

10η ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΗ ΣΥΝΑΝΤΗΣΗ
Ελληνικό Ίδρυμα Γαστρεντερολογίας και
Διατροφής

Εξελίξεις στη Γαστρεντερολογία - Ηπατολογία

**Θέμα: Προληπτική Ιατρική, Ο ρόλος της
διατροφής στον ηπατοκυτταρικό καρκίνο**

Χριστίνα Μπάμια, Επικ. Καθηγήτρια, Ιατρική Σχολή Αθηνών

Αθήνα, 6 - 7 Φεβρουαρίου 2015

Περιεχόμενα

- ΕΙΣΑΓΩΓΗ
- ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΚΑΙ ΗΠΑΤΟΚΥΤΤΑΡΙΚΟΣ ΚΑΡΚΙΝΟΣ:
ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΣΥΝΟΛΙΚΑ
 - Η ΜΕΛΕΤΗ ΕΡΙΣ
 - ΚΑΦΕΣ ΚΑΙ ΤΣΑΙ
 - ΦΡΟΥΤΑ ΚΑΙ ΛΑΧΑΝΙΚΑ
 - ΑΛΛΕΣ ΟΜΑΔΕΣ ΤΡΟΦΙΜΩΝ
- ΠΡΟΤΕΡΗΜΑΤΑ - ΑΔΥΝΑΜΙΕΣ ΜΕΛΕΤΩΝ
- ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Εισαγωγή

Ηπατοκυτταρικός καρκίνος (ΗΚΚ)

85-95% των πρωτοπαθών κακοηθειών στο ήπαρ

Τρίτη αιτία θνησιμότητας από κακοήθεις νεοπλασίες παγκοσμίως (\approx 600,000 θάνατοι ετησίως)

Αυξημένη επίπτωση σε Ασία και Αφρική

Επίπτωση ΗΚΚ σε Ευρώπη και ΗΠΑ χαμηλή με ανοδική τάση τα τελευταία χρόνια.

Διαφορές στη επίπτωση του ΗΚΚ ανά γεωγραφική περιοχή αντανακλούν αντίστοιχες διαφορές στον επιπολασμό παραγόντων κινδύνου για ΗΚΚ.

(*The Oncologist* 2010;15(suppl 4):5-13)

ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΗΚΚ

Χρόνια λοίμωξη με ηπατίτιδα Β (HBV) (IARC, 1994)

Χρόνια λοίμωξη με ηπατίτιδα C (HCV) (IARC, 1994)

Υψηλή πρόσληψη αφλατοξινών (IARC, 2002)

Υψηλή πρόσληψη αλκοόλ (IARC 1988)

Κάπνισμα (IARC, 2004)

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ

Παχυσαρκία (Int J Cancer 2013)

Σακχαρώδης διαβήτης (J Diabetes Metab Disord. 2014)

ΙΣΧΥΡΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

ΔΙΑΤΡΟΦΙΚΟΙ ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ ΚΙΝΔΥΝΟΥ ΓΙΑ ΤΗΝ ΕΠΙΠΤΩΣΗ ΤΟΥ ΗΚΚ

Υψηλή πρόληψη αλκοόλ (IARC 1988)

Υψηλή πρόσληψη αφλατοξινών (IARC, 2002)

ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΚΟΙ

Χαμηλή κατανάλωση καφέ (Clin Gastroenterol Hepatol 2013)

Χαμηλή κατανάλωση τσαγιού (Eur J Cancer Prev 2011)

ΙΣΧΥΡΕΣ
ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ

Χαμηλή κατανάλωση φρούτων/λαχανικών (Gastroenterology. 2014;147:1031-42)

Χαμηλή κατανάλωση ψαριών, διαιτητικών ινών,
Υψηλή κατανάλωση κόκκινου κρέατος, ζάχαρης,
τροφών με υψηλό γλυκαιμικό δείκτη...
(Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2014;8: 369-82)

ΥΠΟ
ΔΙΕΡΕΥΝΗΣΗ
ΑΝΑΘΟΡΕΣ

ΣΧΕΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

ΑΣΙΑ (το μεγαλύτερο ποσοστό των δημοσιευμένων μελετών)

Διατροφικές συνήθειες ίσως διαφορετικές από
Ευρώπη/ΗΠΑ ...

ΕΥΡΩΠΗ

Μικρός αριθμός μελετών - κυρίως μελέτες ασθενών
μαρτύρων...

ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΑΡΤΥΡΩΝ

Πλειοψηφία
Αδύναμες μεθοδολογικά...

ΠΡΟΟΠΤΙΚΕΣ ΜΕΛΕΤΕΣ

Μεθοδολογική υπεροχή
Κυρίως στην Ασία

Έλλειψη προοπτικών μελετών στην Ευρώπη.

The European Prospective Investigation into Cancer and nutrition (EPIC)

• Σχεδιασμός: Προοπτική μελέτη: Ένταξη: 1992-2000

• Συμμετέχουσες χώρες (23 κέντρα):

| | |
|----------|----------|
| Δανία | Ολλανδία |
| Γαλλία | Νορβηγία |
| Γερμανία | Ισπανία |
| Ελλάδα* | Σουηδία |
| Ιταλία | Αγγλία |

• Χαρακτηριστικά κοορτής EPIC

• Άνδρες - Γυναίκες

• 25-70 ετών

• Επιλογή συνήθως από τον γενικό πληθυσμό

* PI: Prof. Antonia Trichopoulou, MD

ΕΡΓΙΣ: ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΚΑΤΑ ΤΗΝ ΕΝΤΑΞΗ

- Κοινωνικοδημογραφικά (π.χ. εκπαίδευση)
- Τρόπος ζωής
 - Διατροφή
 - Κάπνισμα
 - Σωματική δραστηριότητα
- Ατομικό και οικογενειακό ιατρικό ιστορικό, κυρίως κατά δήλωση: (π.χ. προηγούμενη διάγνωση για κακοήθη νεοπλασία)
- Σωματομετρία (βάρος, ύψος, περίμετρος μέσης/ισχύων)
- Δείγμα αίματος: Προσδιορισμός HBsAg και αντισωμάτων ηπατίτιδας C σε ένα υποσύνολο ασθενών που ανέπτυξαν ΗΚΚ και εξομοιωμένων μαρτύρων

ΕΡΓΟ: ΔΕΔΟΜΕΝΑ

ΔΙΑΧΡΟΝΙΚΗ ΠΑΡΑΚΟΛΟΥΘΗΣΗ (follow-up)

- Επίπτωση κακοήθων νεοπλασιών (2002-2011):
 - Σύνδεση με αρχεία καταγραφής νεοπλασιών (Δανία, Ιταλία, Ολλανδία, Νορβηγία, Ισπανία, Σουηδία, Αγγλία).
 - Άμεση παρακολούθηση (Γαλλία, Γερμανία, Ελλάδα): Συνέντευξη του συμμετέχοντα ή συγγενούς σε περίπτωση θανάτου. Κατά-δήλωση νεοπλασίες επιβεβαιώνονται περαιτέρω από ιατρικούς φακέλους, αρχεία εξόδου από νοσοκομεία και πιστοποιητικά θανάτου.
- Θνησιμότητα και αιτίες θανάτου (2002-2011):
 - Σύνδεση με αρχεία καταγραφής θανάτων (Δανία, Γαλλία, Ιταλία, Ολλανδία, Νορβηγία, Ισπανία, Σουηδία, Αγγλία).
 - Άμεση παρακολούθηση (Γερμανία, Ελλάδα): Συνέντευξη συγγενούς και πιστοποιητικά θανάτου.

ΕΡΙC: Ομάδες εργασίας για συγκεκριμένες κακοήθεις νεοπλασίες

- Για ΗΚΚ: Κύριος συντονιστής: Καθηγητής Δ. Τριχόπουλος
- Σειρά δημοσιεύσεων για παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβανομένης της διατροφής

ΔΕΔΟΜΕΝΑ

145,039 (30%) άνδρες; 341,760 (70%) γυναίκες χωρίς προηγούμενη διάγνωση κακοήθους νεοπλασίας,
133 άνδρες; 68 γυναίκες με ΗΚΚ,
Διάμεση παρακολούθηση 11 έτη

ΑΝΑΛΥΣΗ

Σχετικός κίνδυνος για ΗΚΚ διορθωμένος για: ηλικία, κέντρο στρατολόγησης, σακχαρώδη διαβήτη τύπου 2 (αυτοαναφορά κατά την ένταξη), εκπαίδευση, δείκτη μάζας σώματος, κάπνισμα, σωματική άσκηση, πρόσληψη αλκοόλ και συνολική ενεργειακή πρόσληψη.

1. Πρόσληψη Καφέ/Τσαγιού και κίνδυνος ΗΚΚ

Bamia C, Lagiou P, Jenab M, Trichopoulou A, Fedirko V, Aleksandrova K, ... Trichopoulos D.

Coffee, tea and decaffeinated coffee in relation to hepatocellular carcinoma in a European population: Multicentre, prospective cohort study.

Int J Cancer. 2014 Sep 15. doi: 10.1002/ijc.29214.
[Epub ahead of print]

Αποτελέσματα

Κατανάλωση καφέ/τσαγιού: πεμπτημόρια (quintiles)

Διάμεση κατανάλωση καφέ: ♂ 354 ml/d, ♀ 290 ml/d, 7% μη-κατανάλωση

Διάμεση κατανάλωση τσαγιού: ♂ 107 ml/d, ♀ 190 ml/d, 66% μη-κατανάλωση

| | HCC cases/N | Adjusted* Hazard ratio (HR) | |
|---------------------------|--------------|-----------------------------|----------------|
| | | HR | 95% CI |
| Coffee Intake (quintiles) | | | |
| Q1 | 47 / 98,148 | 1 | |
| Q2 | 49 / 100,953 | 0.85 | (0.56 to 1.29) |
| Q3 | 38 / 95,231 | 0.63 | (0.39 to 1.02) |
| Q4 | 36 / 96,413 | 0.49 | (0.29 to 0.82) |
| Q5 | 31 / 96,054 | 0.28 | (0.16 to 0.50) |
| P- trend | | <0.001 | |

Συμπεράσματα

- Υψηλότερη έναντι χαμηλότερης (ή μη) κατανάλωσης καφέ, συνοδεύεται με μείωση του κινδύνου για ΗΚΚ κατά $\approx 70\%$.
- Σχέση δόσης απόκρισης
- Για το τσάι η αντίστοιχη σύγκριση συνοδεύεται με μείωση του κινδύνου για ΗΚΚ κατά 60%
- Διόρθωση για γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ΗΚΚ
- Σε υποσύνολο ατόμων με σχετική πληροφορία η σχέση κατανάλωσης καφέ χωρίς καφεΐνη δεν συσχετίσθηκε με μεταβολή του κινδύνου για ΗΚΚ
- Οι παραπάνω συσχετίσεις ήταν παρούσες και σε ανάλυση υποομάδων και σε αναλύσεις ευαισθησίας
- Πιθανοί μηχανισμοί: Μέσω καφεΐνης, φλαβονοειδών και άλλων ουσιών, οι οποίες εμπεριέχονται σε καφέ/τσάι και έχουν συσχετισθεί με αντικαρκινική δράση στο ήπαρ

2. Πρόσληψη λαχανικών/φρούτων και κίνδυνος ΗΚΚ (Br J Cancer, υπό δημοσίευση)

Bamia C, Lagiou P, Jenab M, Aleksandrova K, Fedirko V, Trichopoulos D, ..., Trichopoulou A.

Fruit and vegetable consumption in relation to hepatocellular carcinoma in a multi-centre, European cohort study.

Br J Cancer. Accepted for publication

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Κατανάλωση λαχανικών/φρούτων: πεμπτημότητα (quintiles)

Διάμεση κατανάλωση:

Λαχανικά/φρούτα : ♂ 151/156 g/d; ♀ 185/209 g/d

| Vegetable Intake (quintiles) | HCC cases/N | Adjusted Hazard ratio (HR) | |
|------------------------------|-------------|----------------------------|----------------|
| | | HR | 95% CI |
| Q1 | 51/97359 | 1 | |
| Q2 | 47/97359 | 0.92 | (0.61 to 1.38) |
| Q3 | 43/97361 | 0.89 | (0.58 to 1.37) |
| Q4 | 32/97360 | 0.70 | (0.43 to 1.15) |
| Q5 | 28/97360 | 0.58 | (0.31 to 1.07) |
| Per 100 g/d increment | | 0.83 | (0.71 to 0.98) |

Συμπεράσματα

- Υψηλότερη έναντι χαμηλότερης κατανάλωσης λαχανικών, συνοδεύεται με μείωση του κινδύνου για ΗΚΚ κατά $\approx 42\%$.
- Σχέση δόσης απόκρισης: Αύξηση κατά 100 g/d στην κατανάλωση λαχανικών συνοδεύεται με μείωση του κινδύνου για ΗΚΚ κατά 17%.
- Διόρθωση για γνωστούς παράγοντες κινδύνου για ΗΚΚ
- Οι παραπάνω συσχετίσεις ήταν παρούσες και σε ανάλυση υποομάδων και σε αναλύσεις ευαισθησίας
- Πιθανοί μηχανισμοί: αντιοξειδωτική επίδραση φλαβονοειδών και άλλων μικροθρεπτικών συστατικών (carotenoids, retinoids, ascorbic acid and α -tocopherol) που εμπεριέχονται στα λαχανικά
- Η κατανάλωση φρούτων δεν φάνηκε να μεταβάλλει τον κίνδυνο για ΗΚΚ

ΠΡΟΤΕΡΗΜΑΤΑ - ΑΔΥΝΑΜΙΕΣ ΤΩΝ ΜΕΛΕΤΩΝ

Προτερήματα

- Η πρώτη Ευρωπαϊκή προοπτική πολυκεντρική μελέτη που διερεύνησε και τις δύο υποθέσεις
- Ομάδες τροφίμων ευρείας κατανάλωσης
- Ομογενοποιημένα δεδομένα κατανάλωσης τροφίμων/ποτών
- Διόρθωση για την συγχυτική επίδραση μεγάλου αριθμού παραγόντων κινδύνου για ΗΚΚ
- Συμπεράσματα σε συμφωνία με αυτά προηγούμενων μελετών

Αδυναμίες

- Έλλειψη επιβεβαιωμένων δεδομένων κατά την ένταξη για κίρρωση ήπατος και σακχαρώδη διαβήτη (μόνον κατά δήλωση)
- Έλλειψη επιβεβαιωμένων δεδομένων για χρόνια λοίμωξη με HBV/HCV (διαθέσιμα δεδομένα μόνον σε ένα υποσύνολο).

Διατροφή - ΗΚΚ

Επιπλέον αποτελέσματα της μελέτης ΕΡΙΣ

| ΕΡΕΥΝΗΤΙΚΗ ΥΠΟΘΕΣΗ | ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΗ | ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ |
|--------------------|------------|--------------|
|--------------------|------------|--------------|

ΔΙΑΤΡΟΦΗ - ΗΚΚ ΠΑΡΟΝ και ΜΕΛΛΟΝ (WCRF report 2007)

- Τεκμηριωμένος ρόλος της υψηλής κατανάλωσης αλκοόλ και των αφλατοξινών
- Οι ενδείξεις για σχέσεις με άλλους διατροφικούς παράγοντες είναι γενικά περιορισμένες

ΔΙΑΤΡΟΦΗ - ΗΚΚ ΠΑΡΟΝ και ΜΕΛΛΟΝ

• Μελέτες (2007-2014):

- Συμφωνία μελετών για την προστατευτική επίδραση κατανάλωσης καφέ/τσαγιού(?) -
 - Σημαντική επίδραση για ομάδες υψηλού κινδύνου?:
 - «Is It Time to Write a Prescription for Coffee?»
Gastroenterology 2013; 144: 670-672
- Αρκετές ενδείξεις για προστατευτική επίδραση κατανάλωσης λαχανικών
- Περιορισμένες ενδείξεις για επίδραση άλλων μεμονωμένων διατροφικών παραγόντων
- Νέες μελέτες: διερεύνηση επίδρασης διατροφικών προτύπων (π.χ. μεσογειακή διατροφή,)