

## NUTRITION AND FEMALE BREAST CANCER DISEASES

MAGALOVA T

### VÝŽIVA A NÁDOROVÉ OCHORENIA ŽENSKÉHO PRSNÍKA

#### Abstract

Magalova T:  
Nutrition and female breast cancer diseases  
Bratisl Lek Listy 1999; 100 (9): 503–514

This review presents current knowledge of diet and breast cancer. In the first part it reviews current knowledge of nutritional risk factors. Obesity, total energy intake, intake of saturated fatty acids and alcohol were considered as high risk factors for breast cancer in the past. In addition to these factors intake of n-6 and n-3 polyunsaturated fatty acids has been discussed. Possible differences between their carcinogenic activity are summarized. The mechanisms of promotion and inhibition are described in the present review. In the second part there protective nutritional factors are reviewed: fiber, antioxidant micronutrients (vitamin C, vitamin b-A, carotene and other carotenoids, vitamin E, antioxidant trace elements), n-3 polyunsaturated fatty acids, olive oil and oestrogen compounds of plant origin. Influence of several diet components can not be considered individually. Nutrition has to be taken into account as a whole complex of protective and risk components. It is necessary to increase the intake of probably protective nutrients and minimize all cancer risk factors including nutrition. (Tab. 2, Fig. 3, Ref. 181.)

**Key words:** nutrition, breast cancer, risk and protective nutritional factors, obesity, saturated, mono- and polyunsaturated fatty acids, alcohol, fiber, antioxidant vitamins and trace elements, olive oil, phytoestrogens.

Rakovina prsníka patrí k najčastejším nádorovým ochoreniam u našich žien. Incidencia tohto ochorenia má u nás v posledných rokoch stúpajúci trend (Obšitníková, 1993). Zmena incidencie rakoviny prsníka oproti rokom 1968—1970 je +30,3 %. Vyšší nárast incidencie nádorových ochorení u žien sa zistil iba v obličkách, močovom mechúri a podžalúdkovej žľaze. Podľa údajov Národného onkologického registra SR stúpol počet novozistených malígnych nádorov prsníka roku 1994 zo 700 na 1400 prípadov (Pleško a Obšitníková, 1995).

#### Abstrakt

Magalová T.:  
Výživa a nádorové ochorenia ženského prsníka  
Bratisl. lek. Listy, 100, 1999, č. 9, s. 503–514

V práci prezentujeme súčasné poznatky o vzťahu výživy a rakoviny prsníka. V prvej časti sú sumarizované staršie aj najnovšie poznatky o rizikových nutričných faktoroch. Za vysokorizikové nutričné faktory rakoviny ženského prsníka sa považujú obezita, celkový energetický príjem, vysoký príjem nasýtených mastných kyselín a alkohol. Okrem týchto faktorov sú v práci sumarizované pravdepodobné diferencie medzi karcinogénnou aktivitou n-6 a n-3 polynenasýtených mastných kyselín a mechanizmus ich promočného a inhibičného pôsobenia. V druhej časti sa venujeme protektívnym nutričným faktorom: vláknine, antioxidantným mikronutrientom (vitamín C, vitamín A,  $\beta$ -karotén, a iné karotenoidy, vitamín E, antioxidantné stopové prvky), n-3 polynenasýteným mastným kyselinám, olivovému oleju a estrogénovým látkam rastlinného pôvodu. Pôsobenie jednotlivých zložiek potravy nemôžeme posudzovať izolovane. O výžive musíme uvažovať vždy ako o komplexe protektívnych a rizikových komponentov. Z hľadiska prevencie nádorových ochorení je nevyhnutné zvýšiť príjem pravdepodobne protektívnych nutričov a minimalizovať všetky rizikové faktory, vrátane nutričných. (Tab. 2, obr. 3, lit. 181.)

**Kľúčové slová:** výživa, rakovina prsníka, rizikové a ochranné nutričné faktory, obezita, nasýtené, mono- a polynenasýtené mastné kyseliny, alkohol, vláknina, antioxidantné vitamíny a stopové prvky, olivový olej, fytoestrogény.

Karcinogéza je malígna transformácia bunky alebo skupiny buniek. Tento mnohostupňový proces sa delí na dve hlavné fázy: iniciáciu a promóciu. Fáza iniciácie je spôsobená expozíciou karcinogénnemu agensu a spôsobuje ireverzibilné zmeny v genetickom materiáli bunky. Promočná fáza vyžaduje mnohonásobné pôsobenie promotóra na zmenu expresie génov a tvorbu tumoru. Na rozdiel od iniciácie je promočná fáza reverzibilná, ale v konečnom dôsledku vedie k autonómnemu rastu buniek, ktorý ne reaguje na regulačné signály normálneho fyziologického rastu.

Research Institute of Nutrition, Department of Epidemiology of Nutrition, Bratislava

**Address for correspondence:** T. Magalova, RND, Research Institute of Nutrition VUV, Limbova 14, SK-833 37 Bratislava 37, Slovakia.  
Phone: +421.7.59369 455, Fax: +421.7.373 968, Internet: magalova@vuv.sk

Odbor epidemiológie výživy Výskumného ústavu výživy v Bratislave  
**Adresa:** RNDr. T. Magalová, Výskumný ústav výživy, Limbova 14, 833 37 Bratislava 37.

### Základné princípy vzťahu výživy a nádorových ochorení

V súčasnosti sa všeobecne akceptuje názor, že výživa má vplyv na rozvoj niektorých nádorových ochorení, predovšetkým na fázu promócie. Stále viac výskumov potvrdzuje, že modifikácia výživy môže znížiť riziko rakoviny pravdepodobne o jednu až dve tretiny. To, že strava môže ovplyvniť rakovinu, je dobre známe z experimentálnych prác. V experimente možno dosiahnuť tento účinok rôznymi spôsobmi, napr. prienikom určitého nutrientu do karcinogénu alebo substrátu, z ktorého sú formované karcinogény *in vivo*, ovplyvnením metabolizmu karcinogénov, alebo ovplyvnením reakcie organizmu na karcinogén. Proces karcinogenézy je neobyčajne komplexný a ovplyvňovaný externými faktormi mnohými cestami. Je mnoho príkladov, kde tá istá substancia môže iniciovať, zvyšovať alebo inhibovať nádorový proces v závislosti od experimentálnych podmienok. Roku 1983 Ames postuloval tézu, že pre človeka a ostatné cicavce môže byť poškodenie DNA vedúce k iniciácii karcinogenézy indukované oxidáciou tukov alebo produktmi peroxidácie lipidov, v ďalších štúdiách sa však táto hypotéza jednoznačne nepotvrdila (Lane a spol., 1985; Sylvester a spol., 1986). Prenos týchto poznatkov na ľudí je veľmi problematický a komplikovaný. Experimentálne poznatky možno čiastočne overiť v rozsiahlych epidemiologických štúdiách, ktoré na určitej časti populácie môžu sledovať a vyhodnocovať rozdiely v príjme jednotlivých nutričov a incidenciou nádorového ochorenia. Štúdie na individuálnej úrovni (cohort study, case-control study) však často dospejú k protichodným záverom ako populačné štúdie. Na základe súčasných poznatkov, predovšetkým z epidemiologických štúdií (Austocker, 1994), sa všeobecne akceptuje názor, že:

1. výživa je pravdepodobne hlavným faktorom v etiológii rakoviny hrubého čreva a žalúdka,
2. výživa môže byť pravdepodobne jedným z hlavných faktorov v etiológii rakoviny prsníka a prostaty,
3. výživa je pravdepodobne dôležitým faktorom v etiológii niektorých iných nádorových ochorení.

Na základe existujúcich poznatkov zatiaľ nemožno formulovať presnú definíciu, ktoré druhy nádorových ochorení sú kauzálné spojené s výživou a aká časť z nich je spôsobená jednotlivými nutričnými komponentmi. V súčasnosti sa najčastejšie používajú termíny pravdepodobne protektívne nutričné faktory a pravdepodobne rizikové nutričné faktory (tab. 1).

### Výživa a rakovina prsníka

Rakovina prsníka je nádorové ochorenie s hormonálnou závislosťou. Faktory ovplyvňujúce rakovinu prsníka sa môžu rozdeliť do troch skupín (Ewertz, 1993; Hulka a Stark, 1995):

1. vzťah k ženským pohlavným hormónom: skorý nástup menarché (pred 11. rokom), neskorý vek prvého pôrodu (po 30. roku), neskorý vek prirodzenej menopauzy (po 55. roku), nuliparita a málo pôrodov, hormonálna terapia (orálne kontraktiva alebo dlhodobá substitučná menopauzálna terapia). Rozhodujúcim sa zdá interval medzi nástupom menarché a prvým pôrodom, menšia úloha sa pripisuje počtu pôrodov a dojčeniu (Thorling, 1996);
2. rôzne faktory životného štýlu a životného prostredia: výživa, alkohol, telesná aktivita, fajčenie;

**Tab. 1. Current nutritional factors significant for cancer. Tab. 1. Nutričné faktory považované v súčasnosti za významné vo vzťahu k nádorovým ochoreniam.**

Possible protective factors Pravdepodobne protektívne faktory	Possible risk factors Pravdepodobne rizikové faktory
Vegetables Zelenina	Total fat intake Celkový príjem tukov
Fruit Ovocie	Saturated or animal fat Nасыtén alebo živočíšne tuky
Fish oil Rybí olej	Some types of fatty acids Niektoré masné kyseliny
Antioxidant nutrients: $\beta$ -carotene, vitamins E, C Antioxidačné nutrienty: $\beta$ -karotén, vitamíny E, C	Alcohol Alkohol
Fiber Vláknina	Salt Soľ
Plant origin oestrogenic compounds Estrogénové zlúčeniny rastlinného pôvodu	
Calcium Vápnik	

3. socioekonomický stav, výskyt rakoviny prsníka v rodine, benigne ochorenie prsníka, predchádzajúca rakovina prsníka alebo endometria, expozícia radiačnému žiareniu.

Úloha výživy v etiológii rakoviny prsníka sa v súčasnosti považuje za vysoko pravdepodobnú, ale presný mechanizmus, ktorým strava ovplyvňuje karcinogenézu tohto nádorového ochorenia, zatiaľ nie je známy.

### Rizikové nutričné faktory a rakovina prsníka

#### 1. Obezita a celkový príjem tukov

Epidemiologické štúdie potvrdzujú názory, že u obéznych žien je vyššie riziko rakoviny žľazníka, prsníka, krčka maternice, endometria a vaječníkov. Obézni ľudia majú zvýšené koncentrácie prolaktínu, androgénov, estrogénov a kortizolu. U postmenopauzálnych žien je tukové tkanivo hlavným zdrojom tvorby estrogénov (Simpson a Mendelson, 1990). Zvýšené sérové hladiny estrónu u obéznych žien v porovnaní s neobéznyimi postmenopauzálnymi ženami by mohli byť dôvodom zvýšeného rizika rakoviny prsníka u obéznych žien (Simopoulos, 1985; Cauley a spol., 1989; Haninkson a spol., 1995). Podľa najnovších údajov z literatúry existuje pozitívna asociácia medzi celkovým príjmom energie a tukov a plazmatickými koncentraciami pohlavných hormónov aj u premenopauzálnych žien (Dorgan a spol., 1996). Je teda pravdepodobné, že obezita ako rizikový faktor rakoviny prsníka pôsobí prostredníctvom hormonálneho mechanizmu (Sellers a spol., 1992), ktorý podporuje aj predpoklad, že strava bohatá na tuky je spojená so skorším nástupom menarché, ako aj neskoršou menopauzou, čo predlžuje časovú periódu, počas ktorej je žena vystavená vysokým hladinám estrogénov (Statland, 1992). Zvýšený

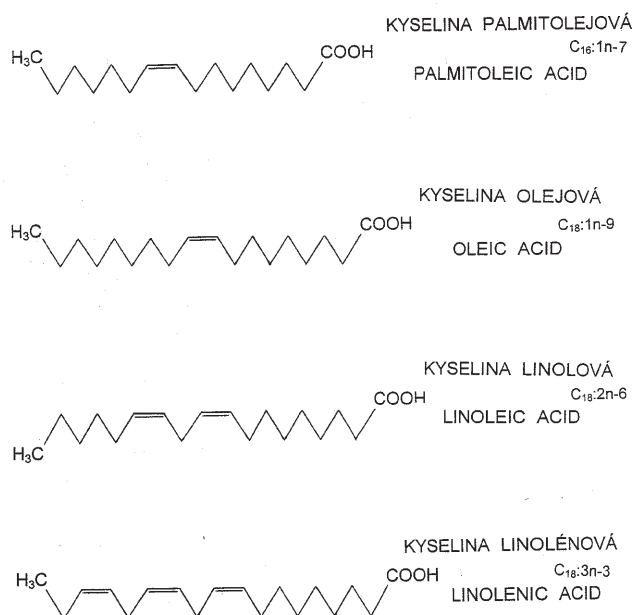


Fig. 1. Main fatty acids of particular groups (groups n-7, n-9, n-6, n-3).  
Obr. 1. Najvýznamnejšie masné kyseliny jednotlivých skupín (skupiny n-7, n-9, n-6, n-3).

celkový príjem energie však možno považovať za rizikový faktor len vtedy, keď vedie k obezite, ale nie, keď je spojený s vysokým výdajom energie (Austocker, 1994).

S obezitou veľmi úzko súvisí celkový príjem tukov. Zvýšený energetický príjem a následnú obezitu spôsobuje predovšetkým prave nadmerná konzumácia tukov. Veľké rozdiely v príjme tuku a výskytom rakoviny prsníka medzi jednotlivými krajinami viedli k postulovaniu hypotézy o možnom vplyve tuku, resp. jeho jednotlivých zložiek na rakovinu prsníka. Kombinovaná spätná analýza 12 case-control štúdií zaoberajúcich sa vzťahom výživy a rakoviny prsníka ukázala, že u postmenopauzálnych žien je signifikantne zvýšené riziko spojené s vysokým príjmom nasýtených tukov (Howe a spol., 1990). Ekologické štúdie, ako aj experimentálne práce poukazujú na to, že môže existovať prahová hodnota niekde medzi 15 % a 25 % celkovej energie hradenej z tukov, pod ktorou prestáva pôsobiť promočný účinok tukov na tumorigenézu mamárneho karcinómu (Zevenberger a spol., 1992; Wynder a spol., 1994).

V populáciách rôznych krajín je zrejma pozitívna korelácia medzi príjmom tuku a výskytom rakoviny prsníka (Caroll, 1975; Armstrong a Doll, 1975), ale tento vzťah nemusí byť kauzálny. V štúdiách na individuálnej úrovni môže byť táto asociácia slabá, alebo môže chýbať. Výsledky prospektívnych štúdií nepotvrdzujú predpoklad, že príjem tuku môže ovplyvňovať incidenciu rakoviny prsníka (Willett a spol., 1992). U žien v strednom veku sa počas desiatich rokov trvania štúdie nezistil vplyv výšky príjmu tuku na incidenciu rakoviny prsníka (Hunter a Willett, 1996). Tieto rozdielne výsledky populačných a individuálnych štúdií môžu mať niekoľko príčin (Byers, 1994):

1. v populácii môže byť nedostatočné kolísanie v príjme tuku. Medzi jednotlivými populáciami existuje silné interindividuálne kolísanie,

2. chyba v stanovení príjmu tuku môže byť taká veľká, že maskuje skutočný vzťah medzi príjmom tuku a rakovinou prsníka,
3. spôsob stravovania sa počas dospelosti môže byť menej relevantný k riziku rakoviny prsníka ako stravovanie v mladšom veku (detstvo a hlavne dospievanie),
4. hypotéza nemusí byť pravdivá.

Rozpätie príjmu tuku v jednotlivých štúdiách môže byť príliš úzke na to, aby sa mohol pozorovať jeho rozdielny účinok. Existuje aj možnosť, že ženy charakterizované v rôznych štúdiách ako osoby s nízkym príjmom tuku môžu mať reálny príjem nad prahovou hodnotou nepriaznivého účinku tuku na riziko rakoviny prsníka (Kolonel, 1994).

Korelačné štúdie v populačných skupinách poukazujú na silnú závislosť medzi príjmom tuku a koncentráciou krvných lipidov (ICSG, 1986), pričom najmä nasýtené tuky zvyšujú koncentráciu celkového cholesterolu, predovšetkým LDL-frakciu. Práce, ktoré sa zaoberali interakciou lipidov a neoplastických buniek, naznačujú, že lipidový metabolizmus malígnych buniek sa odlišuje od lipidového metabolizmu normálnych, dospelých buniek. Pri niektorých malígnych bunkách boli demonštrované zmeny v zložení membránových a intracelulárnych lipidov, v metabolizme cholesterolu a triacylglycerolov, ako aj aktivite LDL-receptorov (Pratt a spol., 1978; Subramaniam a spol., 1991). U žien s fibrocystickou chorobou a v skorých štádiách rakoviny prsníka boli zvýšené hladiny sérových lipidov a apolipoproteínových komponentov LDL (Lane a spol., 1995). Štúdia Kōkōglu a spol. (1994) naznačuje, že poruchy v lipidovom metabolizme sa môžu pozorovať v skoršej fáze progresie rakoviny prsníka, najmä vzostup triacylglycerolov a VLDL a pokles HDL-cholesterolu a s postupujúcim ochorením sa tieto zmeny prehlbujú. Rozsiahla nórska štúdia (Gaard a spol., 1994), v ktorej autori nezistili žiadny vzťah medzi rakovinou prsníka a sérovými hladinami lipidov, však naznačuje, že ak vysoký príjem tukov zvyšuje riziko rakoviny prsníka, tento účinok nie je sprostredkovaný krvnými lipidmi.

Na základe súčasných poznatkov nemožno jednoznačne považovať celkový príjem tuku za kauzálny vo vzťahu k rakovine prsníka, no celková mozaika dôkazov podporuje takto postulovanú hypotézu (Wynder a spol., 1994). Napriek tomu, že väčšina štúdií opisuje iba mierne zvýšenie relatívneho rizika (RR) pri zvýšenom príjme tukov, aj slabá asociácia z hľadiska vývoja zdravia celej populácie môže byť veľmi dôležitá, pričom stále častejšie sa zdôrazňuje správna výživa najmä počas dospievania (Howe, 1994).

## 2. Masné kyseliny

V poslednom období sa stále väčšia pozornosť venuje determinovaniu účinku jednotlivých druhov tukov a ich komponentov, najmä polynenasýtených masných kyselín (PNMK) na mamárny tumor. Masné kyseliny (MK) prijímané potravou alebo syntetizované v organizme sa využívajú jednak ako energetická rezerva, jednak na syntézu bunkových komponentov, hlavne plazmatických membrán a membrán bunkových organel. Hlavnými zástupcami jednotlivých tried MK sú kyselina palmitolejová (skupina n-7), kyselina olejová (n-9), kyselina linolová (n-6) a kyselina linolénová (n-3), pričom označenie skupiny (napr. n-3) znamená, že prvá dvojité väzba sa nachádza na 3 uhlíkovom atóme od metylového konca molekuly (obr. 1). Masné kyseliny jednej triedy nemôžu byť organizmom konvertované na kyseliny inej triedy. Pre človeka

sú esenciálne dve MK, a to z radu n-3 kyselina linolénová a z radu n-6 kyselina linolová (Stryer, 1995).

Oxidácia MK je jednou z metabolických ciest, ktorou bunky získavajú energiu pre syntézu ATP. Hlavnou cestou je  $\beta$ -oxidácia MK prebiehajúca v mitochondriách a peroxizómoch. V malej miere sú MK metabolizované  $\alpha$ -hydroxyláciou a  $\omega$ -oxidáciou. Tieto dve metabolické cesty oxidácie MK, za fyziologických podmienok využívané len minimálne, môžu byť veľmi dôležité pre rast tumorov alebo ich inhibíciu tým, že generujú produkciu cytotoxických lipoperoxidov PNMK, ako aj enzýmov týchto oxidačných ciest (De Vries a Van Noorden, 1992). Predpokladá sa, že  $\omega$ -oxidácia môže byť jedným z generátorov tvorby kyslíkových radikálov, ktoré vedú k peroxidácii lipidov (Guengerich a Macdonald, 1990).

Strava s vysokým obsahom n-6 PNMK (rastlinné oleje a tuky) v experimente účinne zvyšuje tumorigénny proces, kým tuk s vysokým obsahom n-3 PNMK (rybí olej) má menej stimulačné účinky a často potláča karcinogénu prsnej žľazy (Ip a spol., 1985; Cave, 1991). Tieto poznatky potvrdzujú aj niektoré ekologické štúdie u ľudí (Kaizer a spol., 1989; Hursting a spol., 1990). Esenciálne masné kyseliny môžu modullovať toto riziko prostredníctvom prostaglandínov, ktoré majú imunopresívne schopnosti, ako aj schopnosť agregácie trombocytov. Prostaglandíny a ich endoperoxidy sú látky, ktoré podporujú progresiu nádorového procesu ako kokarcinogény alebo promotory tumorov. Toto pôsobenie prostaglandínov sa môže uskutočňovať najmä prostredníctvom špecifických receptorov, interferenciou s DNA, RNA, syntézou proteínov, bunkových membrán a medzibunkovou komunikáciou (Lupulescu, 1996). Prostaglandíny sú syntetizované z MK, v ktorých sa cis-dvojitá väzba nachádza v polohe 8, 11 a 14. Najdôležitejšou MK tohto typu u ľudí je kyselina arachidónová, ktorá sa nachádza výlučne v potravinách živočíšneho pôvodu, no jej príjem stravou je všeobecne nízky. Organizmus ju metabolickými procesmi syntetizuje z kyseliny linolovej, hlavnej predstaviteľky rastlinných, čiže n-6 PNMK. Pre jej obsah v tkanivách je preto rozhodujúci príjem kyseliny linolovej ako prekurzora biosyntézy kyseliny arachidónovej. Arachidónová kyselina je metabolizovaná na špecifické eikosanoidy jednak cyklooxygenázovou cestou za vzniku prostaglandínov a tromboxánov, jednak lipoxygenázovou cestou za vzniku leukotriénov. Pri týchto eikosanoidoch, hlavne produktoch cyklooxygenázovej cesty, boli dokázané silné imunopresívne vlastnosti (Hwang, 1989; Ferretti a Flanagan, 1990). V klinických štúdiách sú vysoké hladiny prostaglandínov spojené s progresiou tumoru (Rolland a spol., 1980). Je pozoruhodné, že kyselina linolová pri experimentálnom mamárnom tumore zvyšuje jeho rast a tvorbu metastáz (Ip, 1987), pričom maximálna stimulácia tumoru sa dosiahne pri obsahu 4 % kyseliny linolovej z celkového energetického príjmu, teda pri hladine v strave len o niečo vyššej, ako je potrebné pre optimálny príjem esenciálnych MK (Galli a Butrum, 1991). Tieto účinky kyseliny linolovej môžu byť pravdepodobne skôr spôsobené buď priamo alteráciou medzibunkovej komunikácie alebo zatiaľ neznámym mechanizmom, ako nepriamym pôsobením prostredníctvom imunitného systému (Noguchi a spol., 1995). U pacientok, ktoré mali v čase diagnostikovania rakoviny prsníka vysoký príjem PNMK, je pravdepodobnejšie invazívne, metastázujúce ochorenie (Nomura a spol., 1991). Zlá prognóza rakoviny prsníka sa spája špecificky s linolovou kyselinou (Rohan a spol., 1993a).

Existujú prinajmenšom dve teórie, ktoré vysvetľujú rozdielne účinky rôznych druhov PNMK. Ide buď o inhibíciu cyklooxygenázového systému a moduláciu imunitnej odpovede organizmu rozdielnymi produktmi metabolizmu n-3 a n-6 PNMK, buď o cytotoxické, resp. cytostatické pôsobenie lipoperoxidových radikálov vznikajúcich z dlhoreťazcových n-6 PNMK, ktoré sa nachádzajú v rybích olejoch (De Vries a van Noorden, 1992).

Z experimentálnych prác je dobre známe, že tumory obsahujú zvýšené množstvo prostaglandínov a niektorých iných eikosanoídov (Drago a spol., 1985). Ich produkcia je vo väčšine normálnych buniek pod kontrolou, ale v malígnom tkanive často dosahuje vysoké hladiny (Karmali, 1987).

Zloženie masných kyselín tukového tkaniva odráža ich konzumáciu približne počas predchádzajúcich dvoch rokov (van Staveren a spol., 1986). V nádorovom tkanive prsníka je 3–4-násobne vyšší obsah fosfolipidov v porovnaní s okolitým normálnym tukovým tkanivom prsníka (Sakai a spol., 1992). Analytické epidemiologické štúdie, ktoré použili priame biochemické merania zloženia masných kyselín tukového tkaniva prsníka alebo podkožného tuku z iných častí tela, nepodporujú teóriu vzťahu medzi konzumáciou esenciálnych masných kyselín a rizikom rakoviny prsníka (London a spol., 1993; Petrek a spol., 1994). Zloženie MK triacylglycerolov a fosfolipidov tukového tkaniva nezávisí od štádia nádorového ochorenia prsníka (Zhu a spol., 1995) a autori sa domnievajú, že pozorované zmeny v zložení MK tukového tkaniva majú skôr vzťahu k stravovaniu, ako by boli sekundárne, spôsobené rakovinou.

Napriek týmto rozporným výsledkom rôznych typov štúdií prevláda názor, že masné kyseliny môžu vstupovať do procesov karcinogény rakoviny prsníka a mať podľa svojho zloženia či už stimulačnú alebo inhibičnú úlohu v tomto procese.

### 3. Alkohol

O vzťahu alkoholu k rakovine prsníka existujú mnohé rozsiahle štúdie (Williams and Horm, 1977; Zaridze a spol., 1991; Howe a spol., 1991; Friedenreich a spol., 1993; Longnecker, 1994; Longnecker a spol., 1995; van den Brandt, 1995; Haninkson a Willett, 1995), ktoré oveľa jednoznačnejšie ako pri tuku dokazujú pozitívny vzťah medzi konzumáciou alkoholu a výskytom rakoviny prsníka, a to u premenopauzálnych aj postmenopauzálnych žien. V tejto otázke sú však aj niektoré staršie práce, ktoré nenašli súvislosť medzi príjmom alkoholu a výskytom rakoviny prsníka (Schatzkin a spol., 1989; Rosenberg a spol., 1990). Možnosť, že konzumácia alkoholu zvyšuje karcinogénu prsníka, je dôležitá z niekoľkých dôvodov (Schatzkin a Longnecker, 1994): konzumácia alkoholu je bežná expozícia aj u žien, konzumácia alkoholu je modifikovateľná. Ani pri alkohole nie je jasný patofyziologický mechanizmus, ktorý môže viesť k zvýšeniu karcinogény, aj keď sa v súčasnosti venuje zvýšená pozornosť tejto otázke. Predpokladá sa niekoľko možných mechanizmov: alkohol môže ovplyvňovať endokrinný systém, vrátane alterácie metabolizmu estrogénov (Longnecker, 1993; Reichman a spol., 1993; Haninkson a spol., 1995), môže ovplyvňovať reparáciu DNA alebo schopnosť imunologickej kontroly (Garro a Lieber, 1990), môže urýchľovať transport karcinogénov do tkaniva prsníka, poškodzoť membránové funkcie alebo ovplyvňovať hepatálny metabolizmus karcinogénov (Willett a spol., 1989; Hiatt, 1990).

Vo vzťahu alkoholu a rakoviny prsníka sa diskutuje o závislosti tohto vzťahu od veľkosti dávky. Niektoré práce nezistili závislosť medzi miernym príjmom alkoholu (menej ako 20 g/deň — približne jeden nápoj) a zvýšeným rizikom rakoviny prsníka (Howe a spol., 1991; Rimm a Ellison, 1995; Freudenheim a spol., 1995). Konzumácia 2—3 nápojov denne (30—40 g/deň) veľmi významne zvyšuje riziko rakoviny prsníka (Howe a spol., 1991; Friedenreich a spol., 1993; van den Brandt a spol., 1995), pričom výsledky rozsiahlej metaanalýzy (Schatzkin a Longnecker, 1994) naznačujú, že zvýšené riziko spôsobuje konzumácia alkoholu ako takého, bez rozdielu, o aký alkoholický nápoj ide. Je preto veľmi dôležité lepšie pochopiť závislosť veľkosti dávky alkoholu a odpovede organizmu na ňu, ako aj určiť, ktoré ženy môžu byť vnímavější na účinky alkoholu. Predpokladá sa, že prsníky sú vnímavější na rizikové faktory karcinogenézy prsníka v priebehu adolescencie a v rannej dospelosti, preto by v mladosti mali ženy obmedziť konzumáciu alkoholu, a tak znížiť možné riziko neskoršieho nádorového ochorenia prsníkov (Hunter a Willett, 1993; Rosenberg a spol., 1993). Je dobre známe, že mierny príjem alkoholu zvyšuje hladiny HDL-cholesterolu, čo má priaznivý vplyv na zníženie rizika kardiovaskulárnych ochorení, preto je veľmi ťažké všeobecne odporučiť ženám úplnú abstinenciu (Colditz, 1990). Úplnú abstinenciu je preto vhodné odporučiť iba ženám s vysokým rizikom rakoviny prsníka (dedičné, receptorové, hormonálne predpoklady), ktoré majú zároveň nižšie riziko srdcovocievnych ochorení (Byers, 1994).

#### *Ochranné nutričné faktory a rakovina prsníka*

Za nutričné faktory s ochrannými vlastnosťami voči rakovine prsníka sa pokladajú predovšetkým zelenina a ovocie. Obe tieto potraviny sú zmesou rôznorodých zlúčenín nachádzajúcich sa v nich v najrozličnejších kombináciách a pomeroch. Najvýznamnejšími a najviac preskúmanými komponentmi sú vláknina, niektoré PNMK, antioxidantne pôsobiace vitamíny a stopové prvky, flavonoidy a zlúčeniny s estrogénovou kapacitou.

#### 1. Vlákna

Termín vláknina zahŕňa všetky zložky potravín rastlinného pôvodu, ktoré čiastočne alebo úplne odolávajú štiepeniu enzýmov produkovaných tráviacim ústrojenstvom. Sú to polysacharidové komplexy, ktoré tvoria súčasť membrán rastlinných buniek — celulóza, hemicelulóza, pektíny, lignín a iné. Z tejto pestrej zmesi prírodných látok každá môže mať špecifické biologické funkcie.

Vláknina urýchľuje exkréciu tukov. Okrem toho je vysoký príjem vlákniny, pravdepodobne prostredníctvom zníženia biologickej dostupnosti pohlavných hormónov, spojený s ich nižšími hladinami v sére (Adlercreutz, 1990; Rose a spol., 1991). Vplyv vlákniny na zníženie enterohepatálnej cirkulácie estrogénov možno vysvetliť dvoma mechanizmami: vláknina vychytáva cirkulujúce nekonjugované estrogény, pričom množstvo prijímaných tukov moduluje tento účinok; vláknina mení črevnú mikrofóru smerom k baktériám s nízkou aktivitou  $\beta$ -glukuronidázy (Goldin a spol., 1986), ktorých účinkom sa opäť znižuje množstvo dostupných nekonjugovaných estrogénov, pretože do obehu sa môžu spätne resorbovať len voľné estrogény. Zaujímavé sú výsledky novej štúdie Goldina a spol. (1994), podľa ktorých zvýšenie príjmu vlákniny z 12 g na 40 g/deň znižuje celkové množstvo menštruačných cyklov počas ferti-

ného obdobia, čo môže mať úlohu v znižovaní incidencie rakoviny prsníka.

Niektoré štúdie potvrdzujú uvedené poznatky o vplyve vlákniny na zníženie rizika rakoviny prsníka (Lee a spol., 1991; Rohan a spol., 1993 b; Yuan a spol., 1995), v niektorých štúdiách sa tento vzťah nepozoroval (Willett a spol., 1992; Hunter a spol., 1993). Ani v jednej z týchto štúdií však nevenovali pozornosť zdroju vlákniny v strave konzumovanej v sledovanom súbore. Vlákna, ktorá sa nachádza v zelenine a ovocí sa líši od vlákniny pochádzajúcej z obilia. V krátkodobej intervenčnej štúdií (Rose a spol., 1991) rezultoval zvýšený príjem pšeničných otrúb do zníženia sérových hladín estrogénov, vláknina z ovsených alebo kukuričných otrúb nemala vplyv na hladiny estrogénov. Podľa výsledkov najnovšej case-control štúdie (Freudenheim a spol., 1996) iba vláknina z ovocia a zeleniny má vplyv na zníženie rizika rakoviny prsníka, vláknina z obilia nemala protektívny účinok. Aj tieto výsledky, podobne ako mnohé iné, naznačujú, že ochranné pôsobenie dostatočného príjmu ovocia a zeleniny nemožno pripísať jednému konkrétnemu nutrientu, ale s najväčšou pravdepodobnosťou ide o synergické pôsobenie celého komplexu viac alebo menej známych látok a ich vzájomných pomerov, ktoré vo svojom komplexe, pri pravidelnom dlhodobom príjme, majú výrazný protektívny účinok pri znižovaní rizika rakoviny prsníka. Okrem toho je strava s vysokým obsahom vlákniny zriedkavo spojená s obezitou, ktorá ako sme uviedli v predchádzajúcej časti, zvyšuje dostupnosť biologicky aktívnych metabolitov estrónu. Pri takomto spôsobe stravovania je zvyčajne znížený prívod tukov a vysoký príjem antioxidantných vitamínov. Strava bohatá na vlákninu a komplexné polysacharidy zvyšuje inzulínovú senzibilitu, ktorá je tiež spojená so znížením hladín cirkulujúcich estrogénov. Je pravdepodobné, že spolupôsobenie všetkých týchto mechanizmov stravy bohatej na vlákninu môže potláčať rast prsníkového nádoru (Stoll, 1996).

#### 2. Antioxidatívne mikronutrienty

Voľné radikály, predovšetkým molekulový kyslík a produkty jeho reakcií — superoxidový radikál, hydroxylový radikál — môžu poškodzovať organizmus rôznymi mechanizmami. Tieto vysoko-reaktívne radikály sú schopné reagovať s každým komponentom bunky. Karcinogenéza ako mnohostupňový proces môže byť ovplyvňovaná oxidatívnym poškodením DNA, membránových lipoproteínov, nukleových kyselín, proteínov, enzýmov, sacharidov. Ak je normálna bunka vystavená pôsobeniu voľných radikálov, je vysoká pravdepodobnosť, že takáto bunka sa neskôr bude musieť zotavovať z vážneho genetického poškodenia. Toto poškodenie môže indukovať mutácie, amplifikácie, translokácie bunkových génov, ktoré následne môžu pôsobiť ako onkogény, alebo môžu spôsobiť stratu represorových génov bunky. Uvedené genetické zmeny môžu transformovať normálnu bunku na malígnu. V týchto iniciačných štádiách procesu môžu mať antioxidanty jasnú protektívnu úlohu voči rozvoju karcinogenézy (Gonzalez, 1995).

Antioxidatívny obranný mechanizmus, ktorý chráni organizmus pred účinkami voľných radikálov a oxidatívnym stresom, ktorý spôsobujú, možno zhruba rozdeliť na enzýmový a neenzýmový. Najdôležitejšie enzýmy s antioxidantnými vlastnosťami sú glutatiónperoxidáza, superoxidodismutáza a kataláza, ktoré pre svoju aktivitu nevyhnutne potrebujú adekvátne hladiny stopových prvkov — selénu, medi, zinku, mangánu a železa. Neenzýmatický antio-

xidačný systém je tvorený skupinou vitamínov s antioxidantnými vlastnosťami — vitamín C, vitamín E a  $\beta$ -karotén ako provitamín vitamínu A (do tejto skupiny patria aj niektoré malé endogénne produkované molekuly), ktoré majú schopnosť vychytávať voľné radikály a reaktívne kyslíkové molekuly. Uvedené antioxidantné mikronutrienty (tab. 2) sa v súčasnosti považujú za protektívne faktory vo vzťahu k riziku vzniku a rozvoja nádorových ochorení (Sun, 1990; Dorgan a Schatzkin, 1991).

Výsledky z in vitro štúdií a z experimentálnych štúdií na zvieratách poskytujú presvedčivé dôkazy o inhibícii oxidatívnych poškodení antioxidantnými vitamínmi vo vzťahu k rakovine alebo srdcovocievny ochoreniam. Priame prenášanie týchto výsledkov do humánnej oblasti je problematické a často zavádzajúce: napríklad význam šetriaceho účinku vitamínu C na vitamín E pozorovaný in vitro sa zatiaľ jednoznačne nepotvrdil ako významný aj in vivo (Jacob, 1994; Jacob a spol., 1996). Štúdie in vitro naznačujú, že askorbát je najúčinnnejším antioxidantom proti peroxidácii lipidov v plazme (Frei a spol., 1989), výsledky rozsiahlej prospektívnej štúdie ukázali, že zníženie kardiovaskulárnych ochorení je spojené s príjmom vitamínu E a nie vitamínu C (Stampfer a spol., 1993).

#### Vitamín C

Najlepšie zdokumentovným antikarcinogénnym pôsobením kyseliny askorbovej je jej schopnosť inhibovať tvorbu nitrózoamínov (Block, 1991). Okrem tohto pôsobenia má vitamín C aj iné možné protektívne účinky voči nádorovým ochoreniam. Vitamín C tvorí prvú líniu antioxidantnej obrany v plazme, ktorá je vystavená silnému pôsobeniu voľných radikálov. Poznatky o protektívnom pôsobení vitamínu C pri rakovine prsníka nie sú jednotné. Nízky príjem vitamínu C bol spojený so zvýšeným rizikom v dvoch štúdiách (Zaridze a spol., 1991; Lee a spol., 1991), a to v krajinách s bežne sa vyskytujúcim nízkym príjmom tohto vitamínu. Spätaná analýza 12 case-control štúdií zistila, že vzťah medzi príjmom vitamínu C a rizikom rakoviny prsníka má inverznú asociáciu minimálne na úrovni asociácie s nasýtenými tukmi (Howe a spol., 1990). V iných štúdiách uskutočnených v krajinách s vyšším príjmom vitamínu C sa jeho protektívny účinok na riziko rakoviny prsníka nepotvrdil (Hunter a spol., 1991; Negri a spol., 1996). Je možné, že vitamín C môže znižovať riziko tohto nádorového ochorenia, ale len u populácie s celkovo nižšou hladinou jeho príjmu (Byers a Perry, 1992).

#### Vitamín A

Podobne kontroverzné poznatky máme aj o vzťahu ďalších antioxidantných mikronutrientov a rizikom rakoviny prsníka. Vitamín E,  $\beta$ -karotén, vitamín A a selén majú v experimente výrazné protektívne účinky voči rakovine prsníka (Ip, 1981, 1982, 1986; Seifter a spol., 1984; Krinsky, 1991; Fraker a spol., 1984; Moon a spol., 1983; Wolf, 1992).

Rakovina je ochorenie charakteristické abnormálnym delením buniek a o vitamíne A a retinoidoch je dobre známe, že majú významnú úlohu v regulácii diferenciácie buniek, ktorá je potlačená, keď sa bunky začínajú maligne transformovať a proliferovať. Kyselina retinová interakciou s cytokínmi, napr. tumor necrosis faktorom  $\alpha$ , môže potencovať diferenciáciu buniek. Je pravdepodobné, že retinoidy pôsobia prostredníctvom väzby na špecifické receptory bunkových jadier, a tak aktivujú gény re-

**Tab. 2. Antioxidant micronutrients.**  
**Tab. 2. Antioxidantné mikronutrienty.**

Antioxidant vitamins	Essential trace elements as part of antioxidant enzymes
Antioxidantné vitamíny	Esenciálne stopové prvky ako súčasť antioxidantných enzýmov
Vitamin E	Selenium
Vitamín E	Selén
Vitamin C	Zinc
Vitamín C	Zinok
Carotenoids	Copper
Karotenoidy	Meď
Vitamin A	Iron
Vitamín A	Železo
	Manganese
	Mangán

gulujúce diferenciáciu buniek (Sporn a Roberts, 1983; Gerster, 1993).

Výsledky epidemiologických štúdií zaoberajúcich sa vzťahom príjmu vitamínu A a rakovinou prsníka sú kontroverzné. Viacero štúdií opisuje rôzne silnú inverznú závislosť medzi príjmom vitamínu A a rakovinou prsníka (Katsouyanni a spol., 1988; Zaridze a spol., 1991; Howe a spol., 1990; Rohan a spol., 1993b; Negri a spol., 1996), kým niektorí autori nepozorovali ochranný vplyv vitamínu A na rakovinu prsníka (Gerber a spol., 1988; Iscovich a spol., 1989; Potischman a spol., 1990; Graham a spol., 1992;). V štúdiách, kde sa prihliadalo na celkový príjem vitamínu A (retinol aj karotenoidy s aktivitou vitamínu A), sa pozoroval jeho protektívny účinok (Graham a spol., 1982; Katsouyanni a spol., 1988; Potischman a spol., 1990; Zaridze a spol., 1991). Keď sa v uvedených štúdiách prihliadalo iba na príjem retinolu, nezistila sa žiadna významná súvislosť s rakovinou prsníka. Dostupné údaje z prospektívnych štúdií podporujú predpoklad existencie mierneho inverzného vzťahu medzi rakovinou prsníka a príjmom vitamínu A (Hunter a spol., 1993; Rohan a spol., 1993). Nutričné údaje o príjme vitamínu A nemožno dost dobre potvrdiť meraním jeho krvných hladín. U populácie s dobrým nutričným zdravím predstavujú pečenevé zásoby viac ako 90 % retinolu nachádzajúceho sa v tele. Organizmus si ich reguláciou udržiava relatívne konštantnú koncentráciu retinolu v sére, preto sú jeho hladiny v širokom rozpätí príjmu stabilné a neodrážajú aktuálny príjem stravou okrem stavu, keď je organizmus v stave výraznej deplécie tohto vitamínu.

Dostupné údaje poukazujú na miernu inverznú závislosť medzi príjmom vitamínu A a rakovinou prsníka. Vitamín A je možno len markerom iných antikarcinogénov, ktoré sa nachádzajú v strave bohatej na vitamín A (Hunter a Willett, 1996).

#### $\beta$ -karotén a iné karotenoidy

Karotenoidy sa v minulosti považovali výhradne za prekurzory vitamínu A. Asi tretina karotenoidov slúži ako prekurzory vita-

mínu A a môže byť lokálnym zdrojom kyseliny retinovej v cieľových tkanivách (Van Poppel, 1993). Niektoré antikarcinogénne aktivity karotenoidov, napr. antioxidantné funkcie, stimulácia imunitného systému, indukcia medzibunkovej komunikácie, nie sú vo vzťahu k provitamínu A alebo k funkcii retinoidov (Krinski, 1991). Karotenoidy s týmito vlastnosťami predstavujú samostatnú skupinu s nezávislým pôsobením a významom. V laboratórnych štúdiách karotenoidy redukujú proliferáciu kapacitu a je pravdepodobné, že podporujú diferenciáciu primárnych epitelových buniek prsnej žľazy (Rock a spol., 1995). V súčasnosti sa za najvýznamnejšie karotenoidy s antioxidantnými vlastnosťami považujú  $\beta$ -karotén, lykópén, luteín,  $\alpha$ -karotén, kantaxantín.

$\beta$ -karotén je rozpustný v tukoch, kde môže inhibovať peroxidáciu lipidov a fyzikálnym spôsobom veľmi účinne „zháša“ singletový kyslík. Tieto antioxidantné aktivity  $\beta$ -karoténu sa uplatňujú pri nízkom (fyziologickom) tlaku kyslíka (Burton a Ingold, 1984). Vychytávanie a eliminovanie singletového kyslíka jednotlivými karotenoidmi je rôzne. Účinnosť stúpa s počtom konjugovaných dvojných väzieb polyénového reťazca. Najúčinnější je lykópén (obsahuje ho hlavne paradajky), aktivita luteínu (kapusta) je takmer 4-násobne nižšia (Di Mascio a spol., 1989).

Karotenoidy a retinoidy môžu stabilizovať karcinogénom iniciované bunky pred následnou transformáciou. Yamasaki (1990) naznačil, že transformované bunky sa udržiavajú v proliferatívnom, transformovanom stave prerušením medzibunkovej komunikácie prostredníctvom „gap junctions“, ktoré umožňujú prijímanie stimulov regulujúcich rast zo zdravých buniek okolitého tkaniva. Retinol, retinová kyselina a karotenoidy stimulujú túto formu medzibunkovej komunikácie a zvyšujú syntézu špecifického proteínu konexínu, ktorý umožňuje komunikáciu medzi bunkami (Mehta a spol., 1989; Zhang a spol., 1991; Wolf, 1992), pričom najúčinnějšími karotenoidmi s týmito vlastnosťami v závislosti od dávky a doby pôsobenia sú  $\beta$ -karotén, kantaxantín a luteín. Ďalším možným antikarcinogénnym pôsobením karotenoidov je inhibícia aktivity prokarcinogénov, ktoré sa môžu zapájať do oxidatívnych reakcií (Gerster, 1993).

Prenos týchto pozoruhodných experimentálnych poznatkov do praxe opäť nie je jednoznačný a výsledky humánných case-control, skupinových a epidemiologických štúdií sú kontroverzné (Iscovic a spol., 1989; Katsouyanni a spol., 1988; Potischman a spol., 1990; Comstock a spol., 1992; Van Poppel, 1993; Hunter a spol., 1993; Rock a spol., 1996). Staršie práce zväčša nezistili závislosť medzi sérovými hladinami resp. denným príjmom  $\beta$ -karoténu (Marubini a spol., 1988; Toniolo a spol., 1989; Richardson a spol., 1991) a rakovinou prsníka, novšie práce poukazujú na to, že nízke hladiny  $\beta$ -karoténu sú spojené so zvýšeným rizikom rakoviny prsníka (Comstock a spol., 1992; Van Poppel, 1993; Hunter a spol., 1993; Rock a spol., 1996; Freudenheim a spol., 1996). Dve najnovšie epidemiologické práce dokonca naznačujú, že zvýšený príjem potravín bohatých na karotenoidy pred diagnostikovaním ochorenia je spojený s lepšou prognózou a rýchlejšim zotavením sa žien, u ktorých bol neskôr diagnostikovaný karcinóm prsníka (Ingram, 1994; Jain a spol., 1994).

V súčasnosti dostupné poznatky o schopnosti  $\beta$ -karoténu, ako aj ostatných karotenoidov znižovať riziko niektorých druhov rakoviny sú sľubné, ale ešte nedostatočne overené. Je nevyhnutné overiť ich na vhodne postavených dostatočne rozsiahlych a dlhodobých štúdiách pri rôznych druhoch nádorových ochorení (Bu-

ring a Hennekens, 1995), pretože dve najnovšie prospektívne štúdie realizované vo Fínsku a USA, v ktorých mužom—fajčiarom podávali  $\beta$ -karotén ako prevenciu proti rakovine pľúc, museli byť predčasne ukončené v dôsledku zvýšeného výskytu tohto nádorového ochorenia v suplementačnej skupine (ATBC Study-Group, 1994; Omenn a spol., 1996).

#### Vitamín E

Vitamín E je názov skupiny liposolubilných antioxidantov, tokoferolov a tokotrienolov, ktoré sa v prirodzenom stave nachádzajú v niektorých rastlinných olejoch, zelenine a cereáliách. Schopnosť vitamínu E reagovať s organickými peroxidovými radikálmi je daná jeho antioxidantnou aktivitou a pokladá sa za jeho hlavnú biochemickú funkciu v organizme (Sies a spol., 1992), kde in vivo chráni tkanivové lipidy pred pôsobením voľných radikálov. Pretože nosičmi  $\alpha$ -tokoferolov v krvi sú lipoproteíny, podmienky, ktoré ovplyvňujú ich koncentráciu ovplyvňujú aj hladiny  $\alpha$ -tokoferolov.

Vitamín E u zvierat kŕmených stravou s vysokým obsahom polynenasýtených mastných kyselín znižuje incidenciu chemicky indukovaných mamárnych tumorov, pri strave s nízkym obsahom PNMK nejavil žiadny účinok (Ip, 1982). U ľudí nie sú výsledky jednoznačné. V niektorých štúdiách, či už sledujúcich príjem vitamínu E alebo jeho hladiny v organizme, zistili autori protektívne účinky vitamínu E voči rakovine prsníka (London a spol., 1992; Graham a spol., 1991; Lee a spol., 1991; Gerber a spol., 1991; Freudenheim a spol., 1996). Často tí istí autori v inej štúdií nepozorovali žiadny vzťah medzi vitamínom E a karcinómom prsníka (Gerber a spol., 1988; Richardson a spol., 1991; Rohan a spol., 1993b; Hunter a spol., 1993). Niektorí autori popierajú protektívny účinok antioxidantných vitamínov na karcinóm prsníka (Flagg a spol., 1995), alebo ho považujú za málo objasnený (Garland a spol., 1993).

Antioxidatívne vlastnosti vitamínu E môžu mať niekedy neočakávané pôsobenie na mamárny karcinóm. V štúdií s rastom ľudského rakovinového tkaniva prsnej žľazy opísali Ganzales a spol. (1993), že zvýšený príjem rybieho oleja inhiboval rast tumoru, ale táto inhibícia bola potlačená pridaním antioxidantov  $\alpha$ -tokoferolu, ako aj terciárneho butylhydrochinónu. Predpokladajú, že rybí olej potláča rast nádoru tým, že pri jeho vyššom príjme dochádza k akumulovaniu produktov peroxidácie lipidov v tumore, čo spomaľuje a potláča jeho rast. Pridanie  $\alpha$ -tokoferolu znižuje koncentráciu týchto agresívnych molekúl v nádorovom tkanive a následne paradoxne dochádza k stimulácii rastu tumoru.

#### Antioxidatívne mikrominerály — selén

Antioxidatívne mikrominerály zaradené medzi antioxidantné mikronutrienty, meď, zinok, selén, mangán, nepôsobia priamo, ale prostredníctvom antioxidantných enzýmov — superoxidodismutázy a glutatiónpoxidázy. Okrem antioxidantných vlastností ovplyvňujú tieto esenciálne stopové prvky proces karcinogenézy aj inými mechanizmami — selén ovplyvňuje reguláciu a expresiu onkogénov, proliferáciu buniek (Le Boeuf a Hoekstra, 1986), zinok aktivuje hormóny týmusu a ich prostredníctvom odpoved T-buniek, ako komponent DNA a RNA polymerázy je dôležitým prvkom pre všetky rýchlo rastúce tkanivá a môže modulovať a chrániť rast normálnych aj rakovinových buniek (Fenton a Burke,

1985), intracelulárny nadbytok alebo nedostatok zinku moduluje proces apoptózy buniek (Sunderman, 1995), meď môže prostredníctvom metalotionéínu participovať na syntéze DNA v jadrách (Wlostowski, 1993).

Súčasný poznatky o vplyve nedostatku, resp. nadbytku týchto prvkov na rakovinu prsníka sú ešte kontroverzejšie ako pri vitamínoch, hlavne z hľadiska zinku a medi. Selén sa v experimente ukazoval účinným antikarcinogénom, no používané dávky sa blížili k toxickým (Ip, 1986). V rozsahu koncentrácií bežných v strave ľudí je protektívne pôsobenie selénu na rakovinu prsníka sporné (Garland a spol., 1993). Staršie, najmä ekologické, štúdie prezentovali inverzný vzťah medzi selénom a rakovinou prsníka (Shamberger a spol., 1976; Clarc, 1985; Clarc a spol., 1991). Niektoré práce opisujú zvýšené riziko rakoviny prsníka pri zvýšenej koncentrácii selénu v erytrocytoch (Meyer a Verreault, 1987) a sére (Coates a spol., 1988; Overvad a spol., 1991). Prospektívne štúdie (Van Noord a spol., 1987; Hunter a spol., 1990; van den Brandt a spol., 1994) nezistili žiadnu závislosť hladín selénu a rizikom rakoviny prsníka. Iba vo fínskej štúdií (Knecht a spol., 1990) zistili autori, že ženy s vyššími sérovými hladinami selénu mali znížené riziko mamárneho karcinómu, tu treba mať na zreteli, že Fínsko patrilo medzi krajiny s najnižšími hladinami selénu v populácii. Naznačuje to, že prahové hodnoty môžu byť pod hranicou nízkeho príjmu selénu, ktorý môže zvyšovať riziko rakoviny prsníka (Hunter a Willett, 1993).

Zvýšená produkcia voľných radikálov môže spôsobovať poškodenie DNA, a tak byť potenciálne karcinogénna, ale nedá sa povedať, že zvýšená tvorba voľných radikálov alebo nedostatok ochrana pred ich pôsobením by mohla byť hlavnou príčinou nádorových ochorení (Martínez-Cayuela, 1995). Antioxidanty môžu byť účinné v ochrane pred iniciačnou fázou, ale vo fáze progresie tumoru môžu ich vysoké hladiny podporovať rast nádorového tkaniva (Gerber a Segala, 1992). Preto je pravdepodobné, že voľné radikály, ako aj antioxidačne pôsobiace nutrienty môžu mať rozdielne pôsobenie v rôznych štádiách nádorového procesu (Gonzales, 1995). Antioxidačné mikronutrienty môžu mať priaznivé účinky na tie populačné skupiny, v ktorých je ich príjem nedostatočný, ale sú neúčinné, alebo dokonca až škodlivé v populácii s dobrým nutričným zdravím (Rautalahti a Huttunen, 1993).

Užívanie suplementačných vitamínových a minerálových prípravkov širokou populáciou nie je cestou k zníženiu rizika nádorových ochorení. Substitučná terapia má význam len v prípadoch jednoznačne diagnostikovaného deficitu daného nutrientu na dosiahnutie urýchleného zlepšenia klinicko-biochemického obrazu. Po dosiahnutí adekvátnych hladín je pre organizmus vhodnejšie udržiavať potrebné hladiny antioxidačných mikronutrientov prostredníctvom pestrej racionálnej stravy s dostatočným príjmom zeleniny a ovocia.

Mnoho iných látok nachádzajúcich sa v zelenine a ovocií môže ovplyvňovať riziko vzniku rakoviny (Steinmetz a Potter, 1991). Medzi takéto látky sa zaraďujú indoly, steroly, kyselina listová, izoprenoidy, izoflavonoidy. Ovocie a zelenina môžu byť ako potravinová skupina v silnejšom vzťahu k zníženému riziku vzniku rakoviny ako jej jednotlivé zložky, pretože kombinácia nutrientov a ich vzájomný synergický účinok tak, ako sa nachádzajú v zelenine a ovocií, môže byť rozhodujúci pre ich protektívne pôsobenie (Gey, 1993; Byers a Guerrero, 1995).

### 3. n-3 polynenasýtené mastné kyseliny a olivový olej

Už takmer pred 20 rokmi opísali Carroll a Hopkins (1979) výrazný rozdiel v indukcii experimentálneho mamárneho tumoru rôznym obsahom mastných kyselín v strave. Počas nasledujúcich rokov mnoho autorov na rôznych experimentálnych modeloch mamárneho karcinómu overovalo a u laboratórnych zvierat aj potvrdilo túto hypotézu (Ip, 1987; Cohen a Wynder, 1990; Welsch, 1992; Cave, 1996): strava bohatá na n-6 PNMK zvyšuje výskyt tumorov, strava s vysokým obsahom n-3 PNMK a n-9 mononenasýtených mastných kyselín buď inhibuje, buď neovplyvňuje karcinogénu rakoviny prsníka. Tieto pozorovania dobre korelujú s distribúciou konzumácie nenasýtených mastných kyselín v rôznych populáciách a výskytom rakoviny prsníka najmä u postmenopauzálnych žien (Hursting a spol., 1990; Zhu a spol., 1994). Kaiser a spol. (1989) porovnávali incidenciu a mortalitu rakoviny prsníka s percentom energie konzumovanej z rýb v niekoľkých krajinách. Zistili inverznú závislosť medzi konzumáciou rýb a rakovinou prsníka, keď vylúčili mnohonásobnou regresiou vplyv celkového príjmu tukov.

Výsledky experimentálnych štúdií naznačujú, že rôzne pôsobenie n-3 a n-6 mastných kyselín na karcinogénu rakoviny prsníka môže byť následkom kompetitívnej inhibície n-3 mastných kyselín v metabolickom procese kyseliny linolovej, ktorej hlavným degradačným produktom je kyselina arachidónová. n-3 mastné kyseliny generujú alternatívne eikosanoidy, ktoré potláčajú rast tumorov (Ferretti a Flanagan, 1990). Eikosapentaénová kyselina, ktorá vzniká počas metabolizmu n-3 mastných kyselín, je slabým substrátom pre pôsobenie cyklooxygenázy, ktorá katalyzuje prvý krok pri tvorbe prostaglandínov. Zároveň kyselina eikosapentaénová kompetuje s kyselinou arachidónovou o tento enzým, čím znižuje tvorbu látok vznikajúcich metabolickými procesmi z kyseliny arachidónovej (De Vries a van Noorden, 1992). Predpokladá sa, že n-3 MK znižujú aktivitu delta-6-desaturázy, ktorá je enzýmom limitujúcim rýchlosť pri arachidónovej syntéze z kyseliny linolovej (Garg a spol., 1988). Inhibičný účinok rybích olejov na rast buniek mamárneho karcinómu sa pripisuje vysokému obsahu kyseliny eikosapentaénovej a dokosahexaénovej, ktoré veľmi pravdepodobne spôsobujú supresiu biosyntézy eikosanoidov tumoru (Rose a spol., 1995), pričom rovnováha rôznych eikosanoidov môže byť kritickým determinantom proliferácie buniek (Noguchi a spol., 1995).

Ďalším možným antikarcinogénnym pôsobením mastných kyselín nachádzajúcich sa v rybích olejoch je inhibícia imunopresorových buniek. n-3 PNMK môžu inhibovať uvoľňovanie prostaglandínu  $E_2$  ( $PGE_2$ ) z nádorových buniek, a tak stimulovať aktivitu makrofágov (Hubbard a spol., 1988).  $PGE_2$ , ako aj prostacyklín  $I_2$  majú inhibičný účinok na aktivitu a proliferáciu T-buniek, B-buniek a makrofágov. Mastné kyseliny prijímané zo stravy ovplyvňujú zloženie membrán makrofágov, a tým ich fluiditu. Makrofágy s vyšším obsahom PNMK majú zvýšenú fluiditu plazmatických membrán a zvýšenú fagocytózu (Calder a spol., 1990).

Veľká pozornosť sa venuje aj tretiemu možnému mechanizmu pôsobenia n-3 MK na karcinóm prsníka, a to lipoperoxidačným reakciám dlhoreťazcových MK, ktoré stimulujú peroxidáciu lipidov podstatne výraznejšie ako MK s kratšími reťazcami (Gardner, 1989). Keďže nádorové bunky majú vysokú rýchlosť mitózy a lipoperoxidy majú schopnosť atakovať DNA, možno predpokladať, že rýchlo sa deliace bunky budú senzitívnejšie na



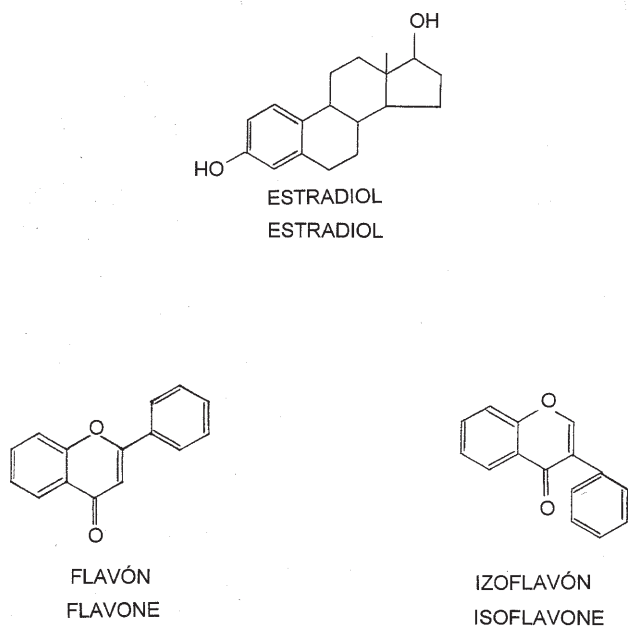


Fig. 2. Structural similarity of estradiol, flavone and isoflavone.  
Obr. 2. Štruktúrna podobnosť estradiolu, flavónu a izoflavónu.

toxické pôsobenie lipoperoxidov (de Vries a van Noorden, 1992), i keď sa nepozorovala kompletná inhibícia rastu tumoru. Na druhej strane je veľmi dôležité, že n-3 PNMK sú netoxické pre normálne bunky a nemajú merateľné toxické pôsobenie na celkový organizmus. Niektorí autori naznačujú, že pre inhibíciu tumorigenézy je dôležitejší vzájomný pomer n-3 a n-6 mastných kyselín ako celkové množstvo n-3 PNMK (Noguchi a spol., 1995).

Rozsiahle case-control štúdie uskutočnené v Španielsku (Martin-Moreno a spol., 1994), Grécku (Trichopoulou a spol., 1995) a Taliansku (La Vecchia a spol., 1995) poukázali na mierne protektívny účinok konzumácie olivového oleja na riziko rakoviny prsníka. Olivový olej je bohatý na mononenasytené mastné kyseliny, hlavne kyselinu olejovú (72–75 %) a na rozdiel od iných rastlinných olejov obsahuje menej celkových tokoferolov (5–15 mg/100 g). Antioxidačnú ochranu poskytujú fenolické látky. Ďalej obsahuje značné množstvo fytoosterolov (98–185 mg/100 g) a flavonoidov (300–700 mg/100 g). Vysoká konzumácia olivového oleja je charakteristická pre „mediterranean diet“ — spôsob stravovania krajín Stredozemného mora, ktorý sa vyznačuje vysokým príjmom zeleniny, či už surovej alebo varenej, nízkou konzumáciou mäsa a mliečnych výrobkov (Gerber, 1997), pričom celkový príjem tuku je nízky (<30 % energetického príjmu), nízky je príjem nasýtených tukov (<10 %) a vysoký príjem komplexných sacharidov a vlákniny (Ferro-Luzzi a Branca, 1995). Možný mechanizmus protektívneho pôsobenia mononenasytených mastných kyselín je zatiaľ neznámy. Predpokladá sa, že MNMK môžu spôsobovať menšiu vnímavosť tkaniva k oxidačnému stresu (Reaven, 1993), alebo iné mikronutrienty nachádzajúce sa v olivovom oleji môžu byť dôležitými mediátormi jeho protektívneho pôsobenia (Trichopoulou, 1995).

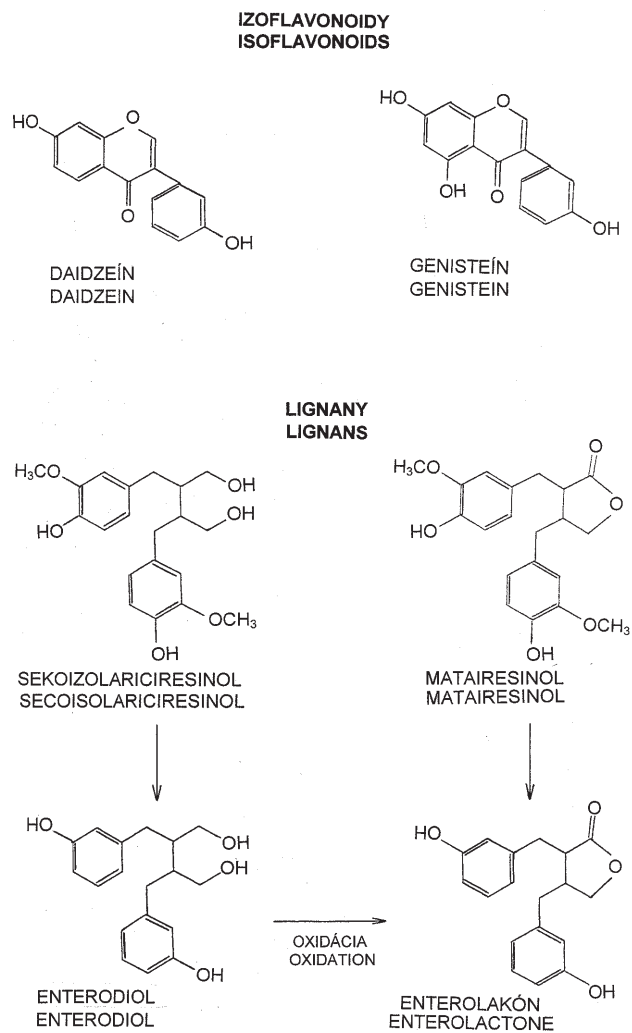


Fig. 3. Structure of isoflavonoids and lignans (with formation of their active forms).

Obr. 3. Štruktúrne vzorce izoflavonoidov a lignanov (s premenou na účinné formy).

#### 4. Estrogénové zlúčeniny rastlinného pôvodu

Okrem tukov existuje viacero ďalších nutrientov, ktoré môžu byť vo vzťahu k nádorovým ochoreniam prsníka. Veľká pozornosť sa začína venovať ďalšej skupine látok rastlinného pôvodu — fytoestrogénom. Fytoestrogény sú difenolické zlúčeniny, ktoré sa štruktúrou svojej molekuly podobajú endogénnym estrogénom (obr. 2). Hlavnými predstaviteľmi skupiny fytoestrogénov sú izoflavonoidy a lignany. Prekurzory týchto biologicky aktívnych zlúčenín sa nachádzajú predovšetkým v sójových bôboch, ktoré obsahujú najvyššie množstvo izoflavonoidov, hlavne daidzeín a genisteín (Herman a spol., 1995), v celozrnných cereáliách, olejnatých semenách (hlavne v lanových semenách), v lesných plodinách (tzv. berries), v rôznych druhoch orechov a v zelenine (karotka, cesnak, brokolica) sa v dostatočnom množstve nachádzajú zlúčeniny zo skupiny lignanov (napr. sekoizolariciresinol a matairesinol) (obr. 3). V pomarančoch a grapefruitoch sa nachádzajú flavonoidy naringenín

a hesperetín, ktoré takisto inhibujú *in vitro* proliferáciu nádorových buniek (So a spol., 1996). Lignany a izoflavonoidy sa v rastlinách nachádzajú vo forme glykozidov, ktoré sú po resorpcii hydrolyzované v proximálnom ileu a následne konvertované črevnými baktériami na hormónom podobné zlúčeniny s miernou estrogénovou (enterodiól, enterolaktón) a antioxidantnou aktivitou. Okrem vplyvu na metabolizmus pohlavných hormónov a biologickú aktivitu ovplyvňujú aj intracelulárnu aktivitu enýmov zasahujúcich do metabolizmu steroidov, syntézu proteínov, účinkujú na rastový faktor, proliferáciu malígnych buniek, ich diferenciáciu, na angiogénu, transport kalcia a peroxidáciu lipidov (Adlercreutz a Mazur, 1997). Fytoestrogény kompetujú so silnejšími endogénnymi estrogénmi v cieľovom tkanive o väzbové miesta. Mnohé z opísaných účinkov fytoestrogénov však možno nie sú vo vzťahu k ich estrogénovej aktivite. Najnovšie experimentálne práce opisujú inhibičné pôsobenie vyšších koncentrácií fytoestrogénov na mamárne estrogén-dependentné, ale aj independentné rakovinové bunky, čo poukazuje na ďalší možný mechanizmus pôsobenia, ktorý nezávisí od estrogénových receptorov (Wang a Kurzer, 1997).

U singapúrčaniek čínskeho pôvodu sa prvýkrát pozorovala závislosť medzi príjmom sójovej bielkoviny a rakovinou prsníka (Lee a spol., 1991). Zistený priemerný denný príjem sójovej bielkoviny bol 2,5 g, čo je 7 % celkového príjmu bielkovín. Denný príjem izoflavonoidov u ázijských žien je 20–80 mg, kým západný štýl stravovania poskytuje napriek zvyšujúcemu sa podielu sójových výrobkov príjem fytoestrogénov nižší ako 5 mg/deň (Stoll, 1997). Izoflavonoidy a lignany sa v dostatočnom množstve nachádzajú v bežne konzumovaných strukovinách, obilninách, zelenine a v olejnatých semenách. Priemyselným spracovaním sóje s použitím alkoholovej extrakcie sa podstatne znižuje obsah izoflavonoidov v takýchto výrobkoch. Poznatky z uvedených prác naznačujú, že izoflavonoidy a lignany sú prirodzené sa vyskytujúce látky s protektívnym pôsobením voči niektorým druhom nádorových ochorení. Významne inhibične pôsobia v promočnej fáze, ale najnovšie práce potvrdzujú ich protektívne pôsobenie aj v iniciačnej fáze ochorenia (Adlercreutz a Mazur, 1997). V súčasnosti však neexistuje jednoznačné odporúčenie, aké množstvo fytoestrogénov v strave je nevyhnutné pre prevenciu nádorových ochorení.

Opísané pôsobenie jednotlivých nutrientov predstavuje aktívne vplyvy výživy na nádorové procesy. Výživa však môže pôsobiť aj nepriamo ako nositeľ najrôznejších mutagénnych a karcinogénnych látok, ktoré môžu vznikáť pri príprave pokrmov, alebo sa do jedla dostávajú ako cudzorodé kontaminujúce látky. To je už však nepriame, sprostredkované pôsobenie výživy, ktoré je skôr hygienickou ako nutričnou problematikou.

Uvedený prehľad základných rizikových, ako aj ochranných nutričných faktorov jednoznačne poukazuje na dôležitú úlohu výživy pri rakovine prsníka. Napriek tomu, že je výživa len jedným z komponentov, ktoré ovplyvňujú vznik a rozvoj tohto ochorenia, je mimoriadne dôležité nepodceňovať, ale ani neprečieňovať jej úlohu v celom komplexe problematiky nádorových ochorení. Prevenciu rakoviny prsníka, ako aj iných nádorových ochorení nemožno dosiahnuť prostredníctvom jedného protektívneho faktora. Zníženie rizika rakoviny je však realistický cieľ, ktorý možno dosiahnuť limitovaním expozície karcinogénnym agensom, kontrolovaním faktorov podporujúcich promóciu ochorenia a zvýšením príjmu známych ochranných nutrientov, ktoré sa vo väčšine

prípadoch v bežne konzumovaných potravinách nachádzajú v dostatočnom množstve. Z hľadiska prevencie nádorových ochorení a zníženia ich rizika je preto nevyhnutné zmeniť stravovacie návyky našej populácie.

## Literatúra

- Adlercreutz H.:** J. Clin. Lab. Invest., 50, 1990, 201 suppl., s. 3–23.
- Adlercreutz H., Mazur W.:** Ann. Med., 29, 1997, s. 95–120.
- Alpha-tocopherol, beta-carotene study group.** New Engl. J. Med., 330, 1994, s.1029–1035.
- Ames B.N.:** Science, 221, 1983, s.1256–1264.
- Armstrong B., Doll R.:** Int.J. Cancer, 15, 1975, s. 617–631.
- Austocker J.:** Brit. Med. J., 308, 1994, s. 1610–1614.
- Block G.:** Amer. J. clin. Nutr., 53, 1991, Suppl., s. 270S–282S.
- Buring G.W., Hennekens C.H.:** J. Cell Biochem., 22, 1995, Suppl., s. 226–230.
- Burton G.W., Ingold K.V.:** Science, 224, 1984, s. 569–573.
- Byers T.:** Cancer, 74, 1994, s. 288–295.
- Byers T., Guerrero N.:** Amer. J. clin. Nutr., 63, 1995, Suppl., s. 1385S–1392S.
- Byers T., Perry G.:** Ann. Rev. Nutr., 12, 1992, s. 139–159.
- Calder P.C. et al.:** Biochem. J., 269, 1990, s. 809–814.
- Carroll K.K.:** Cancer Res., 35, 1975, s. 3374–3383.
- Carroll K.K., Hopkins G.J.:** Lipids, 14, 1979, s. 155–158.
- Cauley J.A. et al.:** Amer. J. Epidemiol., 132, 1989, s. 1120–1131.
- Cave W.T.:** FASEB J., 5, 1991, s. 2160–2166.
- Cave W.T.:** Nutrition, 12, 1996, s. S39–S42.
- Clark L.C.:** Fed. Proc., 44, 1985, s. 2584–2589.
- Clark L.C. et al.:** Arch. Environ. Health, 46, 1991, s. 37–42.
- Coates R.J. et al.:** Amer. J. Epidemiol., 128, 1988, s. 515–523.
- Cohen L.A., Wynder E.L.:** Med. Hypoth., 31, 1990, s. 83–89.
- Colditz G.A.:** Ann. Epidemiol., 1, 1990, s. 167–177.
- Comstock G.G.W. et al.:** Amer. J. Epidemiol., 135, 1992, s. 115–121.
- Dao T.L., Chan P.:** J. Natl. Cancer Inst., 48, 1983, s. 201–205.
- De Vries C.E.E., Van Noorden C.J.F.:** Anticancer Res., 12, 1992, s. 1513–1522.
- Di Mascio P. et al.:** Arch. Biochem. Biophys., 274, 1989, s. 532–538.
- Dorgan J.F. et al.:** Amer. J. clin. Nutr., 64, 1996, s. 25–31.
- Dorgan J.F., Schatzkin A.:** Hematol. Oncol. Clin. North Amer., 5, 1991, s. 43–68.
- Drago J.R. et al.:** Anticancer Res., 5, 1985, s. 393–396.
- Ewertz M.:** Acta Oncol., 32, 1993, s. 595–615.
- Fenton M.R., Burke J.P.:** Nutr. Res., 5, 1985, s. 1383–1391.
- Flagg E.W. et al.:** J. Amer. Coll. Nutr., 14, 1995, s. 419–427.
- Fraker L.D. et al.:** Cancer Res., 44, 1984, s. 5757–5763.
- Frei B. et al.:** Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 86, 1989, s. 6377–6381.
- Ferretti A., Flanagan V.:** Biochim. Biophys. Acta, 1045, 1990, s. 299–301.
- Ferro-Luzzi A., Branca F.:** Amer. J. Clin. Nutr., 61, 1995, Suppl., s. 1338S–1345S.
- Friedenreich C.M. et al.:** Amer. J. Epidemiol., 137, 1993, s. 512–520.
- Freudenheim J.L. et al.:** Nutr. Cancer, 23, 1995, s. 1–11.

- Freudenheim J.L. et al.:** *J. Natl. Cancer Inst.*, 88, 1996, s. 340—348.
- Gaard M. et al.:** *Cancer Causes and Control*, 5, 1994, s. 501—509.
- Galli C., Butrum R.:** In: Health effects of 3 polyunsaturated fatty acids in seafoods. *World Rev. Nutr. Diet. Basel, Karger* 1991, Vol. 66, s. 446—461.
- Gardner M.W.:** *Free Rad. Biol. Med.*, 7, 1989, s. 65—86.
- Garg M.L. et al.:** *J. Nutr.*, 118, 1988, s. 661—667.
- Garland M. et al.:** *J. Amer. Coll. Nutr.*, 12, 1993, s. 400—411.
- Garro A.J., Lieber C.S.:** *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol.*, 30, 1990, s. 219—249.
- Gerber M.:** *Cancer Lett.*, 114, 1997, s. 91—92.
- Gerber M. et al.:** *Int. J. Cancer*, 42, 1988, s. 489—494.
- Gerber M. et al.:** *Cancer Invest.*, 9, 1991, s. 421—428.
- Gerber M., Segala C.:** In: *Free Radicals and Aging*. Basel, Brinkhauser Verlag 1992, s. 235—246.
- Gerster H.:** *Internat. J. Vit. Nutr. Res.*, 63, 1993, s. 93—121.
- Gey K.F.:** *Brit. Med. Bull.*, 49, 1993, s. 679—699.
- Goldin B.R. et al.:** *Amer. J. clin. Nutr.*, 44, 1986, s. 945—953.
- Goldin B.R. et al.:** *Cancer*, 74, 1994, s. 1125—1131.
- Gonzalez M.J.:** *J. Amer. Coll. Nutr.*, 14, 1995, s. 325—335.
- Gonzalez M.J. et al.:** *Lipids*, 28, 1993, s. 827—832.
- Graham S. et al.:** *Amer. J. Epidemiol.*, 134, 1991, s. 552—566.
- Graham S. et al.:** *Amer. J. Epidemiol.*, 116, 1982, s. 68—75.
- Graham S. et al.:** *Amer. J. Epidemiol.*, 136, 1992, s. 1327—1337.
- Guengerich F.P., Macdonald T.L.:** *FASEB J.*, 4, 1990, s. 2453—2459.
- Haninkson S.E., Willett W.C.:** *Nutrition*, 11, 1995, s. 320—321.
- Haninkson S.E. et al.:** *J. Natl. Cancer Inst.*, 87, 1995, s. 1297—1302.
- Herman C. et al.:** *J. Nutr.*, 125, 1995, s. 757S—770S.
- Hiatt R.A.:** *Med. Oncol. Tumor Pharmacother.*, 7, 1990, s. 143—151.
- Howe G.R.:** *Cancer*, 74, 1994, Suppl., s. 1078—1084.
- Howe G.R. et al.:** *J. Natl. Cancer Inst.*, 82, 1990, s. 561—569.
- Howe G. et al.:** *Int. J. Cancer*, 47, 1991, s. 707—710.
- Hubbard N.E. et al.:** *Cancer Lett.*, 43, 1988, s. 111—120.
- Hulka B.S., Stark A.T.:** *Lancet*, 346, 1995, s. 883—887.
- Hunter D.J., Willett W.C.:** *Epidemiol. Rev.*, 15, 1993, s. 110—132.
- Hunter, D.J., Willett W.C.:** *Cancer Causes and Control*, 7, 1996, s. 56—68.
- Hunter D.J. et al.:** *New Engl. J. Med.*, 329, 1993, s. 234—240.
- Hunter D.J. et al.:** *J. Amer. med. Ass.*, 264, 1990, s. 1128—1131.
- Hunter D.J. et al.:** *New Engl. J. Med.*, 334, 1996, s. 356—361.
- Hunter D.J. et al.:** *Amer. J. Epidemiol.*, 134, 1991, s. 715.
- Hursting S.D. et al.:** *Prev. Med.*, 19, 1990, s. 242—253.
- Hwang D.:** *FASEB J.*, 3, 1989, s. 2052—2055.
- Ip C.:** *Cancer Res.*, 41, 1981, s. 4386—4389.
- Ip C.:** *Carcinogenesis*, 3, 1982, s. 1453—1456.
- Ip C.:** *J. Amer. Coll. Toxicol.*, 5, 1986, s. 7—20.
- Ip C.:** *Amer. J. clin. Nutr.*, 45, 1987, s. 218—224.
- Ip C. et al.:** *Clin. Biol. Res.*, 1986, s. 222.
- Ip C. et al.:** *Cancer Res.*, 45, 1985, s. 1997—2001.
- Ingram D.:** *Brit. J. Cancer*, 69, 1994, s. 592—595.
- International collaborative study group.:** *Lancet*, 1986, s. 991—995.
- Iscovich J.M. et al.:** *Int. J. Cancer*, 44, 1989, s. 770—776.
- Jacob R.A.:** *J. Amer. Coll. Nutr.*, 13, 1994, s. 111—112.
- Jacob R.A. et al.:** *J. Nutr.*, 126, 1996, s. 2268—2277.
- Jain M. et al.:** *JNCI*, 86, 1994, s. 1390—1397.
- Kaizer L. et al.:** *Nutr. Cancer*, 12, 1989, s. 61—68.
- Karmali R.A.:** *Prev. Med.*, 16, 1987, s. 493—502.
- Katsouyanni K. et al.:** *Cancer*, 61, 1988, s. 181—185.
- Knekt P. et al.:** *J. Natl. Cancer Inst.*, 82, 1990, s. 864—868.
- Kolonel L.N.:** *Nutrition*, 10, 1994, s. 578—579.
- Kökoglu E. et al.:** *Cancer Lett.*, 82, 1994, s. 175—178.
- Krinsky N.I.:** *Amer. J. clin. Nutr.*, 53, 1991, s. 238S—246S.
- Lane D.M. et al.:** *Breast Cancer Res. Treat.*, 34, 1995, s. 161—169.
- Lane H.W. et al.:** *Carcinogenesis*, 6, 1985, s. 403—407.
- La Vecchia C. et al.:** *Cancer Causes and Control*, 6, 1995, s. 545—550.
- Le Boeuf R.A., Hoekstra W.G.:** *Feder. Proc.*, 44, 1986, s. 2563—2566.
- Lee H.P. et al.:** *Lancet*, 337, 1991, s. 1197—1200.
- London S.J. et al.:** *J Natl. Cancer Inst.*, 85, 1993, s. 785—793.
- London S.J. et al.:** *Cancer Causes Control*, 3, 1992, s. 503—512.
- Longnecker M.P.:** *J. Natl. Cancer Inst.*, 85, 1993, s. 692—693.
- Longnecker M.P.:** *Cancer Causes Control*, 5, 1994, s. 73—82.
- Longnecker M.P. et al.:** *J. Natl. Cancer Inst.*, 87, 1995, s. 923—929.
- Lupulescu A.:** *Prostaglan. Leucot. Essen. Fatty Acids*, 54, 1996, s. 83—94.
- Martínez-Cayuela M.:** *Biochemie*, 77, 1995, s. 147—161.
- Martin-Moreno J.M. et al.:** *Int. J. Cancer*, 58, 1994, s. 774—780.
- Marubini E. et al.:** *Cancer*, 61, 1988, s. 173—180.
- Mehta P.P. et al.:** *J. Cell Biol.*, 108, 1989, s. 1053—1065.
- Meyer F., Verreault R.:** *Amer. J. Epidemiol.*, 125, 1987, s. 917—919.
- Moon R.C. et al.:** *Cancer Res.*, 43, 1983, s. 2469S—2475S.
- Negri E. et al.:** *Int. J. Cancer*, 65, 1996, s. 140—144.
- Noguchi M. et al.:** *Oncology*, 52, 1995, s. 458—464.
- Noguchi M. et al.:** *Oncology*, 52, 1995, s. 265—271.
- Nomura A.M.Y. et al.:** *Breast Cancer Res. Treat.*, 18, 1991, s. S135—S141.
- Obšitníková A. et al.:** *Bratisl. lek. Listy*, 94, 1993, s. 8—16.
- Omenn G.S. et al.:** *New Engl. J. Med.*, 334, 1996, s. 1150—1155.
- Overvad K. et al.:** *Europ. J. Cancer*, 27, 1991, s. 900—902.
- Petrek J.A. et al.:** *J. Natl. Cancer Inst.*, 86, 1994, s. 53—56.
- Pleško I., Obšitníková A.:** *Priloha ZdN*, 1.12.1995.
- Potischman N. et al.:** *Amer. J. clin. Nutr.*, 52, 1990, s. 909—915.
- Pratt M.P.M. et al.:** *Leukemia Res.*, 2, 1978, s. 1—10.
- Rautalahti M., Huttunen J.:** *Ann. Med.*, 25, 1993, s. 435—441.
- Reaven P. et al.:** *J. clin. Invest.*, 91, 1993, s. 668—676.
- Reichman M.E. et al.:** *J. Natl. Cancer Inst.*, 85, 1993, s. 722—727.
- Richardson S. et al.:** *Int. J. Cancer*, 48, 1991, s. 1—9.
- Rimm E.B., Ellison R.C.:** *Amer. J. clin. Nutr.*, 61, 1995, Suppl., s. 1378S—1382S.
- Rock C.L. et al.:** *Nutr. Cancer*, 23, 1995, s. 319—333.
- Rock C.L. et al.:** *Nutr. Cancer*, 25, 1996, s. 281—296.
- Rohan T.E. et al.:** *Nutr. Cancer*, 20, 1993, a, s. 167—177.
- Rohan T.E. et al.:** *Cancer Causes Control*, 4, 1993, b, s. 29—37.
- Rolland P.H. et al.:** *J. Natl. Cancer Inst.*, 64, 1980, s. 1061—1070.

- Rose D.P. et al.:** *J. Natl. Cancer Inst.*, 87, 1995, s. 587—592.
- Rose D.P. et al.:** *Amer. J. clin. Nutr.*, 54, 1991, s. 520—525.
- Rosenberg L. et al.:** *Epidemiol. Rev.*, 15, 1993, s. 133—144.
- Rosenberg L. et al.:** *Amer. J. Epidemiol.*, 131, 1990, s. 6—14.
- Sakai K. et al.:** *Carcinogenesis*, 13, 1992, s. 579—584.
- Seifter E. et al.:** *Fed. Proc.*, 43, 1984, s. 662 (abstract).
- Sellers T. et al.:** *New Engl. J. Med.*, 326, 1992, s. 1323—1329.
- Schatzkin A. et al.:** *J. Natl. Cancer Inst.*, 81, 1989, s. 31—35.
- Schatzkin A., Longnecker M.:** *Cancer*, 74, 1994, s. 1101—1110.
- Shamberger R.J. et al.:** *Arch. Environ. Health*, 31, 1976, s. 231—235.
- Sies H. et al.:** *Amer. NY. Acad. Sci.*, 669, 1992, s. 7—20.
- Simopoulos A.P.:** *Med. Oncol. Tumor Pharmacother.*, 2, 1985, s. 125—135.
- Simpson E.R., Mendelson C.R.:** In: *Adipose tissue and reproduction*. New York, Krager Publishing Co 1990.
- So F.V. et al.:** *Nutr. Cancer*, 26, 1996, s. 167—181.
- Sporn M.B., Roberts A.B.:** *Cancer Res.*, 43, 1983, s. 3034—3040.
- Stampfer M.J. et al.:** *New Engl. J. Med.*, 328, 1993, s. 1444—1449.
- Statland B.E.:** *Clin. Chem.*, 38, 1992, s. 1587—1594.
- Steinmetz K.A., Potter J.D.:** *Cancer Causes Control*, 2, 1991, s. 427—442.
- Stoll B.A.:** *Brit. J. Cancer*, 73, 1996, s. 557—559.
- Stoll B.A.:** *Ann. Oncol.*, 8, 1997, s. 223—225.
- Stryer L.:** In: *Biochemistry*. New York, Freeman and Company 1995.
- Subramaniam S. et al.:** *Biochem.Int.*, 24, 1991, s. 1015—1024.
- Sun Y.:** *Free Rad. Biol. Med.*, 8, 1990, s. 583—599.
- Sunderman F.W. Jr.:** *Amer. Clin. Lab. Sci.*, 25, 1995, s. 134—142.
- Sylvester P.W. et al.:** *Cancer Res.*, 46, 1986, s. 757—762.
- The Alpha-tocopherol, Beta-carotene Cancer Prevention Study Group.** *New Engl. J. Med.*, 330, 1994, s. 1029—1056.
- Thorling E.B.:** *Nutr. Res.*, 16, 1996, s. 315—368.
- Toniolo P. et al.:** *J. Natl. Cancer Inst.*, 18, 1989, s. 278—286.
- Trichopoulos A. et al.:** *J. Natl. Cancer Inst.*, 87, 1995, s. 110—116.
- van den Brandt P.A. et al.:** *Amer. J. Epidemiol.*, 141, 1995, s. 907—915.
- van den Brandt P.A. et al.:** *Amer. J. Epidemiol.*, 140, 1994, s. 20—26.
- Van Noord P.A. et al.:** *Int. J. Epidemiol.*, 318, 1987, Suppl., s. 318—322.
- Van Poppel G.:** *Europ. J. Cancer*, 29 A, 1993, s. 1335—1344.
- van Staveren W.A. et al.:** *Amer. J. Epidemiol.*, 123, 1986, s. 455—463.
- Wang C., Kurzer M.S.:** *Nutr. Cancer*, 28, 1997, s. 236—247.
- Welsch C.W.:** *Cancer Res.*, 52, 1992, s. 20405—20485.
- Williams R.R., Horm J.M.:** *J. Natl. Cancer Inst.*, 58, 1977, s. 525—547.
- Willett W.C. et al.:** *J. Amer. med. Ass.*, 268, 1992, s. 2037—2044.
- Willett W.C. et al.:** *Import Adv. Oncol.*, 1989, s. 267—281.
- Wlostowski T.:** *BioMetals*, 6, 1993, s. 71—76.
- Wolf G.:** *Nutr. Rev.*, 50, 1992, s. 270—274.
- Wynder E.L. et al.:** *J. Clin. Epidemiol.*, 47, 1994, s. 217—222.
- Yamasaki H.:** *Carcinogenesis*, 11, 1990, s. 1051—1058.
- Yuan J.M. et al.:** *Brit. J. Cancer*, 71, 1995, s. 1353—1358.
- Zaridze D. et al.:** *Int. J. Cancer*, 48, 1991, s. 493—501.
- Zevenbergen J.L. et al.:** *Nutr. Cancer*, 17, 1992, s. 9—18.
- Zhang L.X. et al.:** *Carcinogenesis*, 12, 1991, s. 2109—2114.
- Zhu Z.R. et al.:** *Nutr. Cancer*, 24, 1995, s. 151—160.

Received April 17, 1999.

Accepted July 9, 1999.