



Pomorski Uniwersytet Medyczny w Szczecinie

---

## **PRACA DYPLOMOWA**

WYDZIAŁ NAUK O ZDROWIU

DIETETYKA

studia I stopnia

studia stacjonarne

Klaudia Bezkorowajna

## **ZASTOSOWANIE ANTYOKSYDANTÓW W PROFILAKTYCE CHORÓB NOWOTWOROWYCH**

## **THE USE OF ANTIOXIDANTS IN THE PREVENTION OF CANCER**

Promotor: dr. hab. n. med. i n. o zdr. Karolina Skonieczna-Żydecka

Samodzielna Pracownia Badań Biochemicznych

**SZCZECIN, 2022**

## SPIS TREŚCI

<b>WSTĘP</b> .....	4
<b>Rozdział I. ZAŁOŻENIA METODOLOGICZNE</b> .....	5
1.1 Cel pracy .....	5
1.2 Problem badawczy .....	5
1.3 Metody i techniki badawcze .....	5
<b>Rozdział II. CHARAKTERYSTYKA ANTYOKSYDANTÓW. ROLA W ORGANIZMIE</b> .....	6
2.1 Wolne rodniki i stres oksydacyjny .....	6
2.2 Antyoksydanty .....	7
<b>Rozdział III. PATOGENEZA I PRZYCZYNY ROZWOJU NOWOTWORÓW</b> .....	9
3.1 Definicja .....	9
3.2 Patogeneza .....	9
3.3 Przyczyny rozwoju nowotworów .....	9
3.4 Epidemiologia i profilaktyka .....	13
<b>Rozdział IV. ZWIĄZKI O CHARAKTERZE ANTYOKSYDACYJNYM</b> .....	14
4.1 Karotenoidy .....	14
4.2 Polifenole .....	17
<b>Rozdział V. DIETA ŚRÓDZIEMNOMORSKA W PREWENCJI CHOROÓB NOWOTWOROWYCH PRZEWODU POKARMOWEGO</b> .....	22
5.1 Charakterystyka diety .....	22
5.2 Wpływ diety śródziemnomorskiej na zdolność przeciwnowotworową .....	23
<b>Rozdział VI. WNIOSKI</b> .....	26
<b>Rozdział VII. WYKAZ PIŚMIENICTWA</b> .....	27
<b>8. WYKAZ TABEL</b> .....	34
<b>9. WYKAZ RYCIN</b> .....	34

## WSTĘP

Tematem pracy jest żywienie, a także zastosowanie przeciwutleniaczy w profilaktyce nowotworów przewodu pokarmowego. W 2020 roku na nowotwór zmarło blisko 10 milionów ludzi na świecie. Problematyka jest na tyle ważna, że wielu przypadkom choroby można zapobiec stosując odpowiedni model żywienia.

Szeroko omówiono czym są wolne rodniki oraz antyoksydanty, dlaczego są ważne w prewencji chorób nowotworowych i utrzymania homeostazy organizmu, a także zwrócono uwagę na patogenezę i wskazano na główne czynniki rozwoju nowotworu. Uwzględniono rolę składników pokarmowych takich jak karotenoidy i polifenole, jako jednych z elementów prewencji choroby nowotworowej. Przedstawiono rolę diety śródziemnomorskiej, która jest źródłem m.in. przeciwutleniaczy niezbędnych w działaniu przeciwnowotworowym.

## **Rozdział I. ZAŁOŻENIA METODOLOGICZNE**

### **1.1 Cel pracy**

Celem niniejszej pracy jest analiza literatury oceniającej skuteczność zastosowania antyoksydantów w profilaktyce chorób nowotworowych.

### **1.2 Problem badawczy**

W celu realizacji celu pracy skonstruowano następujące pytania badawcze:

1. Jaka jest rola antyoksydantów w chorobach nowotworowych?
2. Czy istnieje dieta przeciwnowotworowa?

### **1.3 Metody i techniki badawcze**

W pracy zastosowano analizę prac naukowych opublikowanych w wydawnictwach zwartych i ciągłych, dostępnych w bazie PubMed oraz Google Scholar do dnia 01.05.2022 r.

## Rozdział II. CHARAKTERYSTYKA ANTYOKSYDANTÓW. ROLA W ORGANIZMIE

### 2.1 Wolne rodniki i stres oksydacyjny

W komórce tlen jest potrzebny do prawidłowego zajścia reakcji chemicznych w organizmie, w tym do produkcji energii [1]. Utlenienia związku, zaś sam ulega redukcji. W procesie utleniania dochodzi do utraty dwóch elektronów [1,2]. Wolny rodnik jest wysoce reaktywny, ma nieparzystą liczbę elektronów i jest w stanie istnieć samodzielnie [3]. Na ostatniej powłoce ma niesparowany elektron, który nosi nazwę elektronu walencyjnego. Jest on nietrwały i dąży do utworzenia trwałej konfiguracji elektronowej (oktetu). Wolny rodnik może pozbyć się dodatkowego elektronu lub przyłączyć go do innej bliższej cząsteczki np. enzymu [4,5]. W tej sytuacji rozpoczynają się reakcje, które prowadzą do uszkodzenia żywej komórki [3].

Wolne rodniki to reaktywne formy tlenu (ROS ang. Reactive oxygen species) i reaktywne formy azotu (RNS ang. Reactive nitrogen species). Istnieje podział na dwie grupy rodnikowe (nadtlenek ( $O_2^{\cdot-}$ ), rodnik tlenowy ( $O_2^{\cdot\cdot}$ ), rodnik hydroksylowy ( $OH^{\cdot}$ ), rodnik alkoksylowy ( $RO^{\cdot}$ ), rodnik nadtlenkowy ( $ROO^{\cdot\cdot}$ ), tlenek azotu ( $NO^{\cdot}$ ) i dwutlenek azotu ( $NO_2^{\cdot\cdot}$ )) i nierodnikowe (nadtlenek wodoru ( $H_2O_2$ ), kwas podchlorawy ( $HOCl$ ), kwas podbromowy ( $HOBr$ ), ozon ( $O_3$ ), tlen singletowy ( $^1O_2$ ), kwas azotawy ( $HNO_2$ ), kation nitrozyli ( $NO^+$ ), nitroksyl anion ( $NO^-$ ), trójtlenek dwuazotu ( $N_2O_3$ ), czterotlenek dwuazotu ( $N_2O_4$ ), kation azotowy ( $NO_2^+$ ), nadtlenki organiczne ( $ROOH$ ), aldehydy ( $HCOR$ ) i nadtlenoazotyny ( $ONOOH$ )). Działają one jako utleniacze i reduktory, oddając lub przyjmując elektron tworząc rodnik tlenowy. Tlen singletowy i rodnik hydroksylowy są najważniejszymi reaktywnymi formami tlenu i mają zdolność reagowania z większością cząsteczek. Rodniki można podzielić również na organiczne np. metylowy ( $\cdot CH_3$ ), który po przyłączeniu atomu wodoru zmienia swoją budowę z płaskiej na piramidalną i nieorganiczne np.  $Br^{\cdot}$  a także nukleofilowe i elektrofilowe [6].

Powstawanie wolnych rodników w organizmie jest procesem ciągłym. W stanie fizjologicznym działają pozytywnie na organizm: regulują ekspresję genów, niszczą drobnoustroje chorobotwórcze, uczestniczą w procesie fosforylacji białek. W komórkach istnieje antyoksydacyjny mechanizm obronny, który równoważy system redoks; zbyt

duża produkcja reaktywnych form tlenu i azotu skutkuje odpowiednio stresem oksydacyjnym i nitrozowym co może prowadzić do rozwoju licznych schorzeń, w tym nowotworów [5, 7, 8].

Reaktywne formy tlenu mogą być też czynnikami uszkadzającymi i powstawać jako produkt uboczny metabolizmu tlenowego we wszystkich strukturach komórki w odpowiedzi np. na działanie leków m.in. antracykliny, związków chemicznych np. benzo/a/pirenu, lub czynników fizycznych promieniowania ultrafioletowego, czy jonizującego przyczyniając się do zmian w strukturze chemicznej wielu związków np. hydroksylacji reszt aminokwasowych, fragmentacji łańcucha polipeptydowego, utleniania reszt metioniny, peroksydacji nasyconych kwasów tłuszczowych oraz tworzenia produktów utleniania cholesterolu. Mają również wpływ na starzenie się organizmu, obronę immunologiczną i sygnalizację komórkową. Kontrolują podziały komórkowe, aktywują transkrypcję, proliferację, apoptozę, czynniki transkrypcyjne NF- $\kappa$ B czy AP-1, regulują procesy fosforylacji białek i poziom wapnia w komórkach [4, 9, 10].

## **2.2 Antyoksydanty**

Odżywianie jest jedną z najważniejszych przyczyn stresu oksydacyjnego. Post powoduje wzrost liczby leukocytów, eozynofilii oraz metamielocytów przy jednoczesnym spadku bazofilii i monocytów. Następuje zwiększona produkcja kortyzolu, dochodzi do zapalenia i zwiększonej podatności komórki na uszkodzenia [11]. Zakłócenie homeostazy prowadzi do nadmiernego powstawania wolnych rodników, a te z kolei powodują uszkodzenia oksydacyjne błon komórkowych oraz materiału genetycznego.

Organizm zawiera mechanizmy, dzięki którym możliwe jest zwalczanie reaktywnych form tlenu. Role tę pełnią antyoksydanty, przerywające reakcje rodnikowe. W takiej reakcji rodnikowi jest przekazywany atom wodoru lub elektron zanim wolny rodnik pobierze go od innej ważnej fizjologicznie cząsteczki np. DNA. Powstają wówczas związki o wysokiej stabilności – fenole, galusany, hydrochinony, trihydroksybutylofenony i tokoferole. Istnieje druga grupa związków o charakterze antyoksydacyjnym, a należą do nich kwas askorbinowy, palmitynian askorbylu, aminokwasy, flawonoidy, witamina A oraz karotenoidy [12,4]. Niedobór przeciwutleniaczy może prowadzić do przewlekłych stanów zapalnych, a także do

szybszego starzenia się organizmu [13]. Antyoksydanty znajdziemy w owocach cytrusowych, truskawkach, jagodach, malinach, szpinaku, czerwonej fasoli czy śliwkach [14,15]. Ponadto metale takie jak cynk, miedź, mangan, magnez i selen również pełnią istotną funkcję w układzie antyoksydacyjnym [3].

Istnieją dwie grupy przeciwutleniaczy – enzymatyczne oraz nieenzymatyczne. Te pierwsze dzielą się na pierwotne i wtórne. Obronę pierwotną zapewnia peroksydaza glutationowa, która tworzy selenole redukując tym samym dwa elektrony oraz usuwając substraty potrzebne do zajścia reakcji Fentona; W tej grupie znajduje się też katalaza, pod której wpływem nadtlenek wodoru jest zamieniany na wodę i tlen, który z kolei jest uważany obecnie za najlepszy przeciwutleniacz. Dysmutaza ponadtlenkowa zamienia aniony ponadtlenkowe w nadtlenek wodoru, który będzie następnie substratem do reakcji z katalazą. Do obrony wtórnej należą reduktaza glutationowa, która redukuje glutation i dehydrogenaza glukozy-6-fosforanowa, która odtwarza redukujący NADPH. Dodatkowo wyróżniamy: witaminy (A, E, C), kofaktory enzymatyczne (Q10), związki mineralne (cynk i selen), peptydy (glutation), kwasy fenolowe, oraz związki azotu (kwas moczowy), których rola w opisywanych procesach jest znacząca.

Obecnie do żywności są dodawane przeciwutleniacze syntetyczne mające na celu zwiększenie trwałości i świeżości produktu poprzez uniknięcie utleniania podwójnych wiązań w nienasyconych kwasach tłuszczowych. Butylowany hydroksyanizol (BHA) i butylowany hydroksytoluen (BHT) są to dwa związki najczęściej używane do zapobiegania oksydacji żywności. Jednak ustalono limit ich maksymalnego dziennego spożycia [14]. Europejski Urząd ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) dla BHA ustalił limit dziennego spożycia na 1 mg/kg masy ciała, a dla BHT 5 mg/kg masy ciała na dzień [16,17]. Syntetyczne przeciwutleniacze mogą mieć wpływ na progresję nowotworów, dlatego stale poszukiwane są nowe naturalne związki o charakterze antyoksydacyjnym [14].

Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) szacuje, że 80% mieszkańców świata wybrało tradycyjną medycynę opieki zdrowotnej, a większość wybierała naturalne ekstrakty np. z ziół. Ekstrakty z roślin wykazały lecznicze właściwości i mają znaczenie w leczeniu schorzeń ostrych i przewlekłych [3].

## **Rozdział III. PATOGENEZA I PRZYCZYNY ROZWOJU NOWOTWORÓW**

### **3.1 Definicja**

Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) rak to ogólne określenie dużej grupy chorób, które mogą dotyczyć dowolnej części ciała. Charakterystyczną cechą raka jest szybkie tworzenie nieprawidłowych komórek mogących rozprzestrzeniać się do sąsiednich narządów, co jest określane mianem przerzutów, a te są główną przyczyną zgonów [18].

### **3.2 Patogeneza**

Komórki zmienione nowotworowo ulegają nieustannej proliferacji, są zdolne do samodzielnego wzrostu oraz nie są podatne na czynniki apoptyczne i antyproliferacyjne [19]. Jest to proces transformacji nowotworowej, w której również aktywowane są protoonkogeny do onkogenów i/lub są inaktywowane geny supresorowe oraz mutatorowe pod wpływem różnych czynników.

Reaktywne formy tlenu mają znaczenie we wszystkich stadiach rozwoju nowotworu [10]. Komórki rakowe mogą stale wytwarzać wolne rodniki, aby podtrzymywać proliferację. ROS powodują uszkodzenia DNA, a te z kolei wpływają na nasilenie procesu karcynogenezy i starzenia się komórek. Mechanizm apoptozy rozpoczyna się od sygnałów wewnątrz i zewnątrzkomórkowych. Ilość wolnych rodników wzrasta, zachodzą nieodwracalne modyfikacje oksydacyjne lipidów, białek lub DNA, a homeostaza redoks zostaje zakłócona [20]. Duża ilość reaktywnych form tlenu może stworzyć nieodpowiednie środowisko dla działania leków i zmniejszyć ich skuteczność działania w terapii nowotworowej [10].

### **3.3 Przyczyny rozwoju nowotworów**

Uważa się, że nowotwory są zależne od wieku, jednak coraz częściej zapadają na nie młodzi ludzie. 5-10% nowotworów jest związana z predyspozycjami genetycznymi, zaś 90-95% nowotworów jest związanych z czynnikami środowiskowymi, w tym



niewłaściwą dietą oraz stylem życia [21]. Przyczyny rozwoju nowotworów są przedstawione w tabeli 1.

a) Czynniki biologiczne

35% przypadków raka na całym świecie można przypisać złemu odżywianiu i braku aktywności fizycznej. Zła dieta bogata w nasycone kwasy tłuszczowe, niedostateczną ilość błonnika, wapnia i witamin, wysokie spożycie sodu i nadmiar spożywanej energii prowadzą do nadwagi i otyłości. Wzrost masy ciała, a także obwodu talii były związane z rozwojem m.in. raka okrężnicy, przełyku wątroby, pęcherzyka żółciowego, żołądka (wpustu). Metaanaliza wykazała, że BMI powyżej 25kg/m<sup>2</sup> zwiększa prawdopodobieństwo zachorowania na raka o około 13%. Częste spożywanie gorących napojów ma wpływ na rozwój raka płaskonabłonkowego przełyku [22, 23, 24]. Spożycie soli i kancerogenów takich jak N-metylo-N-nitro-N-nitrozoguanidyna prowadzi do stanu zapalnego żołądka. Spożycie czerwonego mięsa, produktów konserwowych bogatych w N-nitrozaminy, jest szkodliwe, ponieważ mają one małą ilość kwasów nienasyconych bogatych w związki przeciwzapalne, a dużo nasyconych które sprzyjają nowotworom. Badania pokazały, że spożycie warzyw i owoców wiąże się ze zmniejszeniem ryzyka raka żołądka o 37% [23].

Otyłość zwiększa ciśnienie w jamie brzusznej i refluks żołądkowo-przełykowy. Adipokiny wydzielane przez adipocyty i komórki zapalne powodują zwiększenie objętości lipidów, a to powoduje, że w przypadku nowotworów jest zwiększona możliwość progresji oraz rozrostu guza. Same adipocyty zaś są głównym źródłem energii dla raka [24]. Podczas wieloletnich obserwacji zauważono, że podwyższony poziom glukozy jest czynnikiem rozwoju m.in. raka trzustki, wątroby, a ryzyko zgonu wzrasta u osób mających glikemię na czczo powyżej 140 mg/dl. Cukrzyca typu 2 jest czynnikiem rozwoju raka jelita grubego, co jest związane z proliferacją komórek okrężnicy wywołanej hiperinsulinemą i wzrostem stężenia wolnego IGF-1. Leczenie insuliną u osób chorych na cukrzycę typu 2 jest związane z zachorowaniem na gruczolaka jelita grubego [25].

Związki rakotwórcze w żywności są wytwarzane pod wpływem przechowywania i przetwarzania żywności. Mikotoksyny są wytwarzane przez pleśnie z rodzaju *Aspergillus*, *Penicillium* oraz *Fusarium*. Ochrotoksyny, aflatoksyny i fumonizyny mogą brać udział w nowotworach piersi, przełyku, wątroby oraz prostaty. Powstają one podczas przechowywania kukurydzy i orzeszków ziemnych. W mięsie marynowanym i

wędzonych rybach powstają związki takie jak nitrozaminy, mają one silny związek z rakiem żołądka. W produktach zawierających skrobię poddanych obróbce termicznej np. chipsy, pieczywo występuje akrylamid, który wpływa na rozwój nowotworów przewodu pokarmowego. Przetrzywanie żywności powoduje uwalnianie z niej bakterii i toksyn co powoduje przewlekły stan zapalny przełyku [22, 24].

Choroba refluksowa przełyku (GERD) jest związana z 5-7 krotnym wyższym ryzykiem gruczolaka przełyku. GERD jest powiązany również z kardiomiopatią serca. *Helicobacter Pylori* jest przyczyną od 65-80% wszystkich raków żołądka. Szacuje się, że wpływ *H.pylori* na raka żołądka jest dwupostaciowy. Poprzez wywołanie stanu zapalnego albo bezpośredniego wpływu bakterii na funkcję komórek nabłonka [26]. Infekcja *H.pylori* może powodować stan zapalny i stymulować reakcję immunologiczną, wywoływać achlorhydrię, atrofię nabłonka i dysplazję. Leczenie *H.Pylori* może zmniejszyć częstość występowania raka żołądka o 30-40% [27, 28].

#### b) Czynniki chemiczne

Ponad 70 składników dymu tytoniowego jest uważane za rakotwórcze, a 16 z nich dla ludzi. Palenie tytoniu jest związane z 16 rodzajami raka m.in. jamy ustnej, przełyku, gardła, krtani, trzustki, żołądka, wątroby, jelita grubego [22]. Palenie zwiększa możliwość zachorowania na gruczolaka przełyku. Gdy palacz spożywa tytoń istnieje ryzyko przedostania się rakotwórczych substancji m.in. nitrozamin poprzez drażnienie przez dym błony śluzowej przełyku. Liczba wypalanych papierosów jest wprost proporcjonalna z ryzykiem nowotworu przełyku [24]. Bierne palenie zaś jest czterokrotnie bardziej szkodliwe niż dym wdychany przez palacza. Stres oksydacyjny związany z paleniem powoduje rozwój stanu zapalnego. Faza gazowa powstająca podczas palenia dostarcza 1015 wolnych rodników, a smoła dostarcza 1017 rodników na gram. Składniki dymu tytoniowego, które powodują uszkodzenia oksydacyjne to związki fenolowe, chinony oraz metale ciężkie. Chrom, nikiel, żelazo oraz miedź są reaktywne w reakcjach redoks i również powodują wytwarzanie wolnych rodników [30].

Spożywanie alkoholu zwiększa ryzyko raka jamy ustnej, przełyku, gardła, wątroby i piersi. 2 drinki dziennie zwiększają ryzyko raka jelita grubego o 8%. Międzynarodowa Agencja Badań nad Rakiem (IARC) zidentyfikowała alkohol jako czynnik rakotwórczy I klasy w raku wątroby. Dopuszczalna ilość czystego alkoholu na dzień dla kobiet to 10g etanolu, dla mężczyzn zaś ta porcja jest dwukrotnie wyższa. Spożywanie alkoholu drażni śluzówkę żołądka prowadząc do zapalenia, a to zaś jest

prekursorem raka żołądka [22]. W rozwoju alkoholowej choroby wątroby odgrywają rolę wolne rodniki mają one związek z wytwarzaniem cząsteczek sygnałowych np. cytokin czy interleukin. Zwiększa się aktywność mikrosomalnego systemu utleniania etanolu, który jest utleniany do kwasu octowego. Im większa ilość spożytego alkoholu tym więcej reaktywnych form tlenu zostanie wytworzonych [31].

c) Status społeczno-ekonomiczny

Niski status społeczno-ekonomiczny (SSE) ma wpływ na wzrost ryzyka zachorowania na raka żołądka. Wykazano, że osoby z wykształceniem wyższym mają niższą zapadalność na raka żołądka [23]. Wyższy wskaźnik infekcji H.Pylori, mniejszy dostęp do świeżej żywności, spożycie produktów bogatych w skrobię mogą być związane z niskim SSE a zwiększoną zapadalnością na raka żołądka [26].

**Tabela 1. Przyczyny rozwoju nowotworów**

Czynniki	Przykłady
Czynniki biologiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Otyłość i</li> <li>• Zaburzenia metaboliczne (insulinooporność)</li> <li>• Związki rakotwórcze w żywności</li> <li>• GERD</li> <li>• Helicobacter Pylori</li> </ul>
Czynniki chemiczne	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Palenie tytoniu</li> <li>• Alkohol</li> <li>• Inne chemikalia (emisja spalin, zanieczyszczenia środowiska, azbest, talk, krzemionka, kurz, metale ciężkie)</li> </ul>
Status społeczno-ekonomiczny	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Wyższy status powoduje spadek zachorowalności, a niższy status powoduje wzrost zachorowalności na nowotwory.</li> </ul>

Źródło: Opracowanie własne

### 3.4 Epidemiologia i profilaktyka

Nowotwór spowodował śmierć blisko 10 mln ludzi w 2020 r. Wśród nowotworów 1.93 mln przypadków to rak okrężnicy i odbytnicy, 1.09 mln – żołądek. Najczęstszymi przyczynami zgonów z powodu raka w 2020 był rak płuc (1.80 mln), okrężnicy i odbytnicy (916000), wątroby (830 000), żołądka (769 000), piersi (685 000) [18]. Do 2030 około 11% raków okrężnicy i 23% odbytnicy pojawi się u osób poniżej 50 roku życia. Na nowotwory przewodu pokarmowego bardziej są narażone osoby z niskim dostępem do opieki zdrowotnej i z wyższym odsetkiem bezrobocia, tak jest w Delcie Missisipi i Apalachach względem pozostałej części stanów zjednoczonych. Również wskaźniki śmiertelności są w tych regionach wysokie. Liczba przypadków raka odbytnicy wzrosła o 90% od lat 90. XIX wieku do 2016 roku, natomiast w przypadku raka okrężnicy wzrost wyniósł 40% [32].

Nowotwór jelita grubego w Polsce jest drugim nowotworem pod względem umieralności. Roczna zapadalność wynosi 16 000 i wykazuje tendencje rosnące [33]. W 2017 roku na nowotwory złośliwe zachorowało 164 875 osób z czego nowotwór jelita grubego stanowił 12% u mężczyzn i 10 % u kobiet [34]. Każdego roku raka żołądka diagnozuje się u 990 000 osób, z czego 738 000 umiera. Częstość zapadania zależy od szerokości geograficznej (w krajach rozwiniętych zapadalność jest większa o 50%) oraz od płci (mężczyźni chorują częściej) [28].

Według WHO w profilaktyce nowotworu należy unikać używania tytoniu, który w 10% odpowiada za wszystkie zgony z powodu nowotworów jamy ustnej, krtani, przełyku i żołądka. Wraz ze wzrostem spożycia alkoholu rośnie ryzyko zachorowania na raka jamy ustnej, gardła, krtani, przełyku, wątroby, jelita grubego i piersi. W 2018 r. z rakiem z powodu alkoholu było 180 000 przypadków, z czego 92 000 zgonów w Europie. Regularna aktywność fizyczna zmniejsza ryzyko zachorowania na raka i koreluje z utratą masy ciała. Dieta, w której dominuje spożycie konserwowanego mięsa nad owocami i warzywami bogatymi w błonnik sprzyja rozwojowi raka [18].

## Rozdział IV. ZWIĄZKI O CHARAKTERZE ANTYOKSYDACYJNYM

### 4.1 Karotenoidy

Istnieje ponad 600 różnych karotenoidów, są to rozpuszczalne w tłuszczach barwniki roślinne. Można je podzielić na karoteny, ksantofile i likopen. Aż 40 jest obecnych w diecie człowieka, a 20 znajduje się we krwi i tkankach. Karotenoidy można podzielić na te, które mają własność prowitaminy A:  $\beta$ -karoten,  $\alpha$ -karoten i  $\beta$ -kryptoksantyna. Są też takie, które nie mają własności prowitaminy A i są to likopen, luteina, zeaksantyna, astaksantyna, kantakstantyna, fukoksantyna. Karotenoidy są odpowiedzialne za żółty, pomarańczowy, czerwony i zielony kolor owoców liści i kwiatów [34, 35]. Źródła pokarmowe karotenoidów przedstawiono w tabeli 2.

**Tabela 2. Źródła pokarmowe karotenoidów**

Karotenoidy	Tabela 2. Źródła pokarmowe karotenoidów Występowanie
$\beta$ -karoten	Marchew, dynia, papryka czerwona, pomidory, szpinak, sałata, brokuły, słodkie ziemniaki, melon, pomarańcze
$\beta$ -kryptoksantyna	Czerwona słodka papryka, owoce cytrusowe (np. pomarańcze)
Likopen	Pomidory, arbuzy, różowe lub czerwone grejpfruty

Źródło: [35]

a)  $\beta$  – karoten

$\beta$  – karoten występuje w warzywach i owocach. Ma przede wszystkim działanie przeciwutleniające, jest nazywany prowitaminą A. Znajduje się w pomarańczowych i żółtych owocach oraz zielonych warzywach liściastych (tab.3). Ma niską rozpuszczalność w wodzie, wysoką temperaturę topnienia i niską biodostępność po podaniu doustnym. Zmiata wolne rodniki, hamują ekspresję podjednostek oksydazy

NADPH oraz zwiększa ekspresję enzymów antyoksydacyjnych. Badania pokazują, że  $\beta$ -karoten zwalcza raka żołądka poprzez apoptozę, transdukcję sygnału komórkowego oraz stres oksydacyjny powodując obniżenie poziomu Ku70/80, które są podjednostkami regulatorowymi kinaz białkowych wiążących DNA. Obniżenie Ku70/80 powoduje wzrost poziomu ROS i aktywności kaspazy-3 w komórkach gruczolakoraka żołądka. Dodatkowo następuje wzrost białka p53, które ma działanie proapoptyczne i spadek poziomu antyapoptycznego białka BCL-2. Ma zdolność do hamowania sygnałów zapalnych, w których pośredniczą wolne rodniki zmniejszając przy tym ekspresję mediatorów stanu zapalnego [36]. Niska biodostępność  $\beta$ -karotenu wynika z odporności kompleksu karoten-białko a także ścian komórkowych na trawienie i uwalnianie. Obróbka termiczna zwiększa biodostępność [34].

**Tabela 3. Zawartość  $\beta$ -karotenu w wybranych produktach spożywczych, w  $\mu\text{g}$  (100 g)–1 części jadalnych**

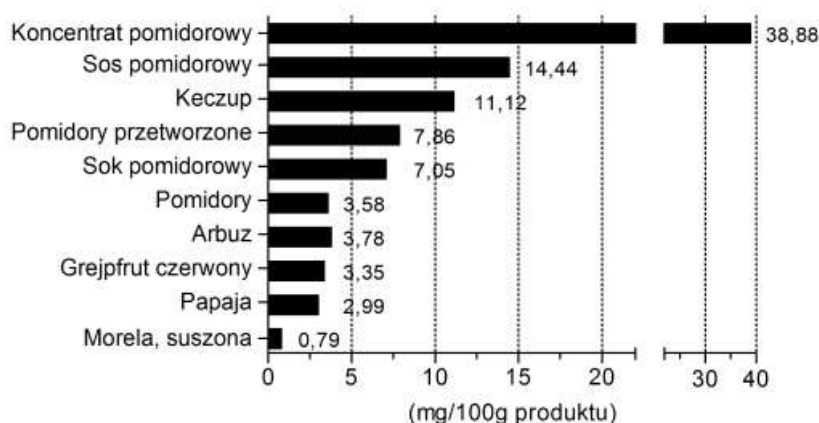
<b>Produkt</b>	<b>Zawartość w <math>\mu\text{g}</math> (100 g)</b>
Marchew	9900
Warzywa o dużej zawartości $\beta$ -karotenu (koperek, dynia, papryka czerwona, szczypiorek, szczaw, szpinak, boćwina, jarmuż, natka pietruszki)	2000 - 5500
Warzywa o średniej zawartości $\beta$ -karotenu (szparagi, pomidor, kapusta pekińska, por, brokuły, sałata, cykoria)	600 - 1500
Owoce o średniej zawartości $\beta$ -karotenu (brzoskwinia, papaja, morela, mango)	600 - 2300
Sery podpuszczkowe	100 - 400
Jaja kurze całe	270
Mleko w proszku pełne	200
Śmietana	50 - 190
Sery twarogowe	3 - 60
Mleko krowie, jogurty, kefir	10 -25

Zródło: [37]

b) Likopen

W czerwonych pomidorach jest od 10-15mg/100g likopenu. Odmiana żółta ma już tylko 0,5mg/100g. Ponadto więcej tego cennego składnika znajdziemy w skórce, niż

w miąższu; nawet od 3-5 razy. Przeważalność likopenu jest większa z produktów przetworzonych z pomidorów np. przeciery (49,3/100g), keczupy (9,9-16,6mg/100g), soki pomidorowe (518-9,74mg/100g), niż z surowego pomidora. Inne produkty również zawierają likopen i są to: arbuz – 3,78 mg, czerwony grejpfrut – 3,35 mg, papaja – 2,99 mg, suszone morele – 0,79 mg/100g (ryc.1). Najlepszą zawartość likopenu będą miały pomidory rosnące w temperaturze 16-26 °C, powyżej 35°C likopen będzie przekształcany w  $\beta$  – karoten [38]. Likopen jest wchłaniany w jelicie cienkim i okrężnicy [35,38]. Ma działanie kardioprotekcyjne, przeciwutleniające, przeciwzapalne, przeciwmutagenne oraz antynowotworowe. Badania wykazały, że forma cis dominuje w produktach pomidorowych. Likopen działa hamująco na proces promocji i progresji karcynogenezy. Mechanizmy, na które wpływa likopen to regulacja systemów detoksykacji, zmiatanie rodników tlenowych, zakłócenie proliferacji komórek czy hamowanie progresji cyklu komórkowego. Spożycie warzyw w tym pomidorów zmniejszyło ryzyka raka jelita grubego o 20% [34,39]. Obserwacje na myszach wykazały, że likopen hamuje reaktywację rodników tlenowych i azotowych chroniąc komórki śródbłonna przed uszkodzeniem, prowadzi do zmniejszenia uszkodzeń oksydacyjnych białek, lipidów, DNA oraz mitochondriów. Wlewy dożylnie likopenu u myszy powodowały zahamowanie wytwarzania i kumulowania ROS [40].



Rycina 1. Zawartość likopenu w wybranych produktach spożywczych

Źródło [38]

## 4.2 Polifenole

Polifenole są związkami pochodzenia roślinnego i terapeutycznie aktywnymi fitochemikaliami. Dezaktywują tlen cząsteczkowy, nadtlenkowe rodniki lipidowe, stabilizują wolne rodniki biorące udział w procesie utleniania poprzez uwodornienie lub kompleksowanie z utleniaczami. Mają efekt cytotoksyczny (generują  $H_2O_2$ ) oraz cytoprotekcyjny, ponieważ wymiatają reaktywne formy tlenu. Wykazują działanie antystresogenne, antyangiogenne, antyproliferacyjne oraz proapoptyczne w komórkach nowotworowych [41, 42].

### a) Kwercytyna

Kwercytyna jest obecna w owocach i warzywach. Ma działanie przeciwrakowe, przeciwzapalne, przeciwutleniające. Ma niską biodostępność. W niskich stężeniach działa jak przeciwutleniacz wykazując działanie chemoprewencyjne, natomiast w wysokich działa jak prooksydant i wykazuje działanie chemioterapeutyczne. Jej działanie antyoksydacyjne zawdzięcza się możliwości oddania elektronu lub atomu wodoru. Hamuje aktywność enzymów biorących udział w tworzeniu reaktywnych form tlenu np. oksydaz oraz enzymów takich jak polimeraza DNA i RNA. Moduluje aktywności enzymów uczestniczących w procesach antyoksydacyjnych np. dysmutazy ponadtlenkowej (SOD). Kwercytyna może wbudowywać się w błony komórkowe obniżając wrażliwość na działanie ROS poprzez zmianę struktur komórkowych. Zmniejsza proliferację prowadząc do apoptozy, a tym samym do zatrzymania cyklu komórkowego. Szczególnie bogata w ten składnik jest cebula, ma 0,03-0,28 mg/100g, z czego najwięcej ma czerwona ok. 1,31 mg/100g. Inne roślinne źródła kwercytyny znajdują się w tabeli 4. Wykazano, że kwercytyna hamowała żywotność komórek nowotworowych raka okrężnicy HCT-15 i RKO. Kwercytyna zatrzymuje cykl komórkowy w fazie G1, dlatego też wykazuje działanie antyproliferacyjne. Zapobiega przerzutom, a także hamuje kluczowe enzymy glikolizy i wychwyt glukozy. Kwercytyna wykazuje działanie przeciwnowotworowe w raku żołądka [43,44]. Badania na myszach wykazują, że kwercytyna zmniejszała proliferację raka jelita grubego i zapobiegała zapaleniu okrężnicy poprzez zmianę liczby limfocytów i zmniejszenie stresu oksydacyjnego [46].



**Tabela 4. Roślinne źródła kwercytiny**

<b>Produkt</b>	<b>Zawartość mg/100g świeżego produktu</b>
Jabłka	4.01
Szparagi	14.0
Brokuły	13.7
Papryka chilli	32.6
Jarmuż	22.6
Pory	0.9
Sałata	14.7
Cebula	45.0
Szpinak	27.2
Szczypiorek	10.4
Koper	79.0
Liście kopru włoskiego	46.8
Oregano	42.0
Borówka	14.6
Wiśnia	17.4
Żurawina	25.0
Dzikie pory (w całości)	8.36
Czarna herbata	2.50
Czerwone wino	3.16

Zródło: [47]

#### b) Resweratrol

Resweratrol (3,4,5-trihydroksy-trans-stilben) jest polifenolem pochodzenia naturalnego. Ma działanie przeciwutleniające, przeciwzapalne oraz przeciwnowotworowe. W leczeniu raka przewodu pokarmowego działa proapoptycznie. Hamuje wzrost komórek gruczolakoraka żołądka przewodu pokarmowego, poprzez mechanizm, w którym uczestniczy kinaza białkowa C, a także indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego oraz zakłóca działanie endogenne reaktywnych form tlenu, co działa antyproliferacyjnie. Badania na myszach wykazały, że resweratrol zmieszany z pokarmem łagodzi zapalenie okrężnicy zmniejszając ryzyko zachorowania na nowotwór jelita grubego. Wysokie stężenia (powyżej 2,5 µg/ml) zmniejszają aktywność telomerazy, a to ma związek z działaniem antynowotworowym resweratrolu [48]. Jego działanie antyoksydacyjne polega na „zmiataniu” m.in. rodnika hydroksylowego, ze względu na

zawartość w resweratrolu grup fenolowych. Testy bezkomórkowe wykazały, że inkubacja resweratolem skutecznie obniża poziom  $H_2O_2$  w hodowanych tętnicach traktowanych światłem UV [49]. Zaobserwowano, że po podaniu resweratrolu w kardiomiocytach zmniejszył się stres oksydacyjny i wzrosła aktywność enzymów zapobiegających powstawaniu wolnych rodników. Bogatym źródłem tego związku są winogrona (50-100 mg/1g), a szczególnie ich skórka i nasiona. Znajduje się on również w winie (1,9 mg/dm<sup>3</sup>) – największe ilości ma czerwone, następnie różowe i najmniej białe. Obecny jest również w orzeszkach ziemnych (0,02 – 1,8 mg/1g), jagodach takich jak żurawina, borówka amerykańska, maliny i jabłkach. Syntetyzowany jest również przez drzewa np. eukaliptus czy świerk. Jego obecność wykazano też w czekoladzie, kakao i skórce pomidorów. Ma niską biodostępność i rozpuszczalność [50, 51].

### c) Kurkuma

Kurkumina działa przeciwzapalnie, przeciwzakwamowo, hamuje inicjację progresję i tworzenie przerzutów. Kurkumina to naturalny związek o żółtej barwie. Jest szeroko uprawiana w Azji Wschodniej. Wykazano, że hamuje aktywność NF- $\kappa$ B i związaną z NF- $\kappa$ B szlaków indukujących apoptozę komórek. Jest również dobrze tolerowana w dużych dawkach. W przypadku raka wątroby hamuje proliferację komórek [52]. Wywiera również działanie immunomodulujące, co ma związek z działaniem antynowotworowym. Kurkumina hamuje przeciwapoptyczne białka rodziny Bcl-2, podwyższa ekspresję p53 oraz hamuje liczbę reaktywnych form tlenu w raku żołądka. Badania na szczurach udowodniły, że kurkumina hamuje karcynogenezę jelita grubego wywołaną przez DMH (1,2-dimetylohydrazynę). Ponadto związek ten hamuje proliferację raka jelita grubego poprzez blokowanie cyklu komórkowego i przyspieszenie apoptozy [53]. Kurkumina działa przeciwwrzodowo, a także redukuje wzdęcia i odbijania, działa żółciopędnie i żółciotwórczo [54]. Badania wykazały, że kurkumina w małych i średnich dawkach może hamować akumulację reaktywnych form tlenu neutralizując m.in. rodnik hydroksylowy i tlenek azotu, a także wpływa na wzrost glutationu, który ma działanie przeciwutleniające [54, 55].

#### d) Disiarczek diallilu

Disiarczek diallilu (DADS) jest głównym składnikiem czosnku o działaniu przeciwnowotworowym z rzadkimi skutkami ubocznymi. Badania wykazały, że może hamować proliferację i przerzuty w raku żołądka, a także może zmniejszać ekspresję genu Rac1 w raku okrężnicy [56]. Zawiera wodę i rozpuszczalne w olejach związki siarkogeniczne m.in. disiarczek diallilu [57]. Siarkowe związki występujące w nim hamują cykl komórkowy oraz apoptozę. Działając na system detoksykacyjny wspomagają usuwanie szkodliwych substancji z organizmu, które mogą mieć działanie rakowe. Wykazano, że saponiny zawarte w czosnku mają zdolność zmiatania reaktywnych form tlenu i chronią myoblasty C2C12 przed zahamowaniem wzrostu i uszkodzeniem DNA u myszy. Na jego aktywność przeciwutleniającą mają wpływ sposoby przetwarzania. Czosnek surowy ma silniejsze działanie antyoksydacyjne od gotowanego, a zalecana dzienna dawka to 1-2 jego ząbków. Dodatkowo eksperyment komórkowy pokazał, że mechanizm antyoksydacyjny czosnku może być związany z regulacją szlaku Nrf2-ARE – czynnika transkrypcyjnego, który kontroluje ekspresję genów związanych m.in. z nowotworami [58, 59, 60].

#### e) Imbir lekarski

Imbir zawiera ponad 400 różnych związków. Główne składniki to węglowodany (50-70%), lipidy (3-8%), terpeny i związki fenolowe m.in. gingerol, oprócz wymienionych imbir zawiera również aminokwasy, surowy błonnik, popiół, białko, fitosterole, witaminy oraz minerały. Wykorzystywany jest do leczenia dolegliwości żołądkowych takich jak zaparcia, biegunka, niestrawność, odbijania, zapalenia żołądka, nudności oraz wymioty. Wykazano, że ma właściwości przeciwarzapalne i przeciwnowotworowe. Suplementacja imbirem może zmniejszyć proliferację w kryptach jelitowych w szczególności w jelicie grubym, a także może przyczynić się do zwiększenia apoptozy. Spożycie imbiru wiąże się ze zmniejszeniem częstości występowania gruczolaków [61]. W badaniach in vitro oceniono aktywność antyoksydacyjną imbiru za pomocą siły przeciwutleniającej redukującej żelazo (FRAP), 2,2-difenylo-1-pikrylohydrozylu (DPPH) i kwasu 2,20-azynobis-(3-etylobenzotiazolino-6-sulfonowego) (ABTS). Wyniki pokazały, że największą zdolność antyoksydacyjną ma imbir suszony. Imbir ma zdolność do „wymiatania” wolnych rodników, a także chelatowania jonów

metali. Wykazano, że wodny ekstrakt z imbiru hamuje utlenianie lipoprotein o niskiej gęstości (LDL) o 43%. W ludzkich komórkach raka okrężnicy 6-shogaol – bioaktywny związek zawarty w imbirze zwiększył poziom wewnątrzkomórkowego glutationu/dwusiarczku glutationu (GSH/GSSG), regulował ekspresję genu Nrf2 oraz zmniejszył liczbę reaktywnych form tlenu. Udowodniono również, że inne związki takie jak 6-gingerol oraz oleozywica mają działanie antyoksydacyjne [62].

#### f) Katechiny

Katechiny znajdują się w produktach takich jak zielona herbata, kakao, jabłka, zioła, jagody oraz winogrona. Są przeciwutleniaczami zawartymi w zielonej herbacie. Wymiatają wolne rodniki, działają przeciwzapalnie, a także antynowotworowo. Są to 3-galusan epigallokatechiny (EGCG), epigallokatechyna (EGC), epikatechyna, 3-galusan epikatechiny, galusan gallokatechiny (GCG) i gallokatechiny. EGCG jest najbardziej aktywnym antyoksydantem. Ma zdolność modulowania jednego lub więcej szlaków sygnalizacji komórkowej w sposób przerywający proces nowotworowy. Ponadto wykazał najwyższą cytotoksyczność w komórkach nowotworowych. Badania na myszach wykazały, że hamowanie guza płuc u myszy A/J przez EGCG zmniejszało proliferację komórek, angiogenezę a także indukowało apoptozę. Ponadto hamują nowotwory m.in. okrężnicy, trzustki, jelit oraz żołądka. Katechiny są metabolizowane w okrężnicy [63,64]. Zaobserwowano, że EGCG zmniejsza objętość oraz tempo powstawania guza [65, 66].

Ilość katechin zawartych w zielonej herbacie zależy od rodzaju, uprawy oraz obróbki liści. Liczba grup hydroksylowych ma wpływ na zdolność przeciwutleniającą zielonej herbaty, a także zdolność do chelatowania jonów metali np. miedzi czy żelaza. Należy jednak dbać o dobre warunki otrzymywania czy przechowywania zielonej herbaty, a także o niespożywanie jej w dużych ilościach oraz w obecności enzymów utleniających m.in. tyrozynazy i peroksydazy, ponieważ nabierze wartości prooksydacyjnej [67].

## **Rozdział V. DIETA ŚRÓDZIEMNOMORSKA W PREWENCJI CHORÓB NOWOTWOROWYCH PRZEWODU POKARMOWEGO**

### **5.1 Charakterystyka diety**

Dieta śródziemnomorska (ang. Mediterranean Diet – MD) została zaobserwowana w Grecji i Włoszech na początku lat 60. XX wieku i zdefiniowana jako uboga w tłuszcze nasycone i bogata w oleje roślinne [68]. Obecnie ewaluowała i charakteryzuje się wysokim spożyciem warzyw i owoców, pełnoziarnistych zbóż, orzechów i roślin strączkowych, czosnku oraz ziół takich jak: bazylia, oregano, szalwia, tymianek. Poza tym jest źródłem ryb, tłuszczów nienasyconych, szczególnie oliwy z oliwek, która jest spożywana codziennie razem z daniami głównymi (extra-virgin, czyli uzyskiwanej z tłoczenia mechanicznego i o kwasowości poniżej 0,8% (Przepisy CEE). n. 2568/91) [69]. MD cechuje się średnim spożyciem nabiału np. sery, jogurty, Umiarkowanym spożyciem wina i niskim spożyciem nasyconych kwasów tłuszczowych, czerwonego mięsa, jaj i słodczy. Produkty charakterystyczne dla diety śródziemnomorskiej wymieniono w tabeli 5.

Dieta charakteryzuje się niskim (2:1) stosunkiem kwasów omega 6 do omega 3 [70]. Kwasy omega 3 znajdują się głównie w olejach roślinnych takich jak oliwa z oliwek, czy olej rzepakowy i obejmują kwas alfa-linolenowy (ALA; 18:3 ω-3) i ich pochodne: kwas stearydynowy (SDA; 18:4 -3), kwas eikozapentaenowy (EPA; 20:5 -3), kwas dokozapentaenowy (DPA; 22:5 ω-3) oraz kwas dokozaheksaenowy (DHA; 22:6 ω-3). Kwasy omega 6 znajdują się w wybranych olejach roślinnych, orzechach, nasionach i pochodnych soi, takich jak tofu oraz w jajkach i drobiu. Obejmują kwas linolowy (LA; 18:2 6) i kwas arachidonowy (ARA; 20:4 -6) [71].

Świeże owoce są formą deseru, a sery są spożywane z sałatkami. Dieta śródziemnomorska jest specyficzna dla każdego kraju i ma różne cechy w zależności od szerokości geograficznej. Do identyfikacji diety niezbędne było znalezienie wspólnych cech dla każdego kraju. W modelu diety śródziemnomorskiej warto zwrócić uwagę na takie aspekty jak umiarkowana aktywność fizyczna, odpowiednia ilość wypoczynku, sezonowość oraz lokalne produkty. Dieta ta jest połączeniem zdrowych produktów z różnorodnymi bogatymi w witaminy i związki mineralne. Kształtuje nowe poglądy żywieniowe, łączy rozmaite praktyki kulinarne, charakteryzuje się różnorodnością smaków i zapachów. Posiłki są przede wszystkim celebrowane, spożywane w gronie

ludzi, łączone z komunikatywnością co ma wpływ również na zdrowie psychiczne. Dieta śródziemnomorska również wpływa na środowisko, zmniejsza straty związane z użyciem wody, transportem surowców, zużyciem energii, a także ilością odpadów [69].

**Tabela 5. Częstość spożycia produktów charakterystycznych dla diety śródziemnomorskiej**

<b>Produkty</b>	<b>Porcje</b>
Oliwa z oliwek	do każdego posiłku
Warzywa	≥ 2 porcji na każdy posiłek
Owoce	1-2 porcji na każdy posiłek
Chleb i produkty zbożowe	1-2 porcji na każdy posiłek
Rośliny strączkowe	≥ 2 porcje na tydzień
Orzechy	1-2 porcje na dzień
Ryby/Owoce morza	≥ 2 porcje na tydzień
Jaja	2-4 porcje na tydzień
Drób	2 porcje na tydzień
Nabiał	2 porcje na dzień
Czerwone mięso	< 2 porcje na tydzień
Słodycze	<2 porcje na tydzień
Czerwone wino	z umiarem i poszanowaniem do tradycji

Źródło: opracowanie własne na podstawie [68]

## **5.2 Wpływ diety śródziemnomorskiej na zdolność przeciwnowotworową**

Dieta śródziemnomorska uważana jest za prozdrowotną, ponieważ dostarcza błonnika pokarmowego, karotenoidów, likopenu, resweratrolu, flawonoidów i polifenoli - kluczowych antyoksydantów, które indukują apoptozę, wymiatają wolne rodniki i mają działanie antyproliferacyjne. Wykazano, że model diety śródziemnomorskiej zmniejsza ryzyko raka jelita aż o 33%, dodatkowo zaobserwowano, że dieta ta zmniejsza poziom markerów zapalnych m.in. białka C-reaktywnego (CRP), leukocytów, granulocytów we

krwi, które mają wpływ na tworzenie przerzutów. Dieta dostarcza wiele cennych składników (tab. 6), które mają wpływ na zmniejszenie liczby wolnych rodników, a także stresu oksydacyjnego co oddziałuje na zmniejszenie chorób nowotworowych. Wykazano, że spożycie owoców granatu, ma zastosowanie w profilaktyce chorób nowotworowych, a sam granat zawiera trzy razy większą zdolność przeciwutleniającą niż zielona herbata, czy czerwone wino [70, 72].

Przestrzeganie MD ma wpływ na zmniejszenie raka żołądka o 20%. Badania wykazały, że konsumpcja całego ziarna (otręby, kielki, bielmo)  $\geq 4$  razy w tygodniu zmniejsza ryzyko nowotworów o 40% w porównaniu z grupą kontrolną, a spożycie warzyw i owoców niskoskrobiowych zmniejsza ryzyko raka jamy ustnej, gardła, przełyku i żołądka, natomiast większe spożycie rafinowanych zbóż np. ryżu czy makaronu zwiększa ryzyko raka górnego odcinka przewodu pokarmowego, a także żołądka czy jelita grubego. Spożycie produktów z orzeszków ziemnych  $\geq 2$  na tydzień było związane z 58% redukcją ryzyka raka jelita grubego u kobiet na Tajwanie ze względu na zawartość w orzeszkach ziemnych cennych związków przeciwutleniających takich jak kwas elagowy, resweratrol, czy kwas fitowy [73].

Oliwa z oliwek zawiera związki fenolowe otrzymane z frakcji rozpuszczalnej w wodzie i obejmuje hydroksytyryzol oraz oleuropeinę, które są przeciwutleniaczami. Badania wykazały, że oliwa z oliwek powoduje spadek markerów stresu oksydacyjnego wraz ze wzrostem zawartość fenoli o 1,21 do 3,21 U/L. Poprawia funkcje śródbłonna, a także zmniejsza ogólnoustrojowe stany zapalne (aktywacja szlaku NF-kB w monocytach) [74].

Spożycie jedno i wielonienasyconych kwasów tłuszczowych również wiąże się ze zmniejszeniem stanu zapalnego, a spożycie węglowodanów złożonych, strączków, warzyw i owoców ma związek z produkcją krótkołańcuchowych kwasów tłuszczowych (ang. short-chain fatty acids - SCFA), które mają wpływ na zapobieganie i leczenie raka. Są wytwarzane przez drobnoustroje w jelicie w procesie beztlenowej fermentacji polisacharydów. Udowodniono, że SCFA mają zdolność do hamowania komórek nowotworowych. Najlepiej przebadany jest maślan, który jest źródłem energii dla kolonocytów. W zapaleniu lub raku okrężnicy dochodzi do uszkodzenia jego metabolizmu prowadząc do jego akumulacji wewnątrzjądrowej. Maślan hamuje proliferację i prowadzi do apoptozy komórek nowotworowych [72].

**Tabela 6. Spożycie wybranych składników pokarmowych oraz ich źródła pokarmowe w diecie mieszkańców Grecji**

<b>Składnik pokarmowy</b>	<b>Ilość dostarczona wraz z dietą</b>	<b>Główne źródła w diecie</b>
Flawonoidy (ogółem)	92 mg/dzień	Warzywa, owoce
Flawony	7 mg/dzień	Czerwona papryka, pietruszka, pomarańcze, melon,
Flawanony	27 mg/dzień	Owoce cytrusowe (np. pomarańcze, grejpfruty)
Flawonole	28 mg/dzień	Pomidory, cebula, zielona warzywa liściaste
Flawanole	16 mg/dzień	Winogrona, brzoskwinie, jabłka, herbata, wino
Izoflawony	1 mg/dzień	Nasiona roślin strączkowych (np. groch, fasola, bób)
Antocyjany	10 mg/dzień	Wiśnie, maliny, truskawki, winogrona, brzoskwinie, jabłka
$\beta$ -karoten	4660 $\mu$ g/dzień	Marchew, pomidory, melon
Witamina C	214 mg/dzień	Czerwona papryka, pomidory, pomarańcze
Witamina E	28 mg/dzień	Oliwa z oliwek, oliwki, pomidory

Źródło: opracowane na podstawie [69]



## Rozdział VI. WNIOSKI

1. Antyoksydanty pełnią istotną rolę w prewencji nowotworów. Zmiatając wolne rodniki przyczyniają się do zmniejszenia uszkodzeń oksydacyjnych błon komórkowych, a także materiału genetycznego. W prewencji stosuje się karotenoidy:  $\beta$  – karoten i likopen oraz polifenole takie jak: kwercytyna, resweratrol, kurkuma, disiarczek diallilu, imbir lekarski oraz katechiny.
2. Dietą bogatą w antyoksydacyjne składniki jest dieta śródziemnomorska, która działając przeciwzapalnie przyczynia się do zmniejszenia ryzyka rozwoju nowotworów.

## Rozdział VII. WYKAZ PIŚMIENICTWA

- [1] S. Di Meo i P. Venditti, „Evolution of the Knowledge of Free Radicals and Other Oxidants”, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, t. 2020, s. 9829176, kwi. 2020, doi: 10.1155/2020/9829176.
- [2] K. Neha, M. R. Haider, A. Pathak, i M. S. Yar, „Medicinal prospects of antioxidants: A review”, *Eur. J. Med. Chem.*, t. 178, s. 687–704, wrz. 2019, doi: 10.1016/j.ejmech.2019.06.010.
- [3] P. Arulselvan *i in.*, „Role of Antioxidants and Natural Products in Inflammation”, *Oxid. Med. Cell. Longev.*, t. 2016, s. 5276130, 2016, doi: 10.1155/2016/5276130.
- [4] M. Bialek i M. Czauderna, *Budowa chemiczna oraz funkcje fizjologiczne wybranych antyoksydantów*. 2016.
- [5] N. Gupta, K. Verma, S. Nalla, A. Kulshreshtha, R. Lall, i S. Prasad, „Free Radicals as a Double-Edged Sword: The Cancer Preventive and Therapeutic Roles of Curcumin”, *Molecules*, t. 25, nr 22, s. 5390, lis. 2020, doi: 10.3390/molecules25225390.
- [6] C.-Y. Chen, C.-L. Kao, i C.-M. Liu, „The Cancer Prevention, Anti-Inflammatory and Anti-Oxidation of Bioactive Phytochemicals Targeting the TLR4 Signaling Pathway”, *Int. J. Mol. Sci.*, t. 19, nr 9, s. 2729, wrz. 2018, doi: 10.3390/ijms19092729.
- [7] M. Skiba, A. Pedrycz, i B. Cichacz, „Reaktywne rodniki tlenowe - skuteczność antyoksydantów w terapii”, *Pol. Hyperb. Res.*, nr 1(54), s. 41–48, 2016.
- [8] T.-K. Lin, L. Zhong, i J. L. Santiago, „Anti-Inflammatory and Skin Barrier Repair Effects of Topical Application of Some Plant Oils”, *Int. J. Mol. Sci.*, t. 19, nr 1, s. 70, grudz. 2017, doi: 10.3390/ijms19010070.
- [9] I. Liguori *i in.*, „Oxidative stress, aging, and diseases”, *Clin. Interv. Aging*, t. 13, s. 757–772, kwi. 2018, doi: 10.2147/CIA.S158513.
- [10] Dorota Ścibior-Bentkowska, Hanna Czczot, „Komórki nowotworowe a stres oksydacyjny”, *Postepy Hig Med Dosw Online 2009 63 58-72 E-ISSN 1732-2693*.
- [11] A. Rahal *i in.*, „Oxidative Stress, Prooxidants, and Antioxidants: The Interplay”, *BioMed Res. Int.*, t. 2014, s. 1–19, 2014, doi: 10.1155/2014/761264.
- [12] J. Igielska-Kalwat, J. Gościańska, i I. Nowak, „Karotenoidy jako naturalne antyoksydanty”, *Postepy Hig Med Dosw*, s. 11.

- [13] P. Rajendran *i in.*, „Antioxidants and human diseases”, *Clin. Chim. Acta*, t. 436, s. 332–347, wrz. 2014, doi: 10.1016/j.cca.2014.06.004.
- [14] Y. Shebis, D. Iluz, Y. Kinel-Tahan, Z. Dubinsky, i Y. Yehoshua, „Natural Antioxidants: Function and Sources”, *Food Nutr. Sci.*, t. 04, nr 06, s. 643–649, 2013, doi: 10.4236/fns.2013.46083.
- [15] A. Piotrowska, M. Góralczyk, i M. Żebrowska-Krasuska, „Owoce jagodowe i ich przetwory jako źródła przeciwutleniaczy”, *Postępy Tech. Przetwórstwa Spoż.*, nr 2, s. 98–103, 2013.
- [16] EFSA Panel on Additives and Products or Substances used in Animal Feed (FEEDAP) *i in.*, „Safety and efficacy of butylated hydroxyanisole (BHA) as a feed additive for all animal species”, *EFSA J.*, t. 16, nr 3, s. e05215, 2018, doi: 10.2903/j.efsa.2018.5215.
- [17] EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), „Scientific Opinion on the re-evaluation of butylated hydroxytoluene BHT (E 321) as a food additive”, *EFSA J.*, t. 10, nr 3, s. 2588, 2012, doi: 10.2903/j.efsa.2012.2588.
- [18] WHO, „Cancer”, *World Health Organization*, 3 luty 2022. [who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer](http://who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer)
- [19] dr n. med. janusz Meder, *Podstawy Onkologii Klinicznej*. Warszawa: Centrum Medyczne Kształcenia Podyplomowego, 2011.
- [20] L. He, T. He, S. Farrar, L. Ji, T. Liu, i X. Ma, „Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species”, *Cell. Physiol. Biochem.*, t. 44, nr 2, s. 532–553, 2017, doi: 10.1159/000485089.
- [21] L. Schwingshackl, C. Schwedhelm, C. Galbete, i G. Hoffmann, „Adherence to Mediterranean Diet and Risk of Cancer: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis”, *Nutrients*, t. 9, nr 10, s. 1063, wrz. 2017, doi: 10.3390/nu9101063.
- [22] Anna Maria Lewandowska, Marcin Rudzki, Sławomir Rudzki, Tomasz Lewandowski, Barbara Laskowska, „Environmental risk factors for cancer – review paper”. 2019.
- [23] P. Rawla i A. Barsouk, „Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention”, *Przegląd Gastroenterol.*, t. 14, nr 1, s. 26–38, 2019, doi: 10.5114/pg.2018.80001.
- [24] Y. Zhang, „Epidemiology of esophageal cancer”, *World J. Gastroenterol. WJG*, t. 19, nr 34, s. 5598–5606, wrz. 2013, doi: 10.3748/wjg.v19.i34.5598.

- [25] M. Uzunlulu, O. Telci Caklili, i A. Oguz, „Association between Metabolic Syndrome and Cancer”, *Ann. Nutr. Metab.*, t. 68, nr 3, s. 173–179, 2016, doi: 10.1159/000443743.
- [26] P. Karimi, F. Islami, S. Anandasabapathy, N. D. Freedman, i F. Kamangar, „Gastric Cancer: Descriptive Epidemiology, Risk Factors, Screening, and Prevention”, *Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. Publ. Am. Assoc. Cancer Res. Cosponsored Am. Soc. Prev. Oncol.*, t. 23, nr 5, s. 700–713, maj 2014, doi: 10.1158/1055-9965.EPI-13-1057.
- [27] C. Meng, C. Bai, T. D. Brown, L. E. Hood, i Q. Tian, „Human Gut Microbiota and Gastrointestinal Cancer”, *Genomics Proteomics Bioinformatics*, t. 16, nr 1, s. 33–49, luty 2018, doi: 10.1016/j.gpb.2017.06.002.
- [28] J. Machlowska, J. Baj, M. Sitarz, R. Maciejewski, i R. Sitarz, „Gastric Cancer: Epidemiology, Risk Factors, Classification, Genomic Characteristics and Treatment Strategies”, *Int. J. Mol. Sci.*, t. 21, nr 11, s. 4012, cze. 2020, doi: 10.3390/ijms21114012.
- [29] A. W. Caliri, S. Tommasi, i A. Besaratinia, „Relationships among smoking, oxidative stress, inflammation, macromolecular damage, and cancer”, *Mutat. Res.*, t. 787, s. 108365, 2021, doi: 10.1016/j.mrrev.2021.108365.
- [30] G. Świdorska-Kołaczk, K. Kumański, i B. Parka, „Alkohol a stres oksydacyjny”, *Kosmos*, t. 61, nr 1, Art. nr 1, 2012.
- [31] E. M. Stoffel i C. C. Murphy, „Epidemiology and Mechanisms of the Increasing Incidence of Colon and Rectal Cancers in Young Adults”, *Gastroenterology*, t. 158, nr 2, s. 341–353, sty. 2020, doi: 10.1053/j.gastro.2019.07.055.
- [32] A. Kubiak, W. Kycler, i M. Trojanowski, „Epidemiologia i profilaktyka raka jelita grubego w Polsce”, s. 7, 2014.
- [33] Krajowy Rejestr Nowotworów, „Krajowy Rejestr Nowotworów”. <http://onkologia.org.pl/>
- [34] A. Milani, M. Basirnejad, S. Shahbazi, i A. Bolhassani, „Carotenoids: biochemistry, pharmacology and treatment”, *Br. J. Pharmacol.*, t. 174, nr 11, s. 1290–1324, cze. 2017, doi: 10.1111/bph.13625.
- [35] J. Zalega i D. Szostak-Węgierek, „Żywnienie w profilaktyce nowotworów. Część I. Polifenole roślinne, karotenoidy, błonnik pokarmowy”, s. 9, 2013.

- [36] Q.-H. Chen, B.-K. Wu, D. Pan, L.-X. Sang, i B. Chang, „Beta-carotene and its protective effect on gastric cancer”, *World J. Clin. Cases*, t. 9, nr 23, s. 6591–6607, sie. 2021, doi: 10.12998/wjcc.v9.i23.6591.
- [37] A. Gronowska-Senger, *Analiza zynosci: zbiór cwiczen*. Warszawa: Wydaw. SGGW, 2010.
- [38] Dariusz Wawrzyniak, Olga Wawrzyniak, Piotr Chomczyński, Stefan Oziewicz, Jan Barciszewski, „Likopen w profilaktyce zdrowotnej”.
- [39] A. Farinetti, V. Zurlo, A. Manenti, F. Coppi, i A. V. Mattioli, „Mediterranean diet and colorectal cancer: A systematic review”, *Nutrition*, t. 43–44, s. 83–88, lis. 2017, doi: 10.1016/j.nut.2017.06.008.
- [40] M. Mirahmadi, S. Azimi-Hashemi, E. Saburi, H. Kamali, M. Pishbin, i F. Hadizadeh, „Potential inhibitory effect of lycopene on prostate cancer”, *Biomed. Pharmacother.*, t. 129, s. 110459, wrz. 2020, doi: 10.1016/j.biopha.2020.110459.
- [41] D. Kashyap i in., „Fisetin and Quercetin: Promising Flavonoids with Chemopreventive Potential”, *Biomolecules*, t. 9, nr 5, s. 174, maj 2019, doi: 10.3390/biom9050174.
- [42] S. K. Saha i in., „Correlation between Oxidative Stress, Nutrition, and Cancer Initiation”, *Int. J. Mol. Sci.*, t. 18, nr 7, s. 1544, lip. 2017, doi: 10.3390/ijms18071544.
- [43] M. Reyes-Farias i C. Carrasco-Pozo, „The Anti-Cancer Effect of Quercetin: Molecular Implications in Cancer Metabolism”, *Int. J. Mol. Sci.*, t. 20, nr 13, s. 3177, cze. 2019, doi: 10.3390/ijms20133177.
- [44] H. H. Lee, S. Lee, Y. S. Shin, M. Cho, H. Kang, i H. Cho, „Anti-Cancer Effect of Quercetin in Xenograft Models with EBV-Associated Human Gastric Carcinoma”, *Molecules*, t. 21, nr 10, s. 1286, wrz. 2016, doi: 10.3390/molecules21101286.
- [45] R. Lin, M. Piao, Y. Song, i C. Liu, „Quercetin Suppresses AOM/DSS-Induced Colon Carcinogenesis through Its Anti-Inflammation Effects in Mice”, *J. Immunol. Res.*, t. 2020, s. 9242601, maj 2020, doi: 10.1155/2020/9242601.
- [46] W. M. Dabeek i M. V. Marra, „Dietary Quercetin and Kaempferol: Bioavailability and Potential Cardiovascular-Related Bioactivity in Humans”, *Nutrients*, t. 11, nr 10, s. 2288, wrz. 2019, doi: 10.3390/nu11102288.
- [47] L.-Y. Wang, S. Zhao, G.-J. Lv, X.-J. Ma, i J.-B. Zhang, „Mechanisms of resveratrol in the prevention and treatment of gastrointestinal cancer”, *World J. Clin. Cases*, t. 8, nr 12, s. 2425–2437, cze. 2020, doi: 10.12998/wjcc.v8.i12.2425.

- [48] N. Xia, A. Daiber, U. Förstermann, i H. Li, „Antioxidant effects of resveratrol in the cardiovascular system”, *Br. J. Pharmacol.*, t. 174, nr 12, s. 1633–1646, cze. 2017, doi: 10.1111/bph.13492.
- [49] S. Galiniak, D. Aebisher, i D. Bartusik-Aebisher, „Health benefits of resveratrol administration”, *Acta Biochim. Pol.*, t. 66, nr 1, Art. nr 1, luty 2019, doi: 10.18388/abp.2018\_2749.
- [50] A. Kope, E. Pi, T. Leszczy, i R. Bie, „PROZDROWOTNE WŁAŚCIWOŚCI RESWERATROLU”, s. 11.
- [51] T. Feng, Y. Wei, R. J. Lee, i L. Zhao, „Liposomal curcumin and its application in cancer”, *Int. J. Nanomedicine*, t. 12, s. 6027–6044, sie. 2017, doi: 10.2147/IJN.S132434.
- [52] A. Giordano i G. Tommonaro, „Curcumin and Cancer”, *Nutrients*, t. 11, nr 10, s. 2376, paź. 2019, doi: 10.3390/nu11102376.
- [53] S. Przybylska, „Kurkumina – prozdrowotny barwnik kurkumy”, s. 7, 2015.
- [54] X. Lin *i in.*, „Curcumin attenuates oxidative stress in RAW264.7 cells by increasing the activity of antioxidant enzymes and activating the Nrf2-Keap1 pathway”, *PLoS ONE*, t. 14, nr 5, s. e0216711, maj 2019, doi: 10.1371/journal.pone.0216711.
- [55] L. Xia *i in.*, „Diallyl disulfide inhibits colon cancer metastasis by suppressing Rac1-mediated epithelial-mesenchymal transition”, *OncoTargets Ther.*, t. 12, s. 5713–5728, lip. 2019, doi: 10.2147/OTT.S208738.
- [56] A. Choromanska, J. Kulbacka, J. Saczko, i P. Surowiak, „Effect of diallyl disulfide and garlic oil on different human astrocytoma cell lines”, *Biomed. Rep.*, t. 13, nr 4, s. 32, paź. 2020, doi: 10.3892/br.2020.1339.
- [57] I. Lis, P. Bogdański, i G. Nowak, „Zastosowanie czosnku w prewencji chorób nowotworowych”, *Forum Zaburzeń Metab.*, t. 5, nr 1, Art. nr 1, 2014.
- [58] A. Shang *i in.*, „Bioactive Compounds and Biological Functions of Garlic (*Allium sativum* L.)”, *Foods*, t. 8, nr 7, s. 246, lip. 2019, doi: 10.3390/foods8070246.
- [59] A. Krysztofiak i V. Krajka-Kuźniak, „Kiedy obrona staje się niebezpieczna – czynnik transkrypcyjny Nrf2 a nowotwory”, *Postepy Hig Med Dosw*, s. 13.
- [60] M. Nikkhah Bodagh, I. Maleki, i A. Hekmatdoost, „Ginger in gastrointestinal disorders: A systematic review of clinical trials”, *Food Sci. Nutr.*, t. 7, nr 1, s. 96–108, lis. 2018, doi: 10.1002/fsn3.807.
- [61] Q.-Q. Mao *i in.*, „Bioactive Compounds and Bioactivities of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe)”, *Foods*, t. 8, nr 6, s. 185, maj 2019, doi: 10.3390/foods8060185.

- [62] U. Shabbir, M. Rubab, E. B.-M. Daliri, R. Chelliah, A. Javed, i D.-H. Oh, „Curcumin, Quercetin, Catechins and Metabolic Diseases: The Role of Gut Microbiota”, *Nutrients*, t. 13, nr 1, s. 206, sty. 2021, doi: 10.3390/nu13010206.
- [63] B. N. Singh, S. Shankar, i R. K. Srivastava, „Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications”, *Biochem. Pharmacol.*, t. 82, nr 12, s. 1807–1821, grudz. 2011, doi: 10.1016/j.bcp.2011.07.093.
- [64] Y. Wang *i in.*, „Epigallocatechin gallate inhibits dimethylhydrazine-induced colorectal cancer in rats”, *World J. Gastroenterol.*, t. 26, nr 17, s. 2064–2081, maj 2020, doi: 10.3748/wjg.v26.i17.2064.
- [65] J. Morris *i in.*, „Reduction in promotor methylation utilizing EGCG (epigallocatechin-3-gallate) restores RXR $\alpha$  expression in human colon cancer cells”, *Oncotarget*, t. 7, nr 23, s. 35313–35326, maj 2016, doi: 10.18632/oncotarget.9204.
- [66] C. Musiał, A. Kuban-Jankowska, i M. Gorska-Ponikowska, „Beneficial Properties of Green Tea Catechins”, *Int. J. Mol. Sci.*, t. 21, nr 5, s. 1744, mar. 2020, doi: 10.3390/ijms21051744.
- [67] C. Davis, J. Bryan, J. Hodgson, i K. Murphy, „Definition of the Mediterranean Diet; A Literature Review”, *Nutrients*, t. 7, nr 11, Art. nr 11, lis. 2015, doi: 10.3390/nu7115459.
- [68] M. C. Mentella, F. Scaldaferrri, C. Ricci, A. Gasbarrini, i G. A. D. Miggiano, „Cancer and Mediterranean Diet: A Review”, *Nutrients*, t. 11, nr 9, s. 2059, wrz. 2019, doi: 10.3390/nu11092059.
- [69] J. Zalega i D. Szostak-Węgierek, „Żywność w profilaktyce nowotworów. Część III. Diety o właściwościach przeciwnowotworowych”, s. 12, 2013.
- [70] C. García-Montero *i in.*, „Nutritional Components in Western Diet Versus Mediterranean Diet at the Gut Microbiota–Immune System Interplay. Implications for Health and Disease”, *Nutrients*, t. 13, nr 2, s. 699, luty 2021, doi: 10.3390/nu13020699.
- [71] R. J. Klement i V. Paziienza, „Impact of Different Types of Diet on Gut Microbiota Profiles and Cancer Prevention and Treatment”, *Medicina (Mex.)*, t. 55, nr 4, s. 84, mar. 2019, doi: 10.3390/medicina55040084.
- [72] N. Di Daniele *i in.*, „Impact of Mediterranean diet on metabolic syndrome, cancer and longevity”, *Oncotarget*, t. 8, nr 5, s. 8947–8979, lis. 2016, doi: 10.18632/oncotarget.13553.

- [73] R. J. Widmer, A. J. Flammer, L. O. Lerman, i A. Lerman, „The Mediterranean Diet, its Components, and Cardiovascular Disease”, *Am. J. Med.*, t. 128, nr 3, s. 229–238, mar. 2015, doi: 10.1016/j.amjmed.2014.10.014.



## **8. WYKAZ TABEL**

Tabela 1. Przyczyny rozwoju nowotworów .....	12
Tabela 2. Źródła pokarmowe karotenoidów .....	14
Tabela 3. Zawartość $\beta$ -karotenu w wybranych produktach spożywczych, w $\mu\text{g}\cdot(100\text{ g})^{-1}$ części jadalnych .....	15
Tabela 4. Roślinne źródła kwercytyny .....	18
Tabela 5. Częstość spożycia produktów charakterystycznych dla diety śródziemnomorskiej	23
Tabela 6. Spożycie wybranych składników pokarmowych oraz ich źródła pokarmowe w diecie mieszkańców Grecji .....	25

## **9. WYKAZ RYCIN**

Rycina 1. Zawartość likopenu w wybranych produktach spożywczych.....	16
--	----