

# Povezanost prehrane i zloćudnih novotvorina probavnog sustava

---

Vitek, Domagoj

Master's thesis / Diplomski rad

2021

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, School of Medicine / Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:105:357439>

Rights / Prava: [In copyright](#) / [Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-17**



Repository / Repozitorij:

[Dr Med - University of Zagreb School of Medicine Digital Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Domagoj Vitek**

**Povezanost prehrane i zloćudnih novotvorina  
probavnog sustava**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2021.**

Ovaj diplomski rad izrađen je na Medicinskom fakultetu Sveučilišta u Zagrebu, Školi narodnog zdravlja „Andrija Štampar”, na Katedri za medicinsku statistiku, epidemiologiju i medicinsku informatiku pod vodstvom doc. dr. sc. Marija Šekerije, dr. med., i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2020./2021.

## POPIS KRATICA

**5-FU**- 5-fluorouracil

**CA 19-9** - Karbohidratni antigen 19-9 (engl. *carbohydrate antigen 19-9*)

**CA 72-4** - Tumorski biljeg 72-4 (engl. *cancer antigen CA 72-4*)

**CEA** - Karcinoembrionalni antigen (engl. *carcinoembryonic antigen*)

**CRC** – Rak debelog i završnog crijeva/kolorektalni rak (engl. *colorectal cancer*)

**CT** - Kompjuterizirana tomografija (engl. *computerized tomography*)

**DALY** – Godine života prilagođene za nesposobnost (engl. *Disability-Adjusted Life Years*)

**DRP** - Digitorektalni pregled

**HNPCC** - Hereditarni nepolipozni kolorektalni rak (engl. *hereditary non-polyposis colorectal cancer*)

**IARC** - Međunarodna agencija za istraživanje raka (engl. *International Agency for Research on Cancer*)

**IGF-1** - Inzulinu sličan faktor rasta 1 (engl. *insulin-like growth factor*)

**LV** - Leukovorin

**NOC** - N-nitrozo spojevi (engl. *N-nitroso compounds*)

**PAH** - Policiklički aromatski ugljikovodici (engl. *polycyclic aromatic hydrocarbons*)

**PhIP** - 2-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-b]piridin

**RTG** - Rendgensko snimanje

**PJS** - Peutz–Jeghersov sindrom

**SAD** - Sjedinjene Američke Države

**SCFA** - Kratkolančane masne kiseline (engl. *short-chain fatty acids*)

**UZV** - Ultrazvuk

**WCRF** - Svjetski fond za istraživanje raka (engl. *World Cancer Research Fund*)

## Sadržaj

Uvod.....	1
Epidemiologija.....	2
Rak kolona i rektuma.....	2
Rak želudca.....	4
Etiologija.....	5
Rak kolona i rektuma.....	5
Rak želudca.....	8
Klinička slika, dijagnoza i liječenje.....	9
Rak kolona i rektuma.....	9
Metode probira.....	9
Klinička slika.....	9
Dijagnoza.....	10
Liječenje.....	10
Prognoza.....	11
Praćenje.....	11
Rak želudca.....	12
Klinička slika.....	12
Dijagnoza.....	12
Liječenje.....	13
Prognoza.....	13
Praćenje.....	14
Uloga prehrane.....	15
Uvod u razumijevanje uloge prehrane.....	15
Crveno i prerađeno meso.....	17
Mehanizmi i molekule uključeni u karcinogenezu posredovanu crvenim i prerađenim mesom.....	17
Heterociklički amini.....	17
Policiklički aromatski ugljikovodici (PAH).....	18
Hem.....	18
Stvaranje nitrata / nitrita i N-nitrozo spojevi (NOC).....	19
Hrana životinjskog porijekla i inzulinu sličan faktor rasta 1.....	19
Mliječni proizvodi i jaja.....	20

Voće, povrće, orašasti plodovi, sjemenke, mahunarke i cjelovite žitarice.....	20
Crijevna mikrobiota i prehrambena vlakna.....	22
Pića.....	23
Čajevi.....	23
Alkohol.....	24
Začini.....	24
Kurkuma.....	24
Sol.....	25
Zaključak.....	26
Zahvale.....	27
Životopis.....	28
Literatura.....	29

## Sažetak

Povezanost prehrane i zloćudnih novotvorina probavnog sustava

Domagoj Vitek

Zloćudne novotvorine probavnog sustava ubrajaju se u skupinu najčešćih oblika raka. Kolorektalni rak treći je najčešće dijagnosticirani rak uopće te čini oko 10% od ukupnog broja novih slučajeva raka, dok rak želudca zauzima peto mjesto po učestalosti te čini 5,6% novih slučajeva raka. U svijetu postoji velika razlika u učestalosti raka probavnog sustava te se sve veći broj istraživanja bavi uzrokom navedenih razlika. Dosadašnji podaci iz istraživanja ukazuju na povezanost različitih prehrambenih navika i stopa incidencije raka probavnog sustava. Prehrana je odgovorna za 20 do 42% svih oblika raka i 50 do 90% raka debelog crijeva. Razvijene zemlje sa zapadnjačkim načinom prehrane imaju najvišu incidenciju raka probavnog sustava. Njihovu prehranu obilježava visokokalorična procesirana hrana bogata prerađenim i crvenim mesom, mliječnim proizvodima i jajima te smanjenim unosom voća, povrća, cjelovitih žitarica i ostale biljne hrane. Prerađeno meso uvršteno je u skupinu 1 karcinogena, dok se crveno meso nalazi u skupini 2A. Mnoge molekule i mehanizmi su predloženi kako bi objasnili karcinogenost mesa i mesnih prerađevina. Posljednjih godina sve više se istražuje i uloga crijevnog mikrobioma u nastanku raka i drugih kroničnih bolesti. U mnogim zemljama u razvoju, s niskom učestalošću raka probavnog sustava, zastupljenija je biljna prehrana s malo hrane životinjskog porijekla. Podaci brojnih istraživanja ukazuju kako bi prehrana temeljena na cjelovitim biljnim izvorima mogla biti najučinkovitiji način primarne prevencije raka probavnog sustava.

Ključne riječi: prehrana, rak debelog i završnog crijeva, rak želudca

## Summary

Association between diet and cancer of digestive system

Domagoj Vitek

Cancers of the digestive system are among the most common types of cancer. Colorectal cancer is the third most common cancer and it comprises up to 10% of all new cancer cases. Furthermore, stomach cancer is the fifth most common cancer and it comprises up to 5,6% new cancer cases. There is a large difference in the incidence of gastrointestinal cancer in different World regions, and an increasing number of studies are addressing the possible causes of these differences. Previous research data suggests an association between different eating habits and incidence rates of gastrointestinal cancer. Diet is responsible for 20 to 42% of all forms of cancer and 50 to 90% of colon cancer. Developed countries with a Western diet have the highest incidence of gastrointestinal cancer. Their diet is characterized by high-calorie processed foods rich in processed and red meat, dairy products and eggs, and reduced intake of fruits, vegetables, whole grains and other plant-based foods. Processed meat is classified as Group 1 carcinogen while red meat is classified as Group 2A carcinogen. Many molecules and mechanisms have been suggested as an explanation for these claims. In recent years, the role of the intestinal microbiome in the development of cancer and other chronic diseases has been increasingly researched. In many developing countries with low incidence of gastrointestinal cancer, plant-based diets with little food of animal origin are more prevalent. An increasing number of studies suggests that a diet based on whole plant sources could be the most effective way of primary prevention of gastrointestinal cancer.

Key words: diet, colorectal cancer, stomach cancer



## Uvod

U ovom diplomskom radu opisati ću povezanost prehrane i zloćudnih novotvorina probavnog sustava, fokusirajući se na rak želuca i kolorektuma (debelog i završnog crijeva). Zloćudne novotvorine probavnog sustava zauzimaju visoko mjesto prema morbiditetu i mortalitetu u gotovo svim svjetskim zemljama. Kolorektalni rak treći je najčešće dijagnosticirani rak uopće te čini oko 10% od ukupnog broja novih slučajeva raka, dok rak želuca zauzima peto mjesto po učestalosti te čini 5,6% novih slučajeva raka. U Hrvatskoj od raka želuca i kolorektalnog raka godišnje oboli oko 4500 osoba, a u svijetu do 3 milijuna. Stopa incidencije novooboljelih od raka probavnog sustava u mnogim zemljama svijeta je u porastu (1,2).

Međutim, postoji vrlo velika razlika u incidenciji u raznim dijelovima svijeta. Tako je u nekim dijelovima Europe i Amerike kolorektalni rak i do 10 puta učestaliji od pojedinih dijelova Afrike. U skladu s time, rak želuca je daleko učestaliji u istočnoj Aziji nego u ostalim krajevima svijeta te je najrjeđi u središnjoj Africi (2). Slične razlike u stopi incidencije u različitim zemljama možemo vidjeti i za karcinom pluća. Kako postoje čvrsti dokazi da pušenje uzrokuje karcinom pluća te se visoka incidencija pripisuje visokoj izloženosti karcinogenima pušenjem, možemo na sličan način pretpostaviti da su velike razlike u novooboljelima od raka probavnog sustava povezane s različitom izloženosti karcinogenima koje se unose hranom u različitim zemljama svijeta. Smatra se da je većinu slučajeva raka probavnog sustava moguće spriječiti te bi to trebao biti jedan od primarnih ciljeva javnozdravstvenih akcija.

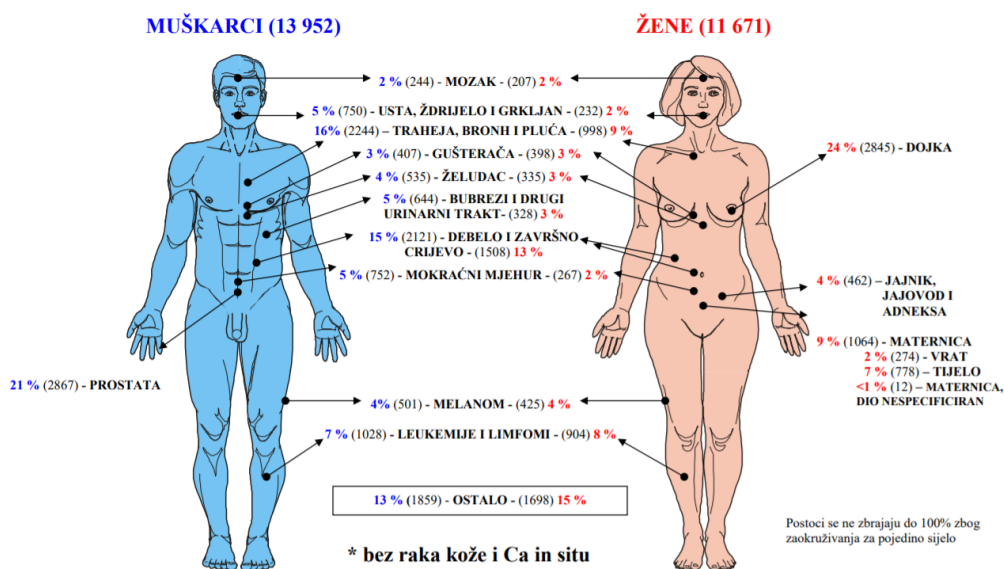
Prema zadnjim rezultatima studije Globalnog opterećenja bolešću od 1990. do 2019. godine (3), prehrambeni rizici su treći najznačajniji rizični čimbenik za smrt (iza visokog krvnog tlaka i pušenja; gotovo 8 milijuna smrti u 2019. godini), s 3,48 milijuna smrti u žena (drugo mjesto, iza visokog sistoličkog krvnog tlaka) i 4,47 milijuna smrti u muškaraca (treće mjesto, iza pušenja i visokog sistoličkog krvnog tlaka). Što se tiče onesposobljenosti mjerene godinama života prilagođenima za onesposobljenost (DALY), prehrambeni rizici su na 5. mjestu s 187,7 milijuna DALY-ja u 2019. godini, iza pothranjenosti, visokog krvnog tlaka, pušenja i zagađenja zraka (3). Ti podaci ukazuju na velik utjecaj prehrane na zdravlje te ću u ovom diplomskom radu opisati utjecaj načina prehrane na prevenciju i nastanak kolorektalnog raka i raka želuca.

# Epidemiologija

## Rak kolona i rektuma

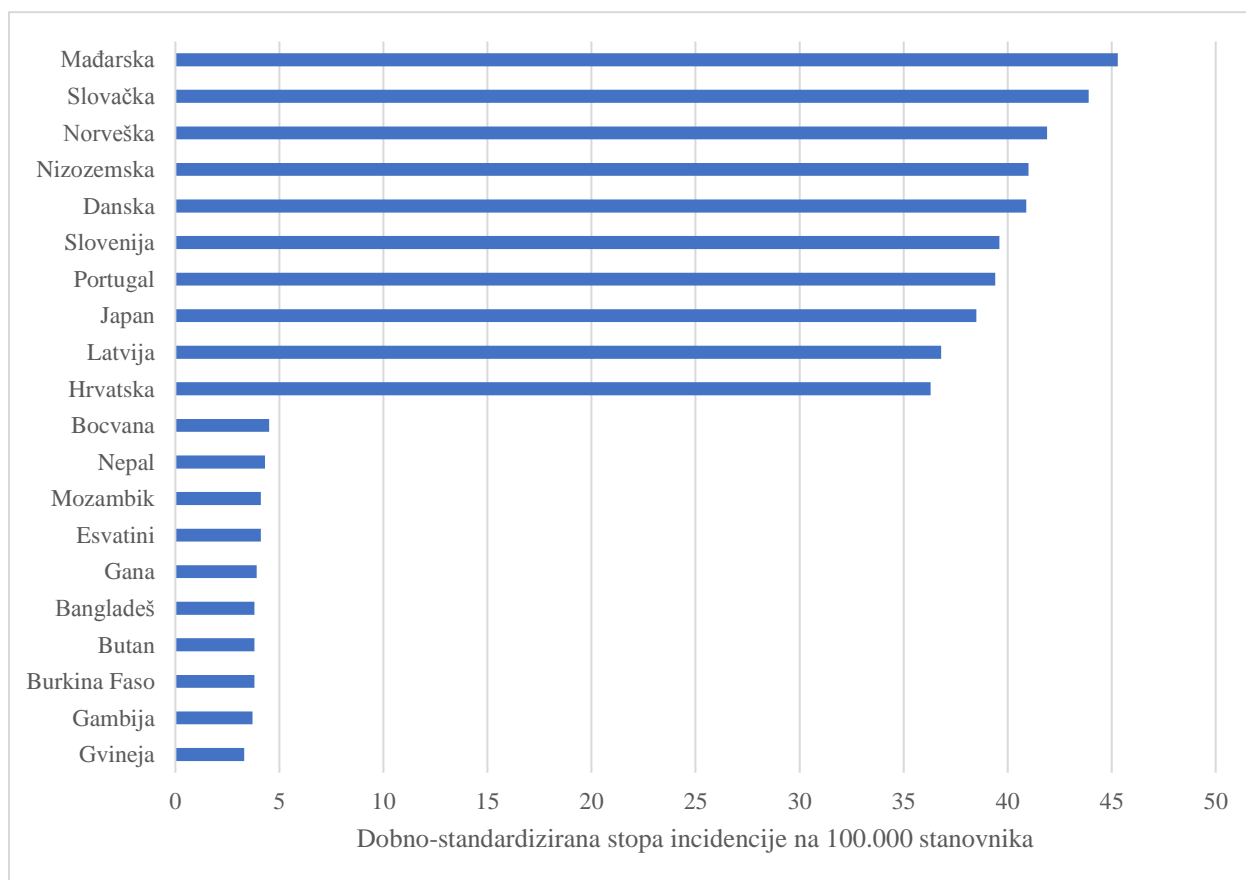
Prema podacima GLOBOCAN-a (Global Cancer Observatory) iz 2020. godine rak debelog i završnog crijeva je treća najčešće dijagnosticirana maligna bolest u svijetu (2). Incidencija raka kolorektuma u svijetu raste, osobito u zemljama sa zapadnjačkim stilom života. Zahvaljujući napretku u dijagnostici i mogućnosti ranog probira te sve boljim mogućnostima liječenja smrtnost je u padu. Za bolje preživljenje zaslužni su uklanjanje polipa, kolonoskopija, CT kolonografija, fekalna imunohistokemija i test na fekalno okultno krvarenje (4).

U Hrvatskoj, rak debelog crijeva i rektuma čini čak 15% zloćudnih bolesti kod muškaraca (treći najčešći rak) te 13% raka kod žena (drugi najčešći) te se ukupno gledano radi o najčešćoj novodijagnosticiranoj malignoj bolesti s preko 3600 novih slučajeva u 2018. godini. Podaci su prikazani u Slici 1. Kod muškaraca je prvi po učestalosti rak prostate, zatim rak traheje, bronha i pluća dok je kod žena najčešći rak dojke, a rak traheje bronha i pluća je na trećem mjestu (1).



Slika 1. Novooboljeli od raka u Republici Hrvatskoj prema sijelima u 2018. godini. Preuzeto iz: Šekerija i sur. (2020), str. 6

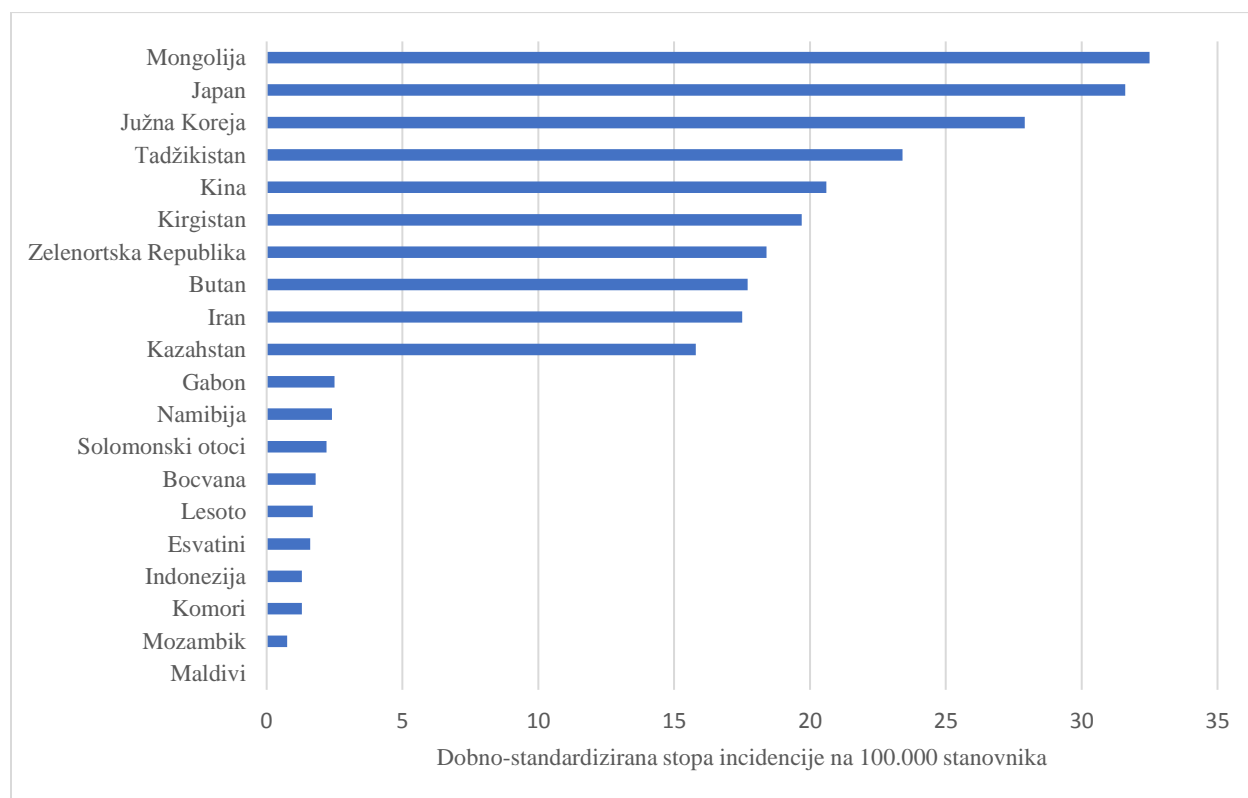
Procjenjuje se da je u 2020. godini u svijetu bilo oko 1,9 milijuna novooboljelih od kolorektalnog raka od čega oko 1,15 milijuna pripada raku kolona dok 730 000 pripada raku rektuma. Zloćudne bolesti kolona češće se dijagnosticiraju kod muškaraca i u razvijenim zemljama te su rjeđe kod žena i u nerazvijenim zemljama, što je prikazano na Slici 2. Za rak kolorektuma postoji velika razlika u incidenciji u raznim dijelovima svijeta, čak do 14 puta, za što je najodgovornija razlika u prehranbenim navikama, ali i drugi čimbenici poput dostupnosti zdravstvene dijagnostike i kvalitete medicinskih podataka. Najviša incidencija zabilježena je u zemljama srednje i sjeverne Europe te Japanu (Slovenija i Hrvatska su među 10 zemalja s najvišom incidencijom na svijetu), dok su zemlje s najnižom incidencijom u Africi i Aziji (2).



Slika 2: Države s najvišom i najnižom incidencijom raka kolorektuma u 2020. godini. Prema: Ferlay i sur. (2020)

## Rak želuca

Rak želuca zauzima visoko peto mjesto na listi najučestalijih zloćudnih bolesti u svijetu. Slično kao i za kolorektalni rak, njegova incidencija je vrlo varijabilna u različitim zemljama što se povezuje s razlikama u prehrani i prevalenciji *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) infekcije. Prema smrtnosti treća je najsmrtonosnija maligna bolest kod muškaraca, nakon raka pluća i jetre. Kod žena je prema smrtnosti na petom mjestu, nakon raka dojke, pluća, kolorektuma i cerviksa (5). Procjenjuje se da je 2020. godine u svijetu dijagnosticirano 1,1 milijun novih slučajeva, a dvostruko je češći kod muškaraca u odnosu na žene. Incidencija je visoka u istočnoj Aziji, a niska većinom u afričkim zemljama (Slika 3) (2).



Slika 3. Države s najvišom i najnižom incidencijom raka želuca u 2020. godini. Prema: Ferlay i sur. (2020)

U Hrvatskoj je sedmi najčešći rak kod muškaraca s 535 nova slučaja u 2018. godini te deseti najčešći rak kod žena s 335 novih slučajeva (1). S obzirom na stopu mortaliteta nalazi se na šestom mjestu u zemljama Europske Unije prema procjenama za 2020. godinu (6).

## **Etiologija**

### **Rak kolona i rektuma**

Čimbenike rizika možemo svrstati u promjenjive i nepromjenjive. Nepromjenjivi čimbenici rizika su dob, spol i nasljeđe.

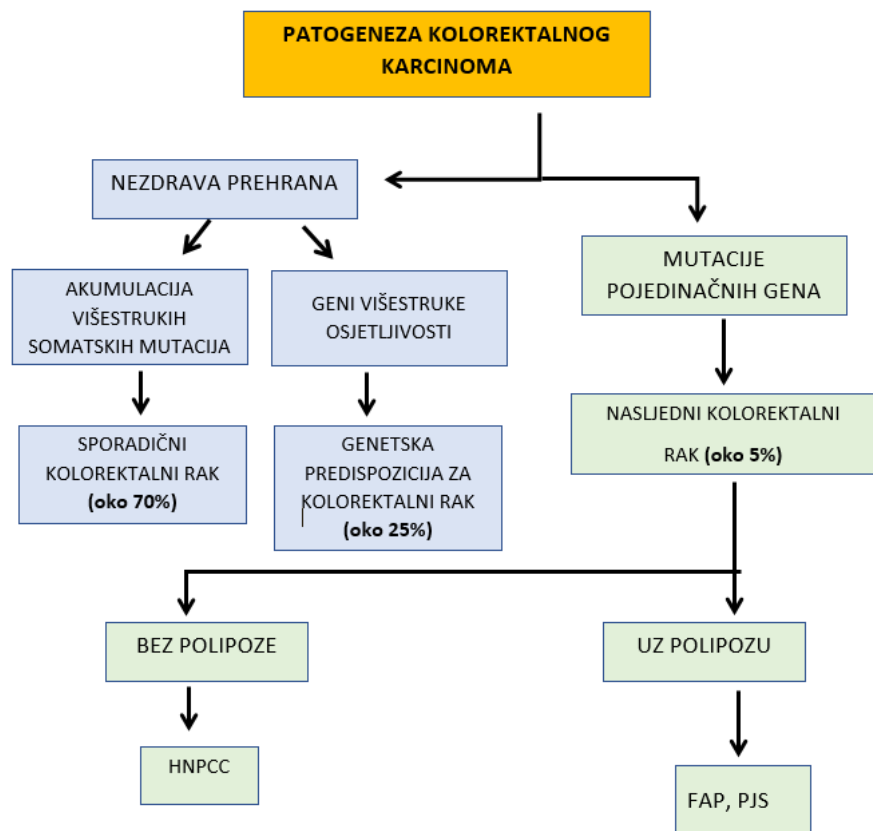
Gotovo svi slučajevi raka kolona i rektuma su adenokarcinomi (4). Starija dob je čimbenik rizika za razvoj raka kolona. U skladu s time osobe starije od 65 godina imaju tri puta veći rizik za razvoj raka od osoba u dobi od 50 do 64 godine i čak trideset puta veći rizik od osoba mlađih od 50 godina. Mármol navodi da je kolorektalni rak prije 50. godine rijetkost te da je dob najznačajniji rizični čimbenik (7). Muški spol predstavlja 1,5 puta veći rizik za razvoj ovog raka. Žene starije od 70 godina imaju bolje 5-godišnje preživljenje od muškaraca. Žene imaju veći rizik za desnostrani rak kolona. Oko 30% bolesnika ima obiteljsku povijest kolorektalnog raka. Osobe koje imaju oboljelu rodbinu u prvom koljenu imaju 2-4 puta veći rizik za nastanak karcinoma (4). Neki autori navode da je dob srodnika pri dijagnozi ispod 50 godine značajan rizični čimbenik (7).

Genetski čimbenici uključuju i brojne sindrome u sklopu kojih se javlja i kolorektalni rak. Najčešći sindromi koji uzrokuju kolorektalni rak (CRC) su: hereditarni nepolipozni kolorektalni rak (HNPCC), obiteljska adenomatozna polipoza (FAP), Peutz-Jeghersov sindrom (PJS) i drugi. Lynchov sindrom ili sindrom hereditarnog nepolipoznog kolorektalnog raka čini 3% svih slučajeva CRC-a (4). U sindromu dolazi do mutacije mismatch repair (MMR) gena (8). Uz kolorektalni rak, povećava rizik i za nastanak raka želudca, jednjaka, tankog crijeva, endometrija i jajnika. Osobe sa HNPCC imaju 50% šansu za oboljenje od kolorektalnog raka do svoje sedamdesete godine. Obiteljska adenomatozna polipoza drugi je najčešći sindrom (4).

Gotovo 100% svih oboljelih do četrdesete godine života razvije karcinom, a adenomi se počinju razvijati već od desete godine (4). Kod oboljelih se radi profilaktička kolektomija između 20. i 25. godine života (9). Drugi sindromi koji mogu dovesti do nastanka CRC-a su rjeđi (4).

Upalne bolesti crijeva uključuju ulcerozni kolitis i Crohnovu bolest. Ulcerozni kolitis je idiopatska, kronična upalna bolest koja zahvaća samo debelo crijevo. Ulcerozni kolitis javlja se kod mlađih ljudi, s rastućom incidencijom u cijelom svijetu. Najčešće se manifestira krvavim proljevima i bolovima u abdomenu. Dijagnoza se potvrđuje kolonoskopijom i histološkim nalazom (10). Crohnova bolest je, kao i ulcerozni kolitis, kronična upalna bolest nepoznate etiologije. Za razliku od ulceroznog kolitisa, bolest može zahvatiti cijeli probavni trakt, od usta do anusa (11). Najčešće se očituje proljevima, abdominalnim bolovima, umorom, gubitkom kilograma te rektalnim krvarenjem (12). Osobe s upalnim bolestima crijeva imaju oko 2,4 puta veći rizik za razvoj karcinoma (13). Rizik od karcinoma je znatno viši u osoba sa primarnim sklerozirajućim kolangitisom i u pacijenata koji boluju od upalne bolesti crijeva dulje od 10 godina (14).

Povijest zračenja abdomena, kod maligno oboljele djece, značajno povećava rizik nastanka raka probavnog sustava, osobito CRC-a. Muškarci liječeni od karcinoma prostate imaju povećan rizik od CRC-a kao i pacijenti oboljeli od cistične fibroze (CF). Također, liječenje s agonistima gonadotropin-otpuštajućeg hormona (GnRH agonisti) povećava rizik. Kolecistektomija je povezana s povećanim rizikom od proksimalnog i desnostranog raka kolona (4). Povijest operacije raka debelog crijeva povećava rizik najmanje 3 puta (9).



Slika 4. Patogeneza kolorektalnog karcinoma. Prema: Ralston i sur. (2018)

Promjenjivi čimbenici rizika su brojni. Debljina i fizička neaktivnost povezani su s povećanim rizikom od CRC-a. Od osobitog je rizika abdominalna debljina zbog inzulinske rezistencije i hiperinzulinemije, što kronično dovodi do povećane koncentracije inzulina sličnog faktora rasta 1 (IGF-1) (15). Također, masno tkivo je izvor proupalnih citokina koji doprinose riziku zajedno s inzulinskom neosjetljivošću (7). Prehrana ima veliku ulogu te se razlikama u prehrani može objasniti velika razlika pojavnosti raka u raznim zemljama svijeta. Prehrana bogata voćem, povrćem, kalcijem i vlaknima smanjuje rizik, dok prehrana bogata životinjskim masnoćama povećava rizik za nastanak raka kolorektuma (9). Nezdrava prehrana povećava rizik za nastanak kolorektalnog karcinoma za 70% (Slika 4.) (7). Pušenje povećava rizik od adenomatoznih polipa koji su prekursor karcinoma. Konzumacija alkoholnih pića u količinama većim od 30g dnevno povezana je s razvojem kolorektalnog raka (15).

Dugotrajna upotreba nesteroidnih protuupalnih lijekova (NSAID) smanjuje rizik (4,9), no povećava rizik od gastrointestinalnog (GI) krvarenja. Upotreba ACE inhibitora također smanjuje rizik (4).

## Rak želuca

*H. pylori* se smatra jednim od najvažnijih čimbenika rizika za nastanak raka želuca te je, prema Međunarodnoj agenciji za istraživanje raka (IARC), klasificiran kao karcinogen. Smatra se da *H. pylori* igra ulogu u nastanku do 70% raka želuca. Također, eradikacija bakterije smanjuje rizik od nastanka raka želuca (16).

Pušenje povećava rizik raka kardije želuca i zaslužno je za 11% svih zloćudnih bolesti želuca. Alkohol povećava rizik: umjereno pijenje za oko 39%, a daljnja konzumacija još povisuje taj rizik. Prehrana bogata usoljenom, dimljenom te konzerviranom hranom i prehrana siromašna voćem i povrćem povećavaju rizik nastanka raka želuca. Osobe oboljele od gastroezofagealne refluksne bolesti (GERB) imaju veći rizik za razvoj raka kardije želuca. Radna izloženost prašini, nekim metalima, azbestu, silici i talku povezana je sa povećanim rizikom nastanka raka želuca. Oboljeli od perniciozne anemije kao i osobe koje su imale operativni zahvat na želudcu, osobito Billroth 2 tip operacije, imaju veći rizik od nastanka raka želuca. Debljina, infekcija Epstein-Barr virusom, niži socioekonomski status te krvna grupa A nose povećani rizik od nastanka raka želuca. Bijela rasa ima niži rizik. Muški spol, u odnosu na žene, u većini zemalja ima 50% višu incidenciju raka želuca (5,9,16). Velika većina slučajeva raka želuca su karcinomi, iako se mogu pojaviti i limfomi i mezenhimalni tumori (9).



# Klinička slika, dijagnoza i liječenje

## Rak kolona i rektuma

### Metode probira

Probir je oblik sekundarne prevencije te se njime nastoji otkriti tumor u ranoj, asimptomatskoj fazi, čime se značajno poboljšava preživljenje. Metode probira uključuju test na okultno krvarenje i kolonoskopiju te su indicirane za zdrave osobe sa srednjim ili visokim rizikom za pojavu bolesti. Srednji rizik imaju sve osobe starije od 50 godina te bi ih trebalo uključiti u nacionalni program ranog otkrivanja raka debelog crijeva. Osobe s visokim rizikom (oboljeli od upalne bolesti crijeva-IBD, anamneza porodične polipoze ili nepolipoznog raka crijeva) trebale bi na probir krenuti ranije (oko 40-e godine) te se kontrolirati češće (17).

### Klinička slika

Bolesnici su najčešće dugo godina asimptomatični (9). Simptomi kolorektalnog raka ovise o njegovoj lokalizaciji. Tumori koji zahvaćaju lijevu stranu kolona i rektum očituju se krvarenjem i ranom opstrukcijom. Tumori desnog kolona prezentiraju se okulnim krvarenjem, anemijom i promjenama u crijevnim navikama dok je opstrukcija kasniji znak. Abdominalna bol tipa kolika se javlja u dvije trećine, a rektalno krvarenje u 50% pacijenata. Manji dio oboljelih prezentira se opstrukcijom ili perforacijom. Rak rektuma očituje se u ranoj fazi pojavom krvarenja i sluzi u stolici. Na fizikalnom pregledu može se uočiti palpabilna masa i znakovi anemije ili hepatomegalije zbog metastaza (16). Kao znakovi uznapredovale bolesti javljaju se gubitak tjelesne mase, malaksalost i povišena tjelesna temperatura (9). Niski rektalni tumori su palpabilni na digitorektalnom pregledu (DRP) (16).

## Dijagnoza

Dijagnoza započinje anamnezom i fizikalnim pregledom, koji uključuje i DRP (17). Kolonoskopija s biopsijom je pretraga izbora (16). Kod rektalnih karcinoma radi se rektoskopija i sigmoidoskopija s biopsijom, dok se pri procjeni prodora u crijevnu stijenku i u regionalne limfne čvorove koristi transrektalni ultrazvuk (UZV) i kompjuterizirana tomografija (CT) ili magnetska rezonancija (MR) (17). Pacijenti koji imaju visok rizik od komplikacija mogu učiniti CT kolonografiju koja je osjetljiva za tumore šire od 6 mm. Nakon dijagnoze karcinoma potrebno je učiniti CT toraksa, abdomena i zdjelice radi utvrđivanja proširenosti bolesti. Određivanje karcinoembrionalnog antigena (CEA) ima ograničenu vrijednost zbog toga što može biti u normalnim granicama u brojnih pacijenata, no koristi se u praćenju bolesti (16). Postoji nekoliko klasifikacija kolorektalnog raka: Dukesova, Astler-Collerova i TNM klasifikacija. Sve klasifikacije su temeljene na prodoru kroz crijevnu stijenku i zahvaćanju regionalnih limfnih čvorova. Tumori u prvih 5 cm od anokutane granice svrstavaju se u tumore donjeg rektuma, oni koji su udaljeni 5-10 cm su tumori srednjeg, a udaljeni 10-15 cm su tumori gornjeg rektuma. Tumori koji se nalaze proksimalnije od 12 cm od anokutane granice se liječe kao tumori kolona. Lijevostrani tumori su smješteni u lijevoj polovici poprečnog kolona, silaznom kolonu i sigmi. Desnostrani tumori nalaze se u cekumu, uzlaznom kolonu, jetrenoj fleksuri i desnoj polovici poprečnog kolona. Velika većina, preko 90% raka, su histološki adenokarcinomi dok su ostali limfom, karcinoid i leiomiosarkom (17).

## Liječenje

Kirurško liječenje je metoda izbora za rak kolorektuma i najčešće se mogu postići rezni rubovi bez tumora. Vrstu operacije određuje smještaj tumora pa se tako izvodi desna ili lijeva hemikolektomija, resekcija poprečnog debelog crijeva i proširena resekcija sigme uz limfadenektomiju. Zračenje se ne indicira rutinski. Adjuvantna kemoterapija radi se kod stadija tri i kod izabranih slučajeva stadija dva. Temelji se na kombinaciji 5-fluorouracila (5-FU) i leukovorina (LV), tzv. Mayo protokol. Primjenjuje se i kemoterapija temeljena na 5-FU, LV i oksaliplatini (FOLFOX protokol) ili monoterapija peroralnim kapecitabinom (17).

Kod bolesnika s rakom rektuma metoda izbora je kirurško liječenje. Tumori smješteni u gornjem dijelu rektuma operiraju se uz očuvanje analnog kanala i sfinktera, a kontinuitet se uspostavlja terminoterminalnom anastomozom. Važna je disekcija adekvatnog broja limfnih čvorova te postizanje čistih reznih rubova. Kod bolesnika s lokalno uznapredovanim rakom rektuma potrebna je i kemoradioterapija (17). Oko 30-40% pacijenata ima zahvaćene limfne čvorove pri dijagnozi te predstavljaju rizik za recidiv. Većina recidiva događa se u prve 3 godine od dijagnoze i zahvaća pluća, jetru, distalne limfne čvorove i peritoneum (16).

## Prognoza

Prognoza bolesnika s rakom debelog crijeva ovisi o opsegu prodora tumora kroz crijevnu stijenku i o zahvaćenosti limfnih čvorova. Petogodišnje preživljenje bolesnika u stadiju 1 veće je od 90%, u stadiju 2 iznosi 70-80%, stadiju 3 se smanjuje na 40-60% a u slučaju metastatske bolesti iznosi 20-40%. Kod metastatskih, inoperabilnih tumora debelog crijeva srednje preživljenje iznosi 24 mjeseca (17).

## Praćenje

Cilj praćenja je otkrivanje novih primarnih tumora, lokalnog recidiva, operabilnih metastaza i identifikacija bolesnika kojima je potrebno palijativno liječenje. U drugom stadiju bolesti (tumor prolazi kroz zid debelog crijeva, moguće i u okolne strukture, no ne zahvaća limfne čvorove) anamneza i klinički pregled obavljaju se svakih pola godine, u trećem stadiju (tumor zahvaća regionalne limfne čvorove, no nije proširen u druge dijelove tijela) svaka tri ili četiri mjeseca u prve dvije godine od postavljanja dijagnoze. Nakon toga svakih šest mjeseci do pete godine od dijagnoze. Određivanje CEA, hematoloških i biokemijskih pretraga krvi obavljaju se u bolesnika u drugom i trećem stadiju svakih tri do šest mjeseci u prve dvije godine bolesti te svakih šest mjeseci do pete godine. Uz navedeno, obavljaju se redovite kolonoskopije, UZV trbuha, rendgensko snimanje (RTG) trbuha, višeslojna kompjuterizirana tomografija (MSCT) trbuha i zdjelice i ostalo prema indikaciji (18).

## Rak želuca

### Klinička slika

Jedan od problema raka želuca jest izostanak simptoma u ranoj fazi bolesti. U manjem broju slučajeva mogu se javiti dispeptični simptomi (16,17). Uznapredovali rak se najčešće očituje gubitkom tjelesne mase i boli u epigastriju, a uz to javljaju se i hematemeza, melena, mučnina, anemija i rana sitost (9,16). Moguća je i opstrukcija jednjaka s povraćanjem, odinofagijom i disfagijom (17).

U kliničkom pregledu mogu se vidjeti znaci anemije, gubitka tjelesne mase i palpabilna masa u epigastriju. Ukoliko je došlo do metastatskog rasapa nalazimo ascites, žuticu te povećane limfne čvorove (16). Povećani su limfni čvorovi supraklavikularne jame (Virchowljevi čvorovi) i limfni čvorovi jajnika (Krukenbergovi tumori). Hematogeno metastazira u pluća, kosti i mozak, te u jetru i jajnike (9,17).

### Dijagnoza

Veliku većina tumora želuca, njih oko 90-95% čine adenokarcinomi. Ostalih 5-10% čine gastrointestinalni stromalni tumori (GIST), leiomiosarkomi, limfomi i karcinoid (17). Također, koristi se i Laurenova klasifikacija koja dijeli tumore želuca na difuzni tip i intestinalni tip. Difuzni tip karcinoma građen je od stanica s jezgrom potisnutom na periferiju što se opisuje kao „stanice prstena pečatnjaka“. Stanice su pune sluzi te formiraju nakupine i tračke. Intestinalni tip građen je od žlijezda i resica obloženih zloćudnim epitelom. Epitel je pseudostratificiran, kubični i cilindrični te pokazuje polimorfiju jezgara i hiperkromaziju (9).

U dijagnozi važnu ulogu ima gastroduodenoskopija i biopsija suspektnih područja. Nakon toga za procjenu proširenosti i operabilnosti radi se CT abdomena ili ultrazvuk abdomena i zdjelice, RTG pluća, moguće i PET-CT i scintigrafija (16,17).

Tumorski markeri karbohidratni antigen 19-9 (CA 19-9), tumorski biljeg 72-4 (CA 72-4) i CEA imaju prognostičku vrijednost te ukazuju na mogućnost povrata bolesti ukoliko su povišeni prije operacije (16,17).

## Liječenje

Ukoliko se rak želuca otkrije u ranoj fazi prognoza je odlična i izlječenje se može postići čak u 90% bolesnika. Tumori stadija 1-3 su resektabilni te je kirurško liječenje terapija izbora. Manji tumori liječe se parcijalnom gastrektomijom i limfadenektomijom, uz postizanje negativnih rubova. Kod lokalno uznapredovale bolesti radi se totalna gastrektomija s limfadenektomijom. Ukoliko tumor zahvaća ezofagogastičnu granicu potrebna je i distalna ezofagektomija. Kod granično operabilnog tumora i kod lokalno uznapredovale bolesti radi se perioperativna kemoterapija ili kemoradioterapija temeljena na 5-Fu/kapecitabinu i cisplatinu ili oksaliplatinu. Kod osoba kod kojih se ne može postići izlječenje, u obzir dolazi palijativna resekcija (kao gastrojejunostomija) ako se osoba prezentira krvarenjem ili opstrukcijom prolaska želučanog sadržaja. Također, palijativno se može dati kemoterapija. Karcinomi kardije ili pilorusa mogu se endoskopski dilatirati ili se može ugraditi stent za olakšanje disfagije ili povraćanja. Poslijeoperacijska kemoradioterapija indicirana je kod svih bolesnika od stadija 1B (tumor se nije proširio dalje od mišićnog sloja stijenke želuca) naviše te kod bolesnika s pozitivnim resekcijskim rubovima koji preoperativno nisu liječeni kemoradioterapijom (16,17).

## Prognoza

Proširenost tumora u vrijeme dijagnoze je najvažniji prognostički čimbenik. Preživljenje se smanjuje s većim zahvaćanjem želučane stijenke. Osim toga, bitna je zahvaćenost i broj regionalnih limfnih čvorova i njihova lokalizacija te je prognoza puno bolja kod bolesnika bez zahvaćenih limfnih čvorova. U slučaju peritonealne ili hematogene diseminacije prognoza je vrlo loša (17).

## Praćenje

Relaps bolesti javlja se u 60-70% slučajeva u prve dvije godine bolesti i u 90% slučajeva u prvih pet godina. Bolesnici se moraju pratiti svaka 3-4 mjeseca u prve dvije godine bolesti, svakih 6 mjeseci od treće do pete godine te nakon toga jedanput godišnje (19). Kontrolni pregled kliničkog onkologa uključuje endoskopiju dva puta godišnje, CT toraksa, abdomena i zdjelice dva puta godišnje, klinički pregled, RTG pluća jednom godišnje, kompletna krvna slika (KKS), biokemijske pretrage krvi te na osnovi navedenih nalaza i ostale pretrage. Tumorski biljezi (CEA, CA 19-9 i CA 72-4) korisni su u otkrivanju povrata bolesti (17,19).

## Uloga prehrane

Utjecaj vrste prehrane na prevenciju i nastanak raka probavnog sustava je ogroman. Prehrana je odgovorna za 20 do 42% svih oblika raka i 50 do 90% raka kolona (20). Prehrana ima osobito visoku ulogu u nastanku raka kolorektuma. Smatra se da je do 70% raka debelog crijeva preventabilno putem prehrane i drugih zdravih životnih navika (21). Slično kao što su pušači izloženi karcinogenima uživanjem cigareta te 80-90% oboljelih od karcinoma pluća u anamnezi imaju povijest pušenja (22), mogu se usporediti i rak probavnog sustava i izloženost karcinogenima putem hrane. Iz podataka epidemioloških studija jasno je vidljivo da zemlje u kojima dominira zapadnjački način prehrane imaju višestruko veće stope incidencije raka probavnog sustava (23). Međutim, ulogu prehrane u epidemiološkim istraživanjima često je teško odvojiti od drugih socioekonomskih čimbenika koji mogu utjecati na dijagnosticiranje i prognozu zloćudnih bolesti; također, laboratorijska istraživanja o mogućim antioksidativnim i/ili antitumorskim svojstvima pojedinih kemijskih spojeva uvijek je potrebno promatrati kroz prizmu njihove eventualne poopćivosti iz *in vitro* u *in vivo* istraživanja.

Mesne prerađevine i crveno meso smatraju se jednim od najvažnijih čimbenika odgovornih za navedeno. Prerađeno meso uzrokuje rak kod ljudi, a crveno meso je vjerojatni karcinogen (24). Kod raka želudca visoku ulogu u nastanku ima usoljena hrana (25). Uz to, sve više se istražuje uloga crijevnog mikrobioma i njegove disbioze (narušenog sastava) u nastanku raka, ali i mnogih drugih kroničnih bolesti. Manjak prehrambenih vlakana, koja je moguće naći gotovo isključivo u biljnoj hrani, jedan je od pretpostavljenih najvažnijih uzroka disbioze mikrobioma.

## Uvod u razumijevanje uloge prehrane

Ulogu prehrane u nastanku raka probavnog sustava slikovito pokazuje zanimljiva studija iz 2015. godine (23). Rak kolorektuma je iznimno rijedak među populacijom naroda ruralnih afričkih zemalja gdje je incidencija <5:100 000, dok je incidencija među Amerikancima afričkog porijekla 65:100 000.

Te razlike je možda moguće objasniti brojnim utjecajima kao što su infekcije, onečišćenje zraka, pušenje i slično, ali pretpostavlja se da je prehrana najveći čimbenik zbog čega je stavljen naglasak na istraživanje razlika u prehrani. Uočeno je da je način prehrane vrlo različit. Među Afrikancima je unos vlakana bio znatno viši, a unos masnoća i bjelančevina životinjskog porijekla 2 do 3 puta manji. Afrikanci su imali manju stopu epitelne proliferacije kolona. Kako bi se ispitala povezanost prehrane i razlika koje su zabilježene Afrikanci su konzumirali standardnu američku dijetu bogatu mastima životinjskog porijekla i siromašnu vlaknima, dok su Afroamerikanci konzumirali hranu bogatu vlaknima i siromašnu mastima životinjskog porijekla u periodu od 14 dana (23).

Ki67 se desetljećima koristi kao marker proliferacije tumorskih stanica (26). Mjerenja brzine proliferacije Ki67 bojanjem uzoraka biopsije kolona pokazala su stopu proliferacije u Afrikanaca znatno višu od one u početku, čak višu od one kod Afroamerikanaca, dok je kod Afroamerikanaca stopa proliferacije bila znatno niža u samo dva tjedna zamjene prehrane. Afroamerikanci su na početku imali više polipa i višu stopu epitelne proliferacije Ki67 bojanjem. Zanimljivo je spomenuti i da je Denis Burkitt (prema kojem je Burkittov limfom dobio ime) zapazio prilikom boravka u Africi iznimno visok unos vlakana kod Afrikanaca (60-140g vlakana nasuprot 20 u zapadnjačkim zemljama) i istovremen manjak zapadnjačkih bolesti kao što su šećerna bolest, bolesti srca i rak debelog crijeva. Zaključio je da je to rezultat njihove prehrane i životnog stila (27). Također, na prikazu stopa incidencije raka probavnog sustava Afričke zemlje imaju najniže stope u svijetu (2).

Velikim unosom vlakana u probavnom sustavu nastaju kratkolančane masne kiseline, kao što je butirac, koje imaju antiinflamatorne i antineoplastične učinke. U ovoj studiji „afrikanizacija“ prehrane povećala je produkciju butirata 2,5 puta dok je „vesternizacija“ prehrane smanjila produkciju na pola. Također „afrikanizacija“ prehrane je smanjila produkciju sekundarnih žučnih kiselina za 70% dok je „vesternizacija“ povećala za 400%. Ova studija dobar je uvod u razumijevanje kako razlike u prehrani u različitim populacijama mogu doprinositi riziku za razvoj, u ovom slučaju, raka kolorektuma (23).



## Crveno i prerađeno meso

Crveno i prerađeno meso povezano je s više oblika raka probavnog sustava, među njima i rakom želuca te rakom debelog i završnog crijeva (28,29). Crveno meso uključuje svinjetinu, govedinu, teletinu, meso koze, konja, janjetinu i ovčetinu. Prerađeno meso uključuje salamu, slaninu, šunku, hrenovke i slično (29). IARC je 2015. godine prerađeno meso svrstao u skupinu 1 karcinogena te postoje čvrsti dokazi da crveno meso uzrokuje rak kod ljudi. U istoj skupini nalaze se primjerice pušenje cigareta i izloženost azbestu (24), iako naravno uz drukčije razine rizika povezane s izloženošću istima. Crveno meso svrstava se u skupinu 2A karcinogena te je vjerojatno karcinogeno za ljude. Sadašnje preporuke za smanjenje rizika od nastanka kolorektalnog raka uključuju redukciju ili eliminaciju crvenog mesa iz prehrane (30).

Preporuke Svjetskog fonda za istraživanje raka (WCRF) uključuju potpuno izbjegavanje ili konzumaciju prerađenog mesa u malim količinama te konzumaciju crvenog mesa u najviše umjerenim količinama (31). Američko društvo za rak (ACS) u preporukama navodi ograničavanje ili potpuno izbjegavanje crvenog i procesiranog mesa (32). Slične preporuke ima i Europski kodeks protiv raka (ECAC) (33). Premda postoje istraživanja o ulozi drugih vrsta mesa (kao bijelog mesa) i ribe podaci o njihovom utjecaju na nastanak raka su nekonzistentni.

## Mehanizmi i molekule uključeni u karcinogenezu posredovanu crvenim i prerađenim mesom

S obzirom na dokazanu karcinogenost prerađenog te vjerojatnu karcinogenost crvenog mesa, navode se brojni mehanizmi koji objašnjavaju tu povezanost (34).

### Heterociklički amini

Heterociklički amini su kemijski spojevi koji nastaju pri obradi mesa na visokim temperaturama. Glavni heterociklički amini nastali pri obradi na visokim temperaturama u crvenom mesu su 2-amino-3,8dimetilimidazo[4,5-f]kinoksalin (MeIQx) i 2-amino-1-metil-6-fenilimidazo[4,5-b]

piridin (PhIP). Te je spojeve, zajedno s 2-amino3,4-dimetilimidazo[4,5-f] kinolinom (MeIQ), IARC klasificirao kao potencijalne kancerogene za ljude (skupina 2B), dok je 2-amino3-metilimidazo[4,5-f]kinolin (IQ) klasificiran kao vjerojatno kancerogen za ljude (skupina 2A) (34).

### **Policiklički aromatski ugljikovodici (PAH)**

Policiklički aromatski ugljikovodici (PAH) su štetni produkti dobiveni nepotpunim izgaranjem organskih spojeva kao što su duhan, ulje i plin. Što se tiče crvenog mesa i druge hrane, PAH se proizvode postupcima obrade na visokim temperaturama, poput roštiljanja. Glavni PAH (u preko 100 identificiranih) koji je IARC klasificirao kao karcinogen za čovjeka (Skupina 1) je benzo(a)piren (BaP) (34).

### **Hem**

Nekoliko je mehanizama kojima bi se mogla objasniti povezanost CRC-a i unosa hema:

- 1) lipidna peroksidacija
- 2) nastanak N-nitrozo spojeva
- 3) citotoksičnost

Meso je bogato hemskim željezom koje putem oksidativnog stresa dovodi do oštećenja DNK. Također, inducira lipidnu peroksidaciju što rezultira nastankom aldehida. Citotoksični i genotoksični aldehidi su promotori karcinogeneze (34). U sustavnom pregledu literature i metaanalizi 59 epidemioloških studija željezo u obliku hema je navedeno kao čimbenik rizika za cijeli niz zloćudnih bolesti uključujući kolorektalni karcinom, karcinom želuca i jednjaka (35).

## **Stvaranje nitrata / nitrita i N-nitrozo spojevi (NOC)**

Izloženost N-nitrozo spojevima može biti egzogena (prehrana, lijekovi, pušenje) i endogena (povećana u gornjem dijelu probavnog sustava nakon konzumacije crvenog i procesiranog mesa). Ustanovljena je snažna veza između endogenih NOC-a i nekih oblika raka želudca i debelog crijeva (34,36).

## **Hrana životinjskog porijekla i inzulinu sličan faktor rasta 1**

Inzulinu sličan faktor rasta ima važnu ulogu u rastu i razvoju tkiva. Istraživanja upućuju na povezanost između cirkulirajućeg IGF-1 i mnogih vrsta raka (37). Visoka koncentracija IGF-1 u serumu povezana je s prehranom bogatom životinjskim proizvodima te bi mogla biti odgovorna za epidemiju zloćudnih bolesti povezanih sa zapadnjačkim načinom života u bogatim zemljama. Veganska prehrana povezana je s nižom razinom cirkulirajućeg IGF-1 i nižim rizikom za razvoj raka, osobito debelog crijeva, te raka nekih drugih sijela (38). Također, vegani (osobe koje uopće ne unose hranu životinjskog porijekla), imaju nižu koncentraciju IGF-1 od vegetarijanaca (39). Sveobuhvatna metaanaliza iz 2017. godine zaključuje da je vegetarijanska prehrana povezana sa značajnim zaštitnim učinkom na incidenciju od raka (-8%) te incidenciju i mortalitet ishemijske bolesti srca (-25%). Nadalje, veganska je prehrana povezana s još većim zaštitnim učinkom (-15%) od raka (40). Velika i nova studija na gotovo 400 000 ljudi potvrdila je prijašnje nalaze i povezanost cirkulirajućeg IGF-1 i raka kolona, dojke, prostate te ovdje i štitnjače, no i reduciran rizik za rak jajnika i jetre (41).

## Mliječni proizvodi i jaja

Konzumacija mliječnih proizvoda je povezana s nižim rizikom od karcinoma kolona, no veza nije svugdje jasna (42,43). Mliječni proizvodi, čini se, smanjuju rizik od raka želuca, no neki autori dolaze do zaključka da blago povećavaju rizik (44,45). Sustavnim pregledom literature na 172 studije utvrđeno je da su mliječni proizvodi povezani s većom koncentracijom IGF-1 te da je povećana koncentracija mogući mehanizam povezanosti između unosa mlijeka i rizika za karcinom prostate (46). Metaanaliza iz 2014. godine zaključila je da je konzumacija jaja povezana s razvojem gastrointestinalnih neoplazmi (47).

## Voće, povrće, orašasti plodovi, sjemenke, mahunarke i cjelovite žitarice

Unos voća i povrća povezan je sa smanjenim rizikom za nastanak raka debelog crijeva i želuca te drugih sijela, osobito probavnog sustava (48,49). Voće i povrće bogato je antioksidansima (beta karoten, selen, vitamini C i E) (50). Antioksidansi su kemijski spojevi koji neutraliziraju slobodne radikale. Visok unos antioksidansa u prehrani povezan je sa smanjenim rizikom oboljenja od raka, kardiovaskularnih bolesti i smrtnosti od svih uzroka (51). Voće i povrće sadrži visok udio vlakana, vitamina i minerala kao što su vitamini B skupine, kalcij, jod, vitamini A, D i K. Nadalje, bogat su izvor širokog spektra fitokemikalija koje čine karotenoidi koji se nalaze u crvenom, narančastom, žutom i tamnozelenom povrću, polifenoli koji se nalaze u bobičastom voću, raznim čajevima, začinima i orašastim plodovima te alicinom i ostalim spojevima češnjaka i crvenog luka (50). U laboratorijskim istraživanjima što se tiče povrća, čini se da najbolji protutumorski učinak imaju dvije obitelji: krstasto povrće (poput brokule, kelja, cvjetače i kupusa) i luk (uključujući češnjak, luk i poriluk) (52). Od voća, najbolji učinak imaju citrusi i bobičasto voće kao borovnice (53).

Orašasti plodovi odličan su izvor omega 3 masnih kiselina, antioksidansa i drugih fitonutrijenata. Čini se da orasi, u odnosu na ostale orašaste plodove, mogu najviše suprimirati rast tumorskih stanica *in vitro* (54).

Sjemenke su bogate brojnim fitonutrijentima, omega 3 masnim kiselinama, vlaknima, mineralima i antioksidansima te mogu smanjiti rizik od mnogih kroničnih bolesti. Neke od njih, kao lanene sjemenke, osobito su učinkovite u borbi protiv raka zahvaljujući visokoj koncentraciji lignana. Povezuju se s nižim rizikom za razvoj raka dojke, prostate te kolorektuma (55,56).

Mahunarke obiluju vlaknima, sadrže brojne potencijalno protektivne fitonutrijente te se nalaze u prehranbenim preporukama WCRF-a (57).

Cjelovite žitarice važan su izvor prehranbenih vlakana. Povezane su sa smanjenim rizikom za nastanak srčanih bolesti, šećerne bolesti tipa 2, debljine i moždanog udara. Dok su cjelovite žitarice povezane s nižim rizikom od nastanka kroničnih bolesti, prerađene žitarice su povezane s povećanim rizikom (58). Metaanaliza iz 2020. godine pokazala je kako je konzumacija cjelovitih žitarica povezana sa sniženjem rizika od raka probavnog sustava (59).

Opsežna metaanaliza iz 2019. godine uključivala je informacije iz 243 studije te je zaključak da je prehrana bogata vlaknima (ovdje između 25-29 grama dnevno) povezana sa značajno smanjenim rizikom od nastanka raka kolona, jednjaka i dojke, nižim mortalitetom (15-30%) od uzroka svih vrsta, nižom incidencijom moždanog udara, koronarne bolesti srca i šećerne bolesti tipa 2 (60).

Zanimljivo je spomenuti i Plave zone. Dan Buettner izolirao je mjesta na svijetu gdje ljudi žive puno dulje od ostatka države gdje se nalaze (često preko 100 godina) i sa značajno manje kroničnih bolesti. Ta mjesta nazvana su Plave zone. Identificirano je 9 karakteristika koje su zajedničke svim mjestima Plavih zona među kojima je i prehrana koje 95% čine cjelovite biljne namirnice s vrlo malo životinjskih proizvoda. Prehrana se bazira na zelenom lisnatom povrću, mahunarkama, voću, orašastim plodovima, batatu, sjemenkama i cjelovitim žitaricama (61).

## Crijevna mikrobiota i prehrambena vlakna

Crijevna mikrobiota odnosi se na skup živih mikroorganizama koji koloniziraju probavni trakt. Crijevnu mikrobiotu čini preko 100 trilijuna mikroorganizama što je 10 puta više nego broj stanica u organizmu, a od toga je 90% bakterija. Tendencija novih istraživanja je proučavanje utjecaja crijevne mikrobiote na gastrointestinalni sustav, imunološki sustav, ulogu u nastanku kroničnih bolesti i nastanku raka. Zbog svoje kompleksnosti i uloga u organizmu crijevna mikrobiota naziva se i zasebnim organom (62). Glavni izvor energije za crijevnu mikrobiotu čine vlakna koja je gotovo isključivo moguće naći u voću, povrću i ostaloj biljnoj hrani (27).

Vlakna su vrsta biljnih ugljikohidrata koji se ne probavljaju u tankom crijevu nego neprobavljeni prolaze do debelog crijeva. Smatra se da su ljudi evoluirali konzumirajući velike količine vlakana, do 100 grama dnevno. Preporučene dnevne količine vlakana iznose 19 do 38 grama, ovisno o dobi i spolu. Za unos preporučene količine vlakana prehrana bi trebala biti centrirana oko voća, povrća, sjemenki, orašastih plodova, mahunarki i cjelovitih žitarica. Procjenjuje se da u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) čak 95% djece i odraslih ne unosi dovoljnu količinu vlakana (63,64). Prehrambena vlakna povećavaju volumen stolice, povećavaju broj pražnjenja crijeva i smanjuju duljinu izloženosti karcinogenima. Također, u razvijenim zemljama i do 50% ljudi starijih od 60 godina ima divertikulozu kolona, čiji je važan uzrok dugotrajna prehrana siromašna vlaknima (9).

Metaboliziranjem vlakana crijevne bakterije tvore kratkolančane masne kiseline (SCFA), kao što su butirac, acetat i propionat, koje su važan izvor energije za kolonocite te također imaju antineoplastično i antiinflamatorno djelovanje. Natrijev butirac (NaB) inhibira proliferaciju i migraciju stanica kolorektalnog karcinoma i inducira njihovu autofagiju i staničnu smrt. Protuupalnu aktivnost ostvaruju modulacijom kemotaksije imunskih stanica, inhibicijom produkcije čimbenika nekroze tumora alfa (TNF- $\alpha$ ) i interleukina 1 (IL-1) te mnogim drugim mehanizmima (65–67).

Karcinom kolona povezan je s višim pH stolice. Prehrana bazirana na životinjskim proizvodima dovodi do nastanka alkalnih metabolita i time većeg pH, dok prehrana bogata vlaknima dovodi do nastanka kratkolančanih masnih kiselina snižavajući pH. Također, SCFA nastali metaboliziranjem vlakana suprimiraju rast nepovoljnih rodova bakterija kao što je *Salmonella*. Enterotip bakterija je

značajno povezan s dugoročnim dijetama. Konzumacija vlakana povećava rast zdravih rodova bakterija kao što su *Lactobacillus*, *Bifidobacteria* i *Prevotella*. Prehrana bogata životinjskim proizvodima pogoduje rastu *Bacteroides* grupe bakterija (68–70). Rod *Bacteroides* bakterija je povezan s povećanim rizikom od karcinoma kolona (71). Unos vlakana također povećava raznolikost mikroorganizama unutar crijeva (69). Studija iz 2020. godine navodi da bi promjene u crijevnom mikrobiomu uzrokovane prehranbenim vlaknima teoretski mogle poboljšati utjecaj kemoterapije pacijenata s uznapredovalim kolorektalnim rakom i preživljenje pacijenata oboljelih od raka želuca (25). Deterioracija sastava crijevne mikrobiote povezuje se s bolestima upalne etiologije kao što je ulcerozni kolitis, te s kolorektalnim karcinomom i brojnim drugim bolestima (72). Vegetarijanska i veganska dijeta povezana je s promocijom raznolikosti i povećanim brojem korisnih vrsta bakterija (73).

## Pića

### Čajevi

Čajevi su bogati fitonutrijentima i antioksidansima te se smatraju jednim od najzdravijih pića. Čini se da su čajevi protektivan čimbenik za razvoj raka dojke, jajnika i endometrija te da mogu smanjiti razinu kolesterola u krvi, krvni tlak i djelovati neuroprotektivno. Zeleni čaj *in vitro* štiti od DNA oštećenja PhIP-om, karcinogenom nastalim termičkom obradom mesa (74). Čini se da zeleni čaj može povećati apoptozu u stanicama raka debelog crijeva i smanjiti ekspresiju vaskularnog endotelnog čimbenika rasta (VEGF) (75).

## Alkohol

Postoji jasan znanstveni konsenzus da unos alkohola može biti čimbenik uzroka nekoliko vrsta raka. Tu se ubrajaju neke vrste raka glave i vrata, rak jednjaka, jetre, dojke i kolorektuma. Za rak želuca, jajnika, prostate, maternice i mokraćnog mjehura nije nađena povezanost ili su podaci nekonzistentni. Nekoliko je mehanizama kojima alkohol povećava rizik od raka: metaboliziranje etanola čime nastaje acetaldehid, vjerojatni karcinogen, zatim generiranje slobodnih radikala kisika, smanjenje mogućnosti apsorpcije raznih nutrijenata (vitamina B skupine, vitamina A, D, E i ostalo), povećavajući razine estrogena u krvi. Također u procesu proizvodnje alkoholnih pića ona mogu biti kontaminirani kancerogenima kao što su nitrozamini (76,77).

## Začini

### Kurkuma

Bruto domaći proizvod Indije je oko osam puta manji od onog SAD-a te oko 20% populacije živi u siromaštvu. Unatoč tome, stope raka su puno manje u Indiji nego u SAD-u gdje je incidencija raka kolorektuma 10 puta veća (78). Većina prehrambenih obrazaca u Indiji su vegetarijanski s obiljem voća, povrća, mahunarki i žitarica, no postoje i drugi koji se temelje na hrani bogatoj šećerom, masnoćama i mesom (79).

Uz vegetarijansku prehranu, jedan od teoretski mogućih razloga za nisku incidenciju raka debelog crijeva je popularni indijski začina kurkuma (78). Posljednjih godina izašao je velik broj znanstvenih istraživanja začina kurkume i njegovog antioksidativnog, antineoplastičnog i antiinflamatornog djelovanja. Istraživanja pokazuju niže stope određenih vrsta raka u zemljama gdje se koristi više začina kurkume u prehrani (naravno, potrebno je uzeti u obzir i da su to često zemlje s drugim čimbenicima koji mogu doprinijeti manjoj incidenciji raka poput slabije dijagnostike i lošije kvalitete epidemioloških podataka o raku).



Nekoliko laboratorijskih studija pokazuje da kurkuma ima antineoplastično djelovanje te se pretpostavlja da može zaustaviti rast i inducirati staničnu smrt stanica raka (80). Čini se da svoju antineoplastičnu aktivnost postiže djelovanjem na razne stanične signalne puteve uključujući čimbenike rasta, citokine, transkripcijske faktore te moduliranje stanične apoptoze i proliferacije (81). Najbolji učinak ima na rak debelog crijeva, želudca, dojke i kože (80). U jednoj studiji pacijentima s uznapredovalim rakom debelog crijeva koji nisu reagirali ni na jednu standardnu terapiju tretman ekstraktom kurkume kod jedne trećine je, čini se, uspio zaustaviti bolest (82).

## Sol

Sol je jedan od najčešće korištenih začina te se koristi i u svrhu očuvanja hrane već 5000 godina. Unatoč razvitku naprednih tehnologija koje omogućavaju smanjenje korištenja soli, konzumacija soli i dalje je visoka. Hrana koja se nastoji očuvati pomoću soli, kao meso i riba, smatra se jednim od uzroka karcinoma želudca. Studije koje to potvrđuju uglavnom su rađene u azijskim zemljama, konkretnije Japanu i Koreji, zato što se većina tradicionalne hrane u tim zemljama nastoji očuvati soljenjem i fermentacijom, umjesto hlađenjem kao u zemljama zapada. Visoka koncentracija soli u hrani može dovesti do oštećenja želučane sluznice što s vremenom dovodi do predispozicije za rak. Niz studija ukazuje na ko-karcinogeni učinak soli s *H. pylori* infekcijom (83,84).

## Zaključak

Ovaj pregledni rad fokusira se na povezanost prehrane i zloćudnih novotvorina probavnog sustava i usmjeren je na nekoliko temeljnih spoznaja te neka nova istraživanja u tom području. Brojne specifičnosti vezane uz mehanizme nastanka i prevencije raka te utjecaj prehrane na druge organske sustave i ostale tipove raka prelaze okvire ovoga rada.

Rak probavnog sustava sve je veći problem u mnogo razvijenih zemalja svijeta. Iako je etiologija vrlo kompleksna, čini se da je većina oblika raka probavnog sustava povezana s nezdravom prehranom. Utjecaj prehrane najizraženiji je kod CRC-a. U razvijenim zemljama, s najvećom pojavnosti raka probavnog sustava, dominira prehrana bogata prerađenim i crvenim mesom i drugim životinjskim proizvodima te manjak voća, povrća i ostale cjelovite biljne hrane. Hrana životinjskog porijekla brojnim mehanizmima djeluje karcinogeno. To uključuje karcinogene u mesu te one koji nastaju obradom mesa i u samom procesu probave kao i podizanje razine cirkulirajućeg IGF-1, nepovoljno djelovanje na crijevnu mikrobiotu te ostale mehanizme.

S druge strane, populacije koje imaju najnižu pojavnost raka probavnog sustava putem prehrane unose malo životinjskih proizvoda i puno cjelovitih biljnih namirnica. Smatra se da su ljudi evoluirali konzumirajući i do 100g vlakana dnevno. Dakle, visok unos voća i povrća te mali unos prerađenih i životinjskih proizvoda smatra se najodgovornijim za nisku učestalost raka probavnog sustava u nerazvijenim zemljama. Sveobuhvatna metaanaliza iz 2017. godine zaključuje da je vegetarijanska prehrana povezana sa značajnim zaštitnim učinkom na incidenciju od raka (-8%) te incidenciju i mortalitet ishemijske bolesti srca (-25%). Nadalje, veganska je prehrana povezana s još većim zaštitnim učinkom (-15%) od raka. U dijelovima svijeta (Plave zone) s najviše 100-godišnjaka i niskom učestalosti brojnih kroničnih bolesti karakterističnih za naše društvo, bitna komponenta je prehrana koju 95% čine cjelovite biljne namirnice.

Svi ti podaci vrlo su optimistična poruka. Svojim prehrambenim izborima možemo spriječiti veliki dio zloćudnih bolesti, pogotovo onih probavnog sustava.

## Zahvale

Srdačno se zahvaljujem mentoru, doc. dr. sc. Mariju Šekeriji, na stručnom i strpljivom vođenju u pisanju ovog rada.

Najviše hvala mojoj majci na bezuvjetnoj ljubavi, žrtvi, podršci i vjeri u mene. Bez tebe ovo ne bi bilo moguće i uvijek ćeš mi biti najveća motivacija. Posebno hvala ostaloj obitelji, osobito baki i djedu, što su uvijek uz mene kada je najpotrebnije.

Hvala mojoj djevojci na velikoj potpori u svakom smislu kroz sve ove godine.

Na kraju hvala svim prijateljima koji su studij učinili ljepšim.

## Životopis

Rođen sam 29.05.1993. u Zagrebu. Pohađao sam Osnovnu školu Marina Držića od 2000. do 2008. godine. Nakon toga upisujem Školu za medicinske sestre Mlinarska - smjer medicinski tehničar. Maturirao sam 2012. godine te sam proglašen učenikom generacije. Iste godine upisujem Medicinski fakultet Sveučilišta u Rijeci gdje sam završio prvu godinu studija medicine i kao odličan student ostvario uvjete za prijelaz na Medicinski fakultet Zagreb, na kojem studiram od 2013. godine, uz mirovanje obveza od 2015.-2018. godine.

Više godina radio sam brojne studentske poslove, najviše u pozivnim centrima. Kroz školovanje bio sam stipendist Humanitarne udruge Ivan Merz, Nacionalne zaklade za potporu učeničkom i studentskom standardu te državne stipendije. Na šestoj godini studija bio sam volonter Pozivnog centra za onkološke bolesnike u Ministarstvu zdravstva. Rekreativno se bavim trčanjem i biciklizmom.

## Literatura

1. Šekerija M, Bubanović L, Novak P, Lončar J, Čukelj P, Veltruski J, i sur. Incidencija raka u Hrvatskoj. Zagreb: Hrvatski zavod za javno zdravstvo; 2020.(43).
2. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Colombet M, Mery L, Piñeros M, i sur. (2020). Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. [pristupljeno 11.07.2020.]. Dostupno na: <https://gco.iarc.fr/today>
3. Murray CJL, Aravkin AY, Zheng P, Abbafati C, Abbas KM, Abbasi-Kangevari M, i sur. Global burden of 87 risk factors in 204 countries and territories, 1990–2019: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2019. *Lancet*. 2020;396(10258):1223–49.
4. Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(2):89–103.
5. Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. *Prz Gastroenterol*. 2019;14(1):26–38
6. Incidencija i mortalitet od raka u EU-27 zemljama za 2020. godinu [Internet]. [citirano 14. siječanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/incidencija-i-mortalitet-od-raka-u-eu-27-zemljama-za-2020-godinu/>
7. Mármol I, Sánchez-de-Diego C, Pradilla Dieste A, Cerrada E, Rodriguez Yoldi MJ. Colorectal Carcinoma: A General Overview and Future Perspectives in Colorectal Cancer. *Int J Mol Sci*. 2017;18(1).
8. Pellat A, Netter J, Perkins G, Cohen R, Coulet F, Parc Y, i sur. [Lynch syndrome: What is new?]. *Bull Cancer*. 2019;106(7–8):647–55.
9. Damjanov I., Seiwerth S., Jukić S., Nola M. Patologija. Peto preuređeno i dopunjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2017.
10. Ungaro R, Mehandru S, Allen PB, Peyrin-Biroulet L, Colombel J-F. Ulcerative colitis. *Lancet*. 2017;389(10080):1756–70.

11. Ballester Ferré MP, Bosca-Watts MM, Mínguez Pérez M. Crohn's disease. *Med Clin (Barc)*. 2018;151(1):26–33.
12. Veauthier B, Hornecker JR. Crohn's Disease: Diagnosis and Management. *Am Fam Physician*. 2018;98(11):661–9.
13. Jess T, Rungoe C, Peyrin-Biroulet L. Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2012;10(6):639–45.
14. Olén O, Askling J, Sachs MC, Frumento P, Neovius M, Smedby KE, i sur. Childhood onset inflammatory bowel disease and risk of cancer: a Swedish nationwide cohort study 1964-2014. *BMJ*. 2017;358:j3951.
15. Sierra MS, Forman D. Etiology of colorectal cancer (C18–20) in Central and South America. U: *Cancer in Central and South America*. Lyon: International Agency for Research on Cancer. str. 1-5
16. Ralston SH, Penman ID, Strachan MWJ, Hobson RP. *Davidson's Principles and Practice of Medicine*. 23. izdanje. Elsevier; 2018.
17. Vrdoljak E., Belac-Lovasić I., Kusić Z., Gugić D., Juretić A. *Klinička onkologija*. 3. obnovljeno i izmijenjeno izdanje. Zagreb: Medicinska naklada; 2018.
18. Vrdoljak E, Pleština S, Omrčen T, Juretić A, Belac Lovasić I, Krznarić Ž i sur. [Clinical guidelines for diagnosis, treatment and monitoring patients with colorectal cancer]. *Lijec Vjesn*. 2018;140(9–10):241–7.
19. Bišof V, Juretić A, Omrčen T, Pleština S, Boban M, Krznarić Ž i sur. [Clinical recommendations for diagnosis, treatment and monitoring of patients with gastric cancer]. *Lijec Vjesn*. 2018;140(11–12):285–92.
20. Kasdagly M, Radhakrishnan S, Reddivari L, Veeramachaneni DNR, Vanamala J. Colon carcinogenesis: influence of Western diet-induced obesity and targeting stem cells using dietary bioactive compounds. *Nutrition*. 2014;30(11–12):1242–56.

21. Cancer linked with poor nutrition [Internet]. [citirano 13. travanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.euro.who.int/en/health-topics/disease-prevention/nutrition/news/news/2011/02/cancer-linked-with-poor-nutrition>
22. What Are the Risk Factors for Lung Cancer? | CDC [Internet]. 2020 [citirano 14. travanj 2021.]. Dostupno na: [https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic\\_info/risk\\_factors.htm](https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm)
23. O’Keefe SJD, Li JV, Lahti L, Ou J, Carbonero F, Mohammed K, i sur. Fat, fibre and cancer risk in African Americans and rural Africans. *Nat Commun.* 2015;6:6342.
24. Cancer: Carcinogenicity of the consumption of red meat and processed meat [Internet]. 2015 [citirano 15. siječanj 2021.]. Dostupno na: [https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic\\_info/risk\\_factors.htm](https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/risk_factors.htm)
25. Minami Y, Kanemura S, Oikawa T, Suzuki S, Hasegawa Y, Nishino Y, i sur. Associations of Japanese food intake with survival of stomach and colorectal cancer: A prospective patient cohort study. *Cancer Sci.* 2020;111(7):2558–69.
26. Sun X, Kaufman PD. Ki-67: more than a proliferation marker. *Chromosoma.* 2018;127(2):175–86.
27. Sonnenburg ED, Sonnenburg JL. Starving our microbial self: the deleterious consequences of a diet deficient in microbiota-accessible carbohydrates. *Cell Metab.* 2014;20(5):779–86.
28. Kim SR, Kim K, Lee SA, Kwon SO, Lee J-K, Keum N, i sur. Effect of Red, Processed, and White Meat Consumption on the Risk of Gastric Cancer: An Overall and Dose-Response Meta-Analysis. *Nutrients.* 2019;11(4).
29. Red meat, processed meat and cancer | Cancer Council NSW [Internet]. [citirano 15. siječanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.cancercouncil.com.au/1in3cancers/lifestyle-choices-and-cancer/red-meat-processed-meat-and-cancer/>
30. Turner ND, Lloyd SK. Association between red meat consumption and colon cancer: A systematic review of experimental results. *Exp Biol Med (Maywood).* 2017;242(8):813–39.

31. Limit red and processed meat [Internet]. 2018 [citirano 15. siječanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/recommendations/limit-red-processed-meat>
32. American Cancer Society Guideline for Diet and Physical Activity [Internet]. [citirano 15. siječanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.cancer.org/healthy/eat-healthy-get-active/acs-guidelines-nutrition-physical-activity-cancer-prevention/guidelines.html>
33. European Code Against Cancer - Diet [Internet]. [citirano 15. siječanj 2021.]. Dostupno na: <https://cancer-code-europe.iarc.fr/index.php/en/ecac-12-ways/diet-recommendation>
34. Cascella M, Bimonte S, Barbieri A, Del Vecchio V, Caliendo D, Schiavone V, i sur. Dissecting the mechanisms and molecules underlying the potential carcinogenicity of red and processed meat in colorectal cancer (CRC): an overview on the current state of knowledge. *Infect Agent Cancer*. 2018;13(3)
35. Fonseca-Nunes A, Jakszyn P, Agudo A. Iron and cancer risk--a systematic review and meta-analysis of the epidemiological evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2014;23(1):12–31.
36. Jakszyn P, Bingham S, Pera G, Agudo A, Luben R, Welch A, i sur. Endogenous versus exogenous exposure to N -nitroso compounds and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study. *Carcinogenesis*. 2006;27(7):1497–501.
37. Weroha SJ, Haluska P. IGF System in Cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2012;41(2):335–50.
38. McCarty MF. Vegan proteins may reduce risk of cancer, obesity, and cardiovascular disease by promoting increased glucagon activity. *Med Hypotheses*. 1999;53(6):459–85.
39. Allen NE, Appleby PN, Davey GK, Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ. The associations of diet with serum insulin-like growth factor I and its main binding proteins in 292 women meat-eaters, vegetarians, and vegans. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(11):1441–8.



40. Dinu M, Abbate R, Gensini GF, Casini A, Sofi F. Vegetarian, vegan diets and multiple health outcomes: A systematic review with meta-analysis of observational studies. *Crit Rev Food Sci Nutr.* 2017;57(17):3640–9.
41. Knuppel A, Fensom GK, Watts EL, Gunter MJ, Murphy N, Papier K, i sur. Circulating Insulin-like Growth Factor-I Concentrations and Risk of 30 Cancers: Prospective Analyses in UK Biobank. *Cancer Res.* 2020;80(18):4014–21.
42. Vieira AR, Abar L, Chan DSM, Vingeliene S, Polemiti E, Stevens C, i sur. Foods and beverages and colorectal cancer risk: a systematic review and meta-analysis of cohort studies, an update of the evidence of the WCRF-AICR Continuous Update Project. *Ann Oncol.* 2017;28(8):1788–802.
43. Barrubés L, Babio N, Becerra-Tomás N, Rosique-Esteban N, Salas-Salvadó J. Association Between Dairy Product Consumption and Colorectal Cancer Risk in Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Epidemiologic Studies. *Adv Nutr.* 2019;10(suppl\_2):S190–211.
44. Guo Y, Shan Z, Ren H, Chen W. Dairy consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis of epidemiological studies. *Nutr Cancer.* 2015;67(4):555–68.
45. Sun Y, Lin L-J, Sang L-X, Dai C, Jiang M, Zheng C-Q. Dairy product consumption and gastric cancer risk: a meta-analysis. *World J Gastroenterol.* 2014;20(42):15879–98.
46. Harrison S, Lennon R, Holly J, Higgins JPT, Gardner M, Perks C, i sur. Does milk intake promote prostate cancer initiation or progression via effects on insulin-like growth factors (IGFs)? A systematic review and meta-analysis. *Cancer Causes Control.* 2017;28(6):497–528.
47. Tse G, Eslick GD. Egg consumption and risk of GI neoplasms: dose-response meta-analysis and systematic review. *Eur J Nutr.* 2014;53(7):1581–90.
48. Bradbury KE, Appleby PN, Key TJ. Fruit, vegetable, and fiber intake in relation to cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Am J Clin Nutr.* 2014;100 Suppl 1:394S-8S.

49. Ferro A, Costa AR, Morais S, Bertuccio P, Rota M, Pelucchi C, i sur. Fruits and vegetables intake and gastric cancer risk: A pooled analysis within the Stomach cancer Pooling Project. *Int J Cancer*. 2020;147(11):3090–101.
50. Food and Cancer Risk [Internet]. 2012 [citirano 30. travanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.cancer.net/navigating-cancer-care/prevention-and-healthy-living/food-and-cancer-risk>
51. Aune D. Plant Foods, Antioxidant Biomarkers, and the Risk of Cardiovascular Disease, Cancer, and Mortality: A Review of the Evidence. *Adv Nutr*. 2019;10(Suppl\_4):S404–21.
52. Boivin D, Lamy S, Lord-Dufour S, Jackson J, Beaulieu E, Côté M, i sur. Antiproliferative and antioxidant activities of common vegetables: A comparative study. *Food Chemistry*. 2009;112(2):374–80.
53. Sun J, Chu Y-F, Wu X, Liu RH. Antioxidant and antiproliferative activities of common fruits. *J Agric Food Chem*. 2002;50(25):7449–54.
54. Yang J, Liu RH, Halim L. Antioxidant and antiproliferative activities of common edible nut seeds. *LWT - Food Science and Technology*. 2009;42(1):1–8.
55. seeds | Health Topics | NutritionFacts.org [Internet]. [citirano 14. svibanj 2021.]. Dostupno na: <https://nutritionfacts.org/topics/seeds/>
56. DeLuca JAA, Garcia-Villatoro EL, Allred CD. Flaxseed Bioactive Compounds and Colorectal Cancer Prevention. *Curr Oncol Rep*. 2018;20(8):59.
57. Eat wholegrains, vegetables, fruit and beans [Internet]. WCRF International. [citirano 08. lipanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/eat-wholegrains-vegetables-fruit-and-beans/>
58. grains | Health Topics | NutritionFacts.org [Internet]. [citirano 30. travanj 2021.]. Dostupno na: <https://nutritionfacts.org/topics/grains/>

59. Zhang X-F, Wang X-K, Tang Y-J, Guan X-X, Guo Y, Fan J-M, i sur. Association of whole grains intake and the risk of digestive tract cancer: a systematic review and meta-analysis. *Nutr J.* 2020;19(52)
60. Reynolds A, Mann J, Cummings J, Winter N, Mete E, Te Morenga L. Carbohydrate quality and human health: a series of systematic reviews and meta-analyses. *Lancet.* 2019;393(10170):434–45.
61. Food Secrets of the World’s Longest-Lived People [Internet]. Blue Zones. 2020 [citirano 17. travanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.bluezones.com/2020/07/blue-zones-diet-food-secrets-of-the-worlds-longest-lived-people/>
62. Mahmutović A. Crijevna mikrobiota u pacijenata s poremećajima probavnog trakta. Zagreb: Sveučilište u Zagrebu, Medicinski fakultet; 2015.
63. Quagliani D, Felt-Gunderson P. Closing America’s Fiber Intake Gap. *Am J Lifestyle Med.* 2016;11(1):80–5.
64. Fiber and Health: The Latest Research | NutritionFacts.org [Internet]. [citirano 09. travanj 2021.]. Dostupno na: <https://nutritionfacts.org/topics/fiber/>
65. Louis P, Hold GL, Flint HJ. The gut microbiota, bacterial metabolites and colorectal cancer. *Nat Rev Microbiol.* 2014;12(10):661–72.
66. Wang W, Fang D, Zhang H, Xue J, Wangchuk D, Du J, i sur. Sodium Butyrate Selectively Kills Cancer Cells and Inhibits Migration in Colorectal Cancer by Targeting Thioredoxin-1. *Onco Targets Ther.* 2020;13:4691–704.
67. Tan J, McKenzie C, Potamitis M, Thorburn AN, Mackay CR, Macia L. The role of short-chain fatty acids in health and disease. *Adv Immunol.* 2014;121:91–119.
68. Wu GD, Chen J, Hoffmann C, Bittinger K, Chen Y-Y, Keilbaugh SA, i sur. Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science.* 2011;334(6052):105–8.
69. Bulsiewicz W. *Fiber Fueled: The Plant-Based Gut Health Program for Losing Weight, Restoring Your Health, and Optimizing Your Microbiome.* Avery; 2020.

70. Thornton JR. High colonic pH promotes colorectal cancer. *Lancet*. 1981;1(8229):1081–3.
71. Garrett WS. The gut microbiota and colon cancer. *Science*. 2019;364(6446):1133–5.
72. Kim S-K, Guevarra RB, Kim Y-T, Kwon J, Kim H, Cho JH, i sur. Role of Probiotics in Human Gut Microbiome-Associated Diseases. *J Microbiol Biotechnol*. 2019;29(9):1335–40.
73. Tomova A, Bukovsky I, Rembert E, Yonas W, Alwarith J, Barnard ND, i sur. The Effects of Vegetarian and Vegan Diets on Gut Microbiota. *Front Nutr [Internet]*. 2019;6:47.
74. tea | Health Topics | NutritionFacts.org [Internet]. [citirano 01. svibanj 2021.]. Dostupno na: <https://nutritionfacts.org/topics/tea/>
75. Aiello P, Sharghi M, Mansourkhani SM, Ardekan AP, Jouybari L, Daraei N, i sur. Medicinal Plants in the Prevention and Treatment of Colon Cancer. *Oxid Med Cell Longev*. 2019;2019:2075614.
76. Alcohol and Cancer Risk Fact Sheet - National Cancer Institute. 2018 [citirano 01. svibanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.cancer.gov/about-cancer/causes-prevention/risk/alcohol/alcohol-fact-sheet>
77. Does alcohol cause cancer? [Internet]. 2018 [citirano 01. svibanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/causes-of-cancer/alcohol-and-cancer/does-alcohol-cause-cancer>
78. Greger M., Stone G. *How Not to Die: Discover the Foods Scientifically Proven to Prevent and reverse disease*. Flatiron Books; 2015.
79. Green R, Milner J, Joy EJM, Agrawal S, Dangour AD. Dietary patterns in India: a systematic review. *Br J Nutr*. 2016;116(1):142–8.
80. Turmeric | Complementary and alternative therapy | Cancer Research UK [Internet]. [citirano 01. svibanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.cancerresearchuk.org/about-cancer/cancer-in-general/treatment/complementary-alternative-therapies/individual-therapies/turmeric>
81. Giordano A, Tommonaro G. Curcumin and Cancer. *Nutrients*. 2019;11(10).

82. Sharma RA, McLelland HR, Hill KA, Ireson CR, Euden SA, Manson MM, i sur. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res.* 2001;7(7):1894–900.
83. D’Elia L, Galletti F, Strazzullo P. Dietary salt intake and risk of gastric cancer. *Cancer Treat Res* 2014;159:83–95.
84. Salt: shaking up the link with stomach cancer [Internet]. WCRF International. 2016 [citirano 14. svibanj 2021.]. Dostupno na: <https://www.wcrf.org/salt-shaking-up-the-link-with-stomach-cancer/>