χρήση των ερωτηματολογίων συχνότητας κατανάλωσης τροφίμων, των σφαλμάτων των μετρήσεων. Είναι σημαντικό να ληφθεί υπ' όψιν το γεγονός ότι πολλά στοιχεία διατροφικής πρόσληψης δεν υπολογίζονται και η ποσοτικοποίηση δεν είναι τόσο ακριβής σε σύγκριση με άλλες μεθόδους διατροφικής αξιολόγησης, η δυσκολία αξιολόγησης του μεγέθους της μερίδας των τροφίμων που καταναλώθηκαν από τους ερωτηθέντες και η «περιορισμένη» πολλές φορές ικανότητα τους να ανακαλέσουν τη διαιτητική τους πρόσληψη κατά τη διάρκεια του τελευταίου έτους. Τα μέτρα υπολογισμού της επίδρασης που χρησιμοποιούνται στις μελέτες ασθενών μαρτύρων (σχετικός λόγος πιθανοτήτων), τείνουν να υπερεκτιμούν την πραγματική επίδραση της αιτίας στο αποτέλεσμα σε σύγκριση με την επίδραση που παρατηρείται στις προοπτικές μελέτες, για το λόγο αυτό τα αποτελέσματα θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Σημαντικός περιορισμός της εργασίας ήταν ότι δεν μελετήθηκε η ποσότητα και το είδος του καφέ που καταναλώθηκε από τις εθελόντριες κατά τη διάρκεια του πρωινού γεύματος, καθώς και η συνολική πρόσληψη καφέ-καφεΐνης δεν εκτιμήθηκε.

Συμπεράσματα

Η παρούσα εργασία αναδεικνύει την ύπαρξη αντίστροφης συσχέτισης μεταξύ της κατανάλωσης καφέ, ως κύριο συστατικό του πρωινού, με την πιθανότητα εμφάνισης καρκίνου του μαστού. Τα προαναφερθέντα αποτελέσματα απαιτούν ιδιαίτερη προσοχή καθώς δεν έχουν πραγματοποιηθεί πολλές μελέτες οι οποίες εξετάζουν το θέμα αυτό.

Ευχαριστίες

Οι συγγραφείς θα ήθελαν να ευχαριστήσουν όλους τους συμμετέχοντες της μελέτης χωρίς τη συμβολή των οποίων το έργο αυτό δεν θα μπορούσε να πραγματοποιηθεί. Επίσης θα ήθελαν να ευχαριστήσουν τους Διευθυντές των νοσοκομείων που συμμετείχαν, τους κυρίους Γεράσιμο Αραβαντινό, Επαμεινώνδα Σαμαντά και Ευάγγελο Φιλόπουλο, και τους ερευνητές της μελέτης: Αικατερίνη Μανούσου, Βασιλική Μαρκασιώτη, Αικατερίνη Κάκου, Φωτεινή-Μαρία Μπάλλη, Νικόλαο Σούπο, Ζωή Τσάκαλου, Μαρία Μήτσου, Αρτεμισία Τσάκλα, Ηρώ Καραπαππά, Μαρία Σωμαράκη, Αθανάσιο Τεκτονίδη, Αθανασία Λαϊνά και Αγγελική Σιόλαβου.

Βιβλιογραφία

1. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer* 2010, 127(12):2893-917.
2. Schoenborn CA. Health habits of U.S. adults, 1985: the "Alameda 7" revisited. *Public Health Rep* 1986, 101(6):571-80.
3. Affinita A, Catalani L, Cecchetto G, De Lorenzo G, DiIillo D, Donegani G, Fransos L, Lucidi F, Mameli C, Manna E, Marconi P, Mele G, Minestrone L, Montanari M, Morcellini M, Rovera G, Rotilio G, Sachet M, Zuccotti GV. Breakfast: a multidisciplinary approach. *Ital J Pediatr* 2013, 39:44.
4. Andersson I, & Rossner S (1996). Meal patterns in obese and normal weight men: the 'Gustaf' study. *Eur J Clin Nutr* 50:639-646.
5. Hoyland A, Dye L, Lawton CL. A systematic review of the effect of breakfast on the cognitive performance of children and adolescents. *Nutr Res Rev* 2009, 22:220-243.
6. Nicklas TA, Myers L, Reger C, Beech B, Berenson GS. Impact of breakfast consumption on nutritional adequacy of the diets of young adults in Bogalusa, Louisiana: ethnic and gender contrasts. *J Am Diet Assoc* 1998, 98:1432-1438.
7. Keski-Rahkonen A, Kaprio J, Rissanen A, Virkkunen M, Rose, RJ. Breakfast skipping and health-compromising behaviors in adolescents and adults. *Eur J Clin Nutr* 2003, 57:842-853.
8. Goyal R, Julka S. Impact of breakfast skipping on the health status of the population. *Indian J Endocrinol Metab* 2014, 18(5):683-7.
9. Cecchini RS, Costantino JP, Cauley JA, Cronin WM, Wickerham DL, Land SR, Weissfeld JL, Wolmark N. Body mass index and the risk for developing invasive breast cancer among high-risk women in NSABP P-1 and STAR breast cancer prevention trials. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012, 5(4):583-92.
10. Mourouti N, Papavagelis C, Psaltopoulou T, Aravantinos G, Samantas E, Filopoulos E, Manousou A, Plytzanopoulou P, Vassilakou T, Malamos N, Panagiotakos DB. Aims, design and methods of a case-control study for the assessment of the role of dietary habits, eating behaviors and environmental factors, on the development of breast cancer. *Maturitas* 2013, 74(1):31-6.
11. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Stefanadis C. Dietary patterns: a Mediterranean diet score and its relation to clinical and biological markers of cardiovascular disease risk. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 2006, 16(8):559-68.
12. Panagiotakos D, Kalogeropoulos N, Pitsavos C, Roussinou G, Palliou K, Chrysohoou C, Stefanadis C. Validation of the MedDietScore via the determination of plasma fatty acids. *Int J Food Sci Nutr* 2009, 60(Suppl.5):168-80.
13. Panagiotakos DB, Pitsavos C, Arvaniti F, Stefanadis C. Adherence to the Mediterranean food pattern predicts the prevalence of hypertension, hypercholesterolemia, diabetes and obesity, among healthy adults; the accuracy of the MedDietScore. *Prev Med* 2007, 44(4):335-40.
14. Craig CL, Marshall AL, Sjöström M, Bauman AE, Booth ML, Ainsworth BE, Pratt M, Ekelund U, Yngve A, Sallis JF, Oja P. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc* 2003, 35(8):1381-95.
15. Papatheanasiou G, Georgoudis G, Papandreou M, Spyropoulos P, Georgakopoulos D, Kalfakakou V, Evangelou A. Reliability measures of the short International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) in Greek young adults. *Hellenic J Cardiol* 2009, 50(4):283-94.
16. Ganmaa D, Willett WC, Li TY, Feskanih D, van Dam RM, Lopez-Garcia E, Hunter DJ, Holmes MD. Coffee, tea, caffeine and risk of breast cancer: a 22-year follow-up. *Int J Cancer* 2008, 122(9):2071-6.
17. Baker JA, Beehler GP, Sawant AC, Jayaprakash V, McCann SE, Moysich KB. Consumption of coffee, but not black tea, is associated with decreased risk of premenopausal breast cancer. *J Nutr* 2006, 136(1):166-71.
18. Yu X, Bao Z, Zou J, Dong J. Coffee consumption and risk of cancers: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Cancer* 2011, 11:96.
19. Gierach GL, Freedman ND, Andaya A, Hollenbeck AR, Park Y, Schatzkin A, Brinton LA. Coffee intake and breast cancer risk in the NIH-AARP diet and health study cohort. *Int J Cancer* 2012, 131(2):452-60.
20. Al-Ansari MM, Aboussekhra A. Caffeine mediates sustained inactivation of breast cancer-associated myofibroblasts via up-regulation of tumor suppressor genes. *PLoS One* 2014, 9(3):e90907.
21. Diplock AT, Charleux JL, Crozier-Willi G, Kok FJ, Rice-Evans C, Roberfroid M, Stahl W, Viña-Ribes J. Functional food science and defence against reactive oxidative species. *Br J Nutr* 1998, 80(Suppl. 1):S77-112.