

# Koristi i rizici primjene odabranih dodataka prehrani u onkoloških bolesnika

---

**Bašić, Mia**

**Master's thesis / Diplomski rad**

**2023**

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

*Permanent link / Trajna poveznica:* <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:171:171280>

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

*Download date / Datum preuzimanja:* **2024-07-17**



*Repository / Repozitorij:*

[MEFST Repository](#)



**SVEUČILIŠTE U SPLITU**  
**KEMIJSKO-TEHNOLOŠKI FAKULTET**

**I**

**MEDICINSKI FAKULTET**

**Mia Bašić**

**BENEFITS AND RISKS OF USING PARTICULAR DIETARY SUPPLEMENTS  
IN CANCER PATIENTS**

**Diplomski rad**

**Akadska godina:**

**2022./2023.**

**Mentor:**

**doc. dr. sc. Diana Gujinović, mag. pharm**

**Split, listopad 2023.**

**Kemijsko-tehnološki fakultet i Medicinski fakultet**  
**Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacija**  
**Sveučilište u Splitu, Republika Hrvatska**

**Znanstveno područje:** Biomedicinske znanosti

**Znanstveno polje:** Farmacija

**Tema rada:** prihvaćena je na 79. sjednici Vijeća studija Farmacija te potvrđena na 35. sjednici fakultetskog vijeća Kemijsko tehnološkog fakulteta i 24. sjednici fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta

**Mentor:** doc. dr. sc. Diana Gujinović, mag. pharm.

## **KORISTI I RIZICI PRIMJENE DODATAKA PREHRANI U ONKOLOŠKIH BOLESNIKA**

Mia Bašić, broj indeksa: 218102

### **Sažetak**

**Cilj istraživanja:** s obzirom na nedostatak znanja o suplementaciji onkoloških bolesnika, a koji često posežu za „prirodnijim“ pripravcima u ljekarni, cilj ovoga rada prikazati je najnovije dokaze o potencijalnoj koristi i sigurnosti primjene pojedinih dodataka prehrani u bolesnika koji se liječe od različitih malignih bolesti.

**Metode:** elektronska bibliografska baza podataka PubMed pregledana je u ožujku i srpnju 2023. godine; jednom koristeći općenite ključne riječi iz MeSH rječnika, a drugi put koristeći nazive različitih suplemenata od interesa za koje postoje podatci o učestalosti primjene u ovakvih bolesnika ili već neki objavljeni relevantni rezultati. Pretraga je ograničena na petogodišnje razdoblje (2018.-2023.). Uključeni su isključivo radovi na ljudskim ispitanicima, neovisno o ustroju istraživanja. Kriteriji isključenja, između ostalog, odnosili su se na istraživanja odabrane suplementacije i prevencije nastanka raka.

**Rezultati:** primjena dodataka prehrani može biti povezana s pozitivnim ishodima u liječenju raka kroz jačanje učinka antitumorske terapije, odgađanje pojavnosti remisije ili smanjenje štetnih učinaka osnovne terapije, čime se osigurava i njezina veća podnošljivost. Dodatci prehrani koji bi mogli imati potencijalnu korist u onkoloških bolesnika, a prikazani su u ovome radu jesu redom beta-glukan, arabinoksilan, kvercetin, rutin, luteolin, kurkumin, berberin, epigalokatehin, graviola, beta-karoten, likopen, astaksantin, vitamin D te probiotici.

**Zaključak:** kako bi službene preporuke jednom stupile u praksu, potrebno je još studija o koristima i rizicima primjene dodataka prehrani u onkoloških bolesnika, visoke kvalitete provedbe, kao i općenito standardiziranje korisnih pripravaka u smislu određivanja pravilne formulacije i doziranja te prepoznavanja svih indikacija za koje su primjenjivi.

**Ključne riječi:** dodatci prehrani; suplementacija; tumor; rak; onkološki bolesnici

**Rad sadrži:** 57 stranica, 5 slika, 1 tablicu i 101 literaturnu referencu

**Jezik izvornika:** hrvatski

### **Sastav Povjerenstva za obranu:**

1. izv. prof. dr. sc. Ivana Mudnić, dr. med. – predsjednik povjerenstva
2. doc. dr. sc. Josipa Bukić, univ.spec. pharm.
3. doc. dr. sc. Diana Gujinović, mag. pharm.– član - mentor

**Datum obrane:** 20.10.2023.

**Rad je u tiskanom i elektroničkom (pdf format) obliku pohranjen** u Knjižnici Medicinskog fakulteta u Splitu, Šoltanska 2

## BASIC DOCUMENTATION CARD

## GRADUATE THESIS

**Faculty of Chemistry and Technology and School of Medicine  
Integrated Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy  
University of Split, Croatia**

**Scientific area:** Biomedical sciences

**Scientific field:** Pharmacy

**Thesis subject:** was approved by Council Undergraduate and Graduate Study of Pharmacy, no. 79 as well as by Faculty Council of Faculty of Chemistry and Technology, session no. 35 and Faculty Council of School of Medicine, session no. 24

**Mentor:** Ass.prof. Diana Gujinović, PhD

### BENEFITS AND RISKS FROM USING SUPPLEMENTS IN CANCER PATIENTS

Mia Bašić, index number: 218102

#### Summary

**Objectives:** taking into account the knowledge gap on dietary supplement use in cancer patients, who often reach for more "natural" preparations in pharmacies, the aim of this study was to present the latest evidence on the potential benefits and safety profile of particular dietary supplements in patients being treated for various malignant diseases.

**Methods:** the electronic bibliographic database PubMed was reviewed in March and July 2023; first using general keywords from the MeSH thesaurus, and the other time using the names of different supplements of interest for which there is data on the frequency of use in such patients, or previously published relevant findings. The search was limited to a five-year period (2018-2023). Only articles reporting studies on human subjects were included regardless of the study design. Among the exclusion criteria were studies focused on supplementation and cancer prevention.

**Results:** the use of dietary supplements can be associated with positive outcomes in cancer treatment by improving standard therapy, delaying remission, or reducing adverse effects of therapy, thus ensuring its better tolerability. Dietary supplements presented in this work from which cancer patients could potentially benefit are the following: beta-glucan, arabinoxylan, quercetin, rutin, luteolin, curcumin, berberine, epigallocatechin, graviola, beta-carotene, lycopene, astaxanthin, vitamin D and probiotics .

**Conclusion:** in order for the official recommendations to be put into practice, more high-quality studies on the benefits and risks of using dietary supplements in oncology patients are needed, as well as standardization of useful products in terms of correct formulation and dosage, and recognition of all indications for which they could be applicable.

**Key words:** nutritional supplements; supplementation; tumor; cancer; oncology patients

**Thesis contains:** 57 pages, 5 figures, 1 table and 101 references

**Original in:** Croatian

#### Defense committee:

1. prof. Ivana Mudnić, PhD, MD - chair person
2. assist. prof. Josipa Bukić, PhD, MPharm
3. assist. prof. Diana Gujinović, PhD, MPharm - supervisor

**Defense date:** 20.10.2023.

**Printed and electronic (pdf format) version of thesis is deposited in** Library of School of Medicine, Šoltanska 2.

## SADRŽAJ

1.UVOD .....	1
1.1 KAKO SE RAK RAZVIJA.....	2
1.2 EPIDEMIOLOGIJA RAKA.....	3
1.2.1 GLOBALNA EPIDEMIOLOGIJA .....	3
1.2.2 INCIDENCIJA RAKA U HRVATSKOJ.....	4
1.3 ČIMBENICI RIZIKA.....	5
1.4 NUTRIGENETIKA/NUTRIGENOMIKA.....	7
1.5 LIJEČENJE RAKA .....	9
1.5.1 KONVENCIONALNE METODE LIJEČENJA.....	9
1.5.2 CILJNA TERAPIJA.....	10
1.7 NUTRITIVNA EPIGENETIKA .....	11
1.8 ULOGA NUTRACEUTIKA U LIJEČENJU RAKA .....	14
1.8.1 NUTRACEUTIK.....	14
1.8.2 FUNKCIONALNA HRANA .....	14
1.8.3 DODATCI PREHRANI.....	14
1.8.4 LIJEKOVI VS. DODATCI PREHRANI .....	15
1.8.5 ULOGA NUTRACEUTIKA U LIJEČENJU RAKA .....	16
1.9 VAŽNOST SUPLEMENTACIJE ONKOLOŠKIH BOLESNIKA .....	16
2. CILJ ISTRAŽIVANJA.....	17
3.METODE .....	19
4.REZULTATI.....	22
4.1 DJELATNE KOMPONENTE IZ GLJIVA.....	23
4.1.1 BETA-GLUKAN .....	23
4.2 KEMIJSKI SPOJEVI IZ BILJAKA.....	25
4.2.1 ARABINOKSILAN .....	25
4.2.2 BERBERIN .....	26
4.2.3 POLIFENOLNI SPOJEVI .....	26
4.2.4 EPIGALOKATEHIN .....	32
4.3 BILJKE.....	33
4.3.1 GRAVIOLA .....	33
4.4 PROBIOTICI.....	34
4.5 VITAMINI I NJIHOVI DERIVATI .....	35
4.5.1 VITAMIN D.....	35
4.5.2 ANTIOKSIDATIVNI VITAMINI.....	36
4.5.3 KAROTENOIDI .....	37
4.6 UMOR KAO POSLJEDICA BOLESTI ILI NJEZINOG LIJEČENJA.....	39

5.RASPRAVA.....	41
6. ZAKLJUČAK .....	45
7.POPIS CITIRANE LITERATURE.....	47
8. SAŽETAK.....	55
9. ABSTRACT .....	56
10. ŽIVOTOPIS .....	57

## **Zahvala**

*Zahvaljujem svojoj dragoj mentorici doc. dr. sc. Diani Gujinović na ukazanom povjerenju, mentorstvu, prijateljstvu, požrtvornosti i strpljenju pri izradi ovog diplomskog rada.*

*Hvala i dragoj mentorici sa stručnog osposobljavanja Nikolini Šabić, mag. pharm., kao i ostalim djelatnicima, na svom prenesenom znanju, strpljenju, razumijevanju i savjetima za budući rad i život.*

*Veliko hvala mojoj obitelji, prijateljima i kolegama na razumijevanju, potpori i toplim riječima tijekom studija.*

## **POPIS OZNAKA I KRATICA:**

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

FDA – američka Agencija za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*)

HIV – virus humane imunodeficijencije (engl. *human immunodeficiency virus*)

HPV – humani papiloma virus

HZJZ – Hrvatski zavod za javno zdravstvo

NK-stanice – prirodne ubilačke stanice (engl. *natural killer cells*)

RCT – randomizirano kontrolirano istraživanje (engl. *randomized controlled trial*)

RNK – ribonukleinska kiselina

RR – omjer rizika (engl. *relative risk*)

TNF- $\alpha$  – faktor tumorske nekroze alfa (engl. *tumor necrosis factor alpha*)

UV – ultraljubičasto (engl. *ultraviolet*)



## **1.UVOD**

## 1.1 KAKO SE RAK RAZVIJA

Tumor je svako iznenadno i nenadzirano bujanje stanica kojim se formira nova rastuća tvorba u živom organizmu (1). Po svojoj prirodi, tumor može biti benignan i malignan. Ključna im je razlika u činjenici da se maligne stanice mogu odvojiti od matične tvorbe dalje krvotokom do drugih organa, a benigne ostaju na primarnom mjestu rasta (2). U fokusu rada su maligne novotvorine i postupanje s bolesnicima u kojih su prisutne i podvrgavaju se liječenju istih.

U skladu s definicijom u terminološkoj bazi hrvatskog strukovnog nazivlja, svaka „zloćudna novotvorina u tijelu koja nastaje nekontroliranim rastom i razmnožavanjem zloćudno promijenjenih stanica“ definira se kao rak (3). Zloćudne novotvorine mogu nastati bilo gdje u tijelu, a naziv dobivaju po tome u kojem su organu izvorno nastale, čak i ako metastaziraju na udaljena područja (2). Metastaza je sekundarni zloćudni tumor kojeg karakterizira invazija obližnjeg tkiva i posljedično prijenos malignih stanica primarnoga tumora limfom ili krvlju do udaljenih dijelova tijela (4).

Postoji mnogo tipova raka, a glavna je podjela na solidne i hematološke ili krvne. U najčešće rakove solidnih organa ubrajaju se rak dojke, prostate, pluća i kolona, dok u najčešće vrste hematološkog raka redom po brojnosti spadaju leukemije, limfomi i multipli mijelom. Ovim vrstama raka zajednička su općenita svojstva malignih stanica, ali mogu se međusobno razlikovati po načinima rasta, širenja i odgovora na terapiju. Pojedine vrste imaju veću sklonost metastaziranju, dok neke druge ostvaruju brži rast u manje vremena od ostalih. Uzevši u obzir navedeno, neke vrste optimalno je tretirati kirurški, neke radiološki, a neke medikacijski. Međutim, za optimalne rezultate, najčešća opcija liječenja odnosi se na kombinaciju dvaju ili više navedenih pristupa (2).

S obzirom na brzinu i učestalost odvijanja procesa replikacije deoksiribonukleinske kiseline (DNK) potrebnog za rast i opstanak živoga organizma, očekivano je da povremeno nastanu pogreške u vidu mutacija. Nastale mutacije u većini slučajeva izrazito se uspješno otklanjaju postojećim mehanizmima na staničnoj razini. Međutim, ponekad mutacije promaknu sustavu za popravljavanje pogrešaka u replikaciji DNK. Posljedično tomu, nastaje akumulacija takvih mutiranih stanica, što vodi u razvitak malignih tumorskih tvorbi. Spomenute mutacije smatraju se spontanim i nenamjernim internim mutacijama koje su odgovorne za čak dvije trećine sviju

rakova.

Primjerice, za rak prostate nema dokaza da su vanjski/okolišni ili biološki nasljedni faktori značajni i zaslužni za više od 5 - 9 % slučajeva. To implicira da je preostalih 90-ak % rakova nastalo zbog nepopravljenih pogrešaka nastalih prilikom replikacije DNK (5).

Drugi način nastanka mutacija vezan je uz vanjske faktore, kao što su primjerice pušenje, izlaganje ultraljubičastim zrakama, radijaciji, štetnim kemikalijama i virusima. Transformacija je složeni proces kojim se stanice raka razvijaju iz normalnih stanica. Pri prvom koraku, koji se naziva inicijacija (poticanje, nastajanje), događa se promjena u staničnom genetskom materijalu koja upućuje stanicu da postane kancerogena. Tvari koje imaju potencijal izazivanja promjena u genskom staničnom materijalu nazivaju se kancerogeni. Međutim, nisu sve stanice jednako osjetljive na izlaganje kancerogenim tvarima. U idućem koraku, nazvanom promocija (razvijanje), potaknuta stanica postaje kancerogena. Faza promocije utječe samo na one stanice koje su prošle inicijaciju (poticanje), stoga su za nastanak raka potrebna najčešće dva čimbenika: kombinacija osjetljive stanice i izloženost kancerogenima. Normalna stanica transformacijom postaje kancerogena i zbog toga ima promijenjen DNK. Često je iznimno teško otkriti promjene u staničnoj DNK koje su se dogodile, ali katkad promjena u veličini ili obliku jednog kromosoma može ukazivati na određenu vrstu raka (6).

Primjerice, u slučaju raka pluća, njih 80-90% bilo je moguće izbjeći jer su uzrokovani pušenjem. Nasljednost u ovom tipu raka ne igra nikakvu važnu ulogu, a preostali slučajevi razvili su se zbog pogrešaka pri replikaciji DNK (5).

## **1.2 EPIDEMIOLOGIJA RAKA**

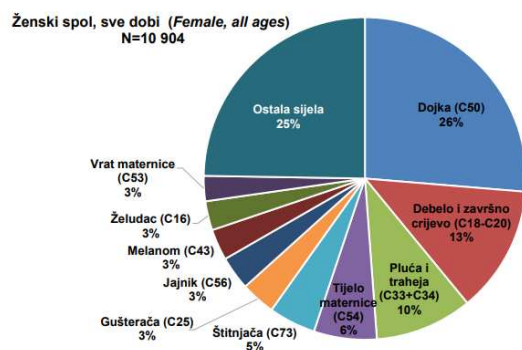
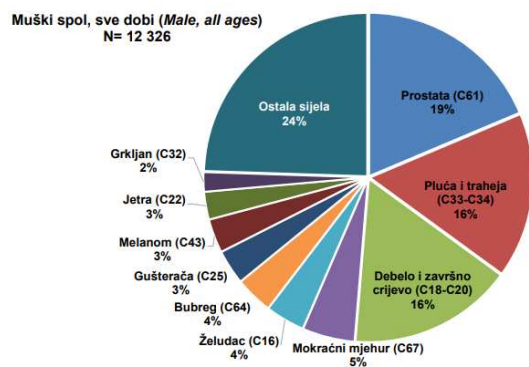
### **1.2.1 GLOBALNA EPIDEMIOLOGIJA**

Prema najnovijoj statističkoj obradi organizacije *World Cancer Research Fund International*, objavljenoj 2020. godine, u svijetu je zabilježeno 18,1 milijuna slučajeva raka, od čega je 51,4% bilo među muškom populacijom. Tri najčešće vrste raka u cjelokupnoj populaciji neovisno o spolu bile su: rak dojke (12,5%), rak pluća (12,2%) i kolorektalni rak (10,7%). Među muškom populacijom, najviše je slučajeva raka pluća (15,4%), prostate (15,1%) i kolorektalnog raka (11,4%), a među ženskom rak dojke (25,8%), kolorektalni (9,9%) i rak pluća (8,8%) (7).

## 1.2.2 INCIDENCIJA RAKA U HRVATSKOJ

Po brojnosti, rak je drugi uzrok smrti u Hrvatskoj, odmah iza bolesti kardiovaskularnog sustava. To ga čini značajnim javnozdravstvenim problemom, zbog čega treba težiti implementiranju edukacija o prevenciji i novih spoznaja o opcijama liječenja u naš zdravstveni sustav (8). Najčešća sijela raka u Hrvatskoj u muškoj populaciji u 2020. godini bila su: rak prostate (19%), rak pluća i traheja (16%) te rak debelog i završnog crijeva (16%). Najčešća sijela u ženskoj populaciji bila su: rak dojke (26%), rak debelog i završnog crijeva (13%) te rak pluća i traheje (10%) (9). Spomenuta statistička podjela prikazana je shematskim prikazom (**Slika 1**), potpuno preuzetim iz službenog dokumenta Hrvatskog zavoda za javno zdravstvo (Bilten br. 45), koji obrađuje incidenciju raka u Hrvatskoj u 2020. godini.

Usporedivši svjetski i državni epidemiološki prikaz prevalencije različitih vrsta raka uzimajući u obzir spol, primjećujemo da statistički podaci ukazuju da su iste vrste raka po učestalosti prisutne u Hrvatskoj, kao i generalno gledajući u svijetu.



**Slika 1.** Najčešća sijela raka u Hrvatskoj prema spolu u 2020. godini.

Izvor: Bilten br.45, HZJZ; potpuno preuzeta iz izvora (9).

### 1.3 ČIMBENICI RIZIKA

Iako postoje razni čimbenici rizika za razvoj raka koji su nam poznati, to je područje koje se i dalje aktivno istražuje. Biti informiran o rizičnim čimbenicima izrazito je bitno jer je prevencija u odnosu na liječenje neusporedivo bolja opcija za potencijalnog bolesnika, zdravstveno osoblje i opterećeni zdravstveni sustav.

Podloga razvitku svake vrste raka nastanak je mutacije. Čimbenike rizika možemo klasificirati u dvije skupine: biološki nasljeđene mutacije i mutacije potaknute uvjetima u okolišu. Mutacije zadobivene po rođenju odgovorne su za otprilike 10% svih dijagnosticiranih vrsta raka. Pozitivna obiteljska anamneza važan je čimbenik rizika. Na primjer, rizik od razvoja nekih vrsta raka dojke i/ili jajnika povećava se 1,5 do 3 puta u žena čije su majka, baka ili sestra imale taj rak. Postojanje neke specifične promjene (mutacije) gena povezano je s nekim vrstama raka dojke, češće u nekim etničkim skupinama i obiteljima. Učestalost ponavljajuće dijagnoze nekih vrsta raka kože i debelog crijeva unutar iste obitelji također može se pojaviti (10).

Vrste raka koje su potaknute okolišnim čimbenicima dijele se na one koji se mogu kontrolirati (primjerice pušenje, izlaganje suncu) i one na koje se ne može utjecati (primjerice radijacija iz tla, onečišćenje zraka) (10).

Najvažniji okolišni čimbenik na kojega možemo utjecati jest pušenje. Prema jednom istraživanju provedenom u Njemačkoj, otprilike 30% smrti u Nijemaca oboljelih od raka smatralo se povezanima s konzumacijom duhana. Pušenje cigareta povećava rizik za nastanak raka usta, usne šupljine, jezika, jednjaka, grkljana, nosa, paranazalnih sinusa, dušnika, dušnica, pluća, želuca, gušterače, jetre, bubrega, mokraćnog mjehura, kao i drugih. Prestanak pušenja značajno umanjuje rizik za nastanka raka povezanog s pušenjem i pušače je stoga važno uvijek poticati na prestanak (11).

Drugi okolišni čimbenik kojega možemo kontrolirati vlastito je izlaganje UV zračenju, uključujući sunčanje i odlaske u solarij. Incidencija i stopa mortaliteta od raka kože sve je veća iz godine u godinu, što rak kože čini sve važnijim javnozdravstvenim problemom (12).

Kronična infekcija s visokorizičnim tipovima Humanog papiloma virusa (16, 18, 31, 33, 35, 39, 45, 51, ...) čimbenik je rizika za razvoj raka grlića maternice (13). Od ostalih virusa, citomegalovirus povezuje se s uzrokovanjem Kaposijevog sarkoma, virus hepatitisa B s rakom jetre, Epstein Barrov virus s Burkittovim limfomom i HIV s limfomima i drugim vrstama raka

krvnog sustava (10).

Iako su mnoge kemikalije poznati uzročnici raka, za brojne druge još uvijek se samo pretpostavlja kako uzrokuju rak. Učestala izloženost nekim kemikalijama, najčešće na poslu ili u domu, može uvelike povećati vjerojatnost da će se u osobe razviti rak, često godinama kasnije. Primjerice, izloženost azbestu može uzrokovati rak pluća i rak poplućnice. Rak je dokazano češći u pušača cigareta koji su bili izloženi azbestu (10).

Umjerena do intenzivna konzumacija alkohola odgovorna je za otprilike 4% od ukupnog broja oboljelih od raka u svijetu. Konzumiranje alkohola čimbenik je rizika za više vrsta raka, uključujući rak usne šupljine, ždrijela, grkljana, jednjaka, želudca, jetre, kolorektuma, središnjeg živčanog sustava, gušterače, dojke i prostate. Potrebno je još točno dokazati dodatne nepovoljne učinke alkohola na ljudsko tijelo. Zasad je poznato da se etanol metabolizira u acetaldehid koji oštećuje DNK i blokira sintezu nove DNK, kao i njezin popravak, dok i etanol i acetaldehid ometaju proces metilacije DNK. Etanol također inducira upalu i oksidativni stres koji vodi do lipidne peroksidacije i daljnjih oštećenja DNK (14). Postoje dokazi da su neke populacije podložnije negativnim učincima alkohola u odnosu na druge na temelju genetskih varijacija (15).

Pretilost je multifaktorijalna bolest koja pogoršava ishode stanja poput kongestivnog srčanog zatajenja, ateroskleroze i dijabetesa. Također, u stanju pretilosti događaju se brojne metaboličke alteracije koje stvaraju prokancerogene uvjete. Povećana tjelesna težina vodi povećanju razine estrogena, stanju kronične upale i hipoksije, odnosno uvjetima koji pogoduju nastanku i opstanku malignih stanica. Pretilost povećava rizik za nastanak nekoliko vrsta raka, kao što su rak bubrega, endometrija, kolona, jednjaka i dojke. Iz tog razloga pretilost treba shvatiti kao ozbiljan čimbenik rizika modernog vremena (16).

Prehrana je još jedan izrazito važan čimbenik nastanka raka, posebice u kontekstu gastrointestinalnog sustava. Utjecaj raznih djelatnih komponenti iz različitih namirnica (primarno voća i povrća) ispitan je u brojnim istraživanjima. Pokazan je djelotvoran učinak pojedinih komponenti na inhibiciju kancerogeneze (akumulacije mutacija u genu) tijekom faze inicijacije ili promocije ili progresije. Nutrijenti prisutni u voću i povrću potencijalno mogu inducirati detoksifikacijske puteve, utjecati na stanični ciklus i njegovu progresiju, utjecati na međustaničnu signalizaciju i komunikaciju, kao i deaktivirati nastale slobodne radikale, stimulirati imunološki sustav i modulirati hormonalni metabolizam, što sve može prevenirati

razvoj raka (17). Vlakna iz hrane igraju važnu ulogu u regulaciji normalne crijevne funkcije i održavanju zdrave crijevne mukoze. Premda postoje neki dokazi da prehrana siromašna vlaknima stvara predispoziciju za kancerogenezu u crijevu, i dalje nije utvrđeno bi li povećan unos vlakana mogao zaista prevenirati rak debelog crijeva (18). U različitim studijama pokušalo se utvrditi povezanost između prehrambenih navika promatrane populacije i učestalosti određene vrste raka na tom području. Premda neki znanstvenici smatraju da je riječ o previše varijabilnom i opširnom području za konkretne rezultate, drugi vjeruju da su uspjeli prikazati statistički značajnu povezanost. Primjerice, u zapadnim državama prevladava prehrana u kojoj obiluje konzumacija crvenog mesa, slatkih pića, rafiniranih ugljikohidrata i slanih grickalica, a što je povezano s povećanim rizikom za nastanak raka crijeva u odnosu na neke druge populacije (5). S druge strane, u sustavnom pregledu i meta-analizi objavljenom u *European Journal of Nutrition* 2021. godine, pokazalo se da je najveća adhezija mediteranskom tipu prehrane povezana sa smanjenim rizikom smrti u oboljelih od raka u generalnoj populaciji, kao i smanjenjem smrtnosti sviju uzroka u preživjelih od raka, uključujući raka kolona, rektuma, glave, vrata, dišnog sustava, želuca, jetre i mokraćnog mjehura (19).

Neliječena infekcija s *Helicobacter pylori* bakterijom uzrokuje gastritis koji može dovesti do raka želuca. Procjenjuje se da je 40-70% oboljelih od raka želuca bilo pozitivno na *Helicobacter pylori* testu. Ostali faktori koji su se pokazali povezanima s nastankom raka želuca su starija životna dob, muški spol, neispravno skladištenje hrane, pušenje, konzumiranje slane hrane ili crvenog mesa (17). Također, prehrana bogata dimljenim i ukiseljenim namirnicama povećava vjerojatnost razvoja raka želuca što potvrđuje zašto je ovo izrazito često oboljenje u Japanu (10).

#### **1.4 NUTRIGENETIKA/NUTRIGENOMIKA**

Nutrigenomika je znanstvena disciplina koja proučava interakciju između bioaktivnih komponenti u hrani i ljudskih gena. Razumijevanje međusobnog utjecaja gena i spojeva iz hrane fundamentalno je za identifikaciju onih pojedinaca koji bi imali koristi od uvođenja ili izbacivanja određenih nutrijenata iz prehrane (20). U posljednjim desetljećima dogodila se izrazita promjena životnog stila i prehrambenih navika, zbog čega se povećala incidencija razvoja kroničnih bolesti, kao i nekih tipova raka (21).

Najčešće je korelacija nutraceutika i gena bezazlena, ali ponekad su moguće i na zdravlje štetne

posljedice. Štoviše, ustanovljeno je i da su nutritivne potrebe različite u različitim pojedincima. Sekvenciranjem ljudskog genoma otkrivena je značajna heterogenost, što je ujedno i razlog za različit odgovor na prehranu među pojedincima (21).

Posebna pažnja pridaje se ispitivanju uloge bioaktivnih spojeva u kombinaciji s konvencionalnom terapijom, i to iz genomske perspektive, s naglaskom na utjecaj prirodnih komponenti na kapacitet inhibicije mehanizama rezistencije lijekova s kojima se primjenjuju (22).

Neke prirodne supstancije mogu pojačati, a neke smanjiti učinak lijekova. Otkriveno je da, osim esencijalnih, i neesencijalni nutrijenti, koji se spominju u **Tablici 1**, imaju učinak na procese povezane s rakom. Zapaženo je da navedene bioaktivne komponente utječu na stanične mehanizme, uključujući tumorske mehanizme, hormonsku homeostazu, stanična signaliranja, kontrolu staničnog ciklusa, staničnu smrt ili angiogenezu (22). Ne djeluju sve komponente na sve stanične procese, već je potrebno ustanoviti daljnjim istraživanjima koji je učinak najizraženiji i od interesa (20).

**Tablica 1.** Popis komponenti iz hrane s potencijalnim antitumorskim učinkom (20).

GRUPA NUTRIJENATA	PRIMJERI
Fitokemikalije	karotenoidi, flavonoidi, indoli, alil-sumporni spojevi, izotiocijanati
Zookemikalije	konjugirana linolna kiselina, omega 3 masne kiseline, niskomolekularni peptidi
Fungokemikalije	beta-karoten, lentinan, sizofilan
Bakteriokemikalije (formirano fermentacijom gastrointestinalne flore)	equol (izoflavandiol), butirac, i dr.

Izvor: prevedeno iz knjige *Nutritional Oncology, Chapter 2: Nutrigenomics and Nutrigenetics*

S obzirom na sve veću akumulaciju dokaza kako je rak multifaktorska i genetski uvjetovana bolest, liječenje teži personaliziranom pristupu. Zahvaljujući razvitku nutrigenomike, teži se i tome da u budućnosti primjena bioaktivnih spojeva putem hrane ili dodatka prehrani također



bude personalizirana (19). Vjeruje se da odabir namirnica ima značajan utjecaj na sve stadije oboljenja od raka. Različite bioaktivne komponente utječu na proces kancerogeneze tako da stimuliraju ili inhibiraju procese od važnosti (21). Primjerice, beta-karoten, poznat kao antioksidans s brojnim znanstvenim benefitima, u drugim studijama pokazao se kao izrazito štetan dodatak prehrani za bolesnike koji ga redovito konzumiraju. Zanimljivo je da oni koji imaju jednu kopiju alela za leucin (prolin/leucin) nose 80% veći rizik za rak pluća, a s dvije kopije alela za leucin (leucin/leucin) čak 130% veći rizik u odnosu na one s prolinskim genotipom (prolin/prolin) (20).

Što se više radi na podizanju svijesti o isprepletenosti nutrigenomike i raka, prevencija nastanka raka bit će uspješnija.

## **1.5 LIJEČENJE RAKA**

### **1.5.1 KONVENCIONALNE METODE LIJEČENJA**

Najstarija metoda liječenja raka podrazumijeva kirurško odstranjivanje maligne tvorbe. Uklanjanje raka najučinkovitija je opcija u ranijim stadijima bolesti i uvijek se poseže prvo za tim ukoliko je moguće. Nekad je isključivo operacija dostatna za potpuno uklanjanje maligniteta (najčešće rak grlića maternice, dojke, debelog crijeva), ali često se kombinira s radioterapijom, kemoterapijom, oboje ili nečim četvrtim (23).

Radijacija je primjenjivanje visokih doza x-zračenja na točno određeno mjesto gdje je prisutan rak. Učinak radioterapije bazira se na usporavanju rasta ili na uništenju ozračenih DNK koje nastupa nakon nekoliko dana ili tjedana (24). Zračenjem se razaraju brzodijeljuće stanice kao što su stanice raka, ali nažalost i kose, kože, sluznice crijeva, jajnika, sjemenika i koštane srži. Normalne stanice nastoje se što više zaštititi precizno ciljanim zrakama. O veličini ozračenog područja i blizini zdravog tkiva ovisi koliko će zrake štetno djelovati na normalna tkiva (25).

Kemoterapija podrazumijeva primjenu lijekova koji ometaju stanični ciklus u raznim fazama odvijanja (neki i neovisno o fazi staničnog ciklusa) i na taj način posljedično onemogućavaju daljnju replikaciju DNK i transkripciju RNK, odnosno tumorski rast, opstanak i diferencijaciju (26). Kemoterapeutici obuhvaćaju alkilirajuća sredstva, antimetabolite, biljne alkalioide, protutumorske antibiotike i enzime (27). S obzirom na ciljno mjesto djelovanja, konvencionalni kemoterapeutici neselektivni su lijekovi koji nisu usmjereni samo na uništenje malignih stanica,

već i zdravih stanica, i to primarno onih koje se brzo dijele. Zbog takvog manjka selektivnosti, ova vrsta liječenja nosi brojne nuspojave, ali unatoč tomu i dalje je vrlo vrijedan i učinkovit način liječenja. Slijed primjene kemoterapije može biti različit ovisno o veličini maligne tvorbe (2). Ako je rak tolike veličine da je kirurško odstranjivanje moguće, kemoterapija se obavlja nakon i naziva se adjuvantnom kemoterapijom. U slučaju da bolesnik ima uznapredovalu ili lokalno uznapredovalu bolest koja je inicijalno inoperabilna ili granično operabilna, kemoterapija smatra se neoadjuvantnom i provodi se prije kirurškog zahvata ne bi li ga učinila mogućim. Kemoterapija može biti jedina i dovoljna opcija liječenja i tada se definira kao primarna kemoterapija. Uz kemoterapiju ili radioterapiju, kod nekih specifičnih slučajeva, može se primjenjivati i hipertermija, odnosno zagrijavanje određenog dijela ili cijelog tijela na 45°C što pojačava učinkovitost korištenog tretmana na malignu tvorbu (2).

## **1.5.2 CILJNA TERAPIJA**

### **IMUNOTERAPIJA TUMORA**

Cilj je svakog imunoterapijskog liječenja potaknuti antitumorske imunološke odgovore u bolesniku na razne načine. Imunoterapija se može izvršavati pasivno i aktivno.

Najpoznatiji pasivni način imunoterapije jest primjena protutijela. Upotrebljavaju se monoklonska protutijela koja se vežu na tumorske antigene i aktiviraju domaćinov sustav komplementa ili fagocite, koji potom uništavaju tumorske stanice. Adoptivna terapija drugi je način imunoterapije koji podrazumijeva uzimanje tumorskih infiltracija bolesnika i izolaciju limfocita T. Oni se potom umnože u kulturi i ubrizgaju nazad u bolesnikov krvotok i na takav način snažnije napadaju i uništavaju malignu tvorbu.

Stimulacija aktivne imunosti na tumore vrši se cijepljenjem. Bolesniku se odrede tumorski antigeni od važnosti, izoliraju, umnože i onda vrata nazad u tijelo cijepljenjem s ciljem izazivanja imunološkoga odgovora. Stimulacija imunološkog sustava ostvaruje se i blokadom inhibicijskih mehanizama koji inače suprimiraju imunološki sustav da ne bi preburno reagirao, ali u ovakvom stanju nije poželjno suprimiranje imunološkoga odgovora jer je on poželjan (28).

## **HORMONSKA TERAPIJA**

Hormonskom terapijom liječe se maligni tumori čiji rast ovisi o prisutstvu hormona. Ovi lijekovi stoga onemogućuju dostupnost takvih hormona u tijelu, bilo sprječavanjem njihove proizvodnje ili interferiranjem s njihovim djelovanjem u organizmu. Najčešći hormonski ovisni tumori zahvaćaju dojku, jajnike, maternicu, testise i prostatu. Ovakva vrsta liječenja često se kombinira s drugim dostupnim opcijama. Moguća je primjena prije radioterapije ili operacije sa svrhom smanjenja malignog tumora, ili nakon glavnog načina liječenja kako bi se umanjio rizik povratka bolesti (24).

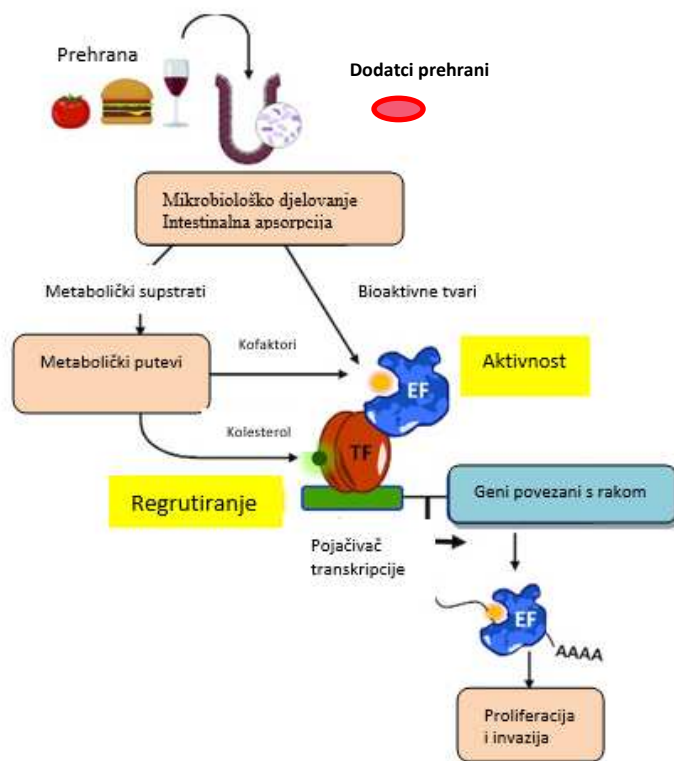
### **1.6 POTENCIJAL DODATAKA PREHRANI**

U posljednjih pet godina posebno je zamijećen porast broja istraživanja na temu dodataka prehrani za bilo kakvu indikaciju, pa tako i liječenje raka. Nakon uspostavljene dijagnoze, onkološki bolesnici vrlo često posežu za različitim dodatcima prehrani zbog raznih motiva: liječenje nastale deficijencije kao nuspojave osnovne terapije, općenito smanjenje manifestacija nuspojave osnovne terapije, potpora imunitetu, vjeruju da je primjena dodataka prehrani prirodniji pristup, savjetovali su ih ljudi iz njihove okoline (29). Međutim, u kontekstu smanjenja nuspojave ili pojačanja učinka osnovne terapije liječenja raka leži potencijal za širu primjenu dodataka prehrani na prirodnoj bazi.

### **1.7 NUTRITIVNA EPIGENETIKA**

Za razliku od nutrigenetike koja proučava interakcije nutrijenata s genima i posljedičnu mogućnost razvoja raka, nutritivna epigenetika bavi se načinom na koji nutrijenti djeluju na metilaciju DNK i modifikaciju histona. Epigenetskim modifikacijama može se pripisati važna uloga u pojavnosti bolesti i različitim patogeneza (21).

Dobro je poznato da alteracije epigenoma imaju utjecaj na sam razvoj raka, kao i njegovu progresiju. Epigenetika je visokoovisna o svojoj okolini, uključujući hranu ili dodatke prehrani (**Slika 2**). Oni kao izvor metaboličkih supstrata utječu na sintezu kofaktora ili supstrata za kromatin ili enzima koji modificiraju RNK (30).



**Slika 2.** Učinak hranjivih tvari iz hrane na genetskoj razini.

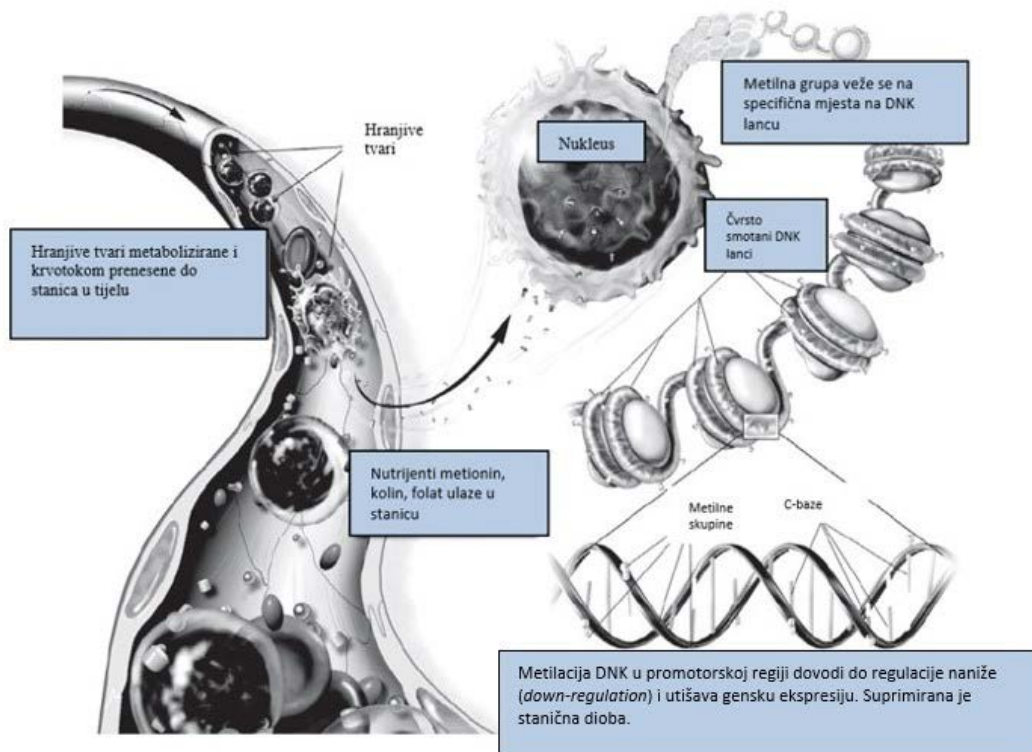
Izvor: Prevedeno na hrvatski jezik i modificirano (31).

Mnogobrojni regulacijski proteini kao što je DNK metiltransferaza sastavni su dio epigenetskih procesa. Metilacija DNK proces je dodavanja metilne skupine molekuli DNK. Na ovakav se način može promijeniti aktivnost DNK bez mijenjanja sekvence, odnosno nukleotidnog slijeda (31).

DNK-metiltransferaza enzim je ovisan o unosu određenih nutrijenata koji ga potiču da pojačano prenosi metilnu grupu sa S-adenozil metionina na specifično mjesto na DNK. Također, S-adenozil metionin svoje komponente crpi iz sastavnica hrane kao što su vitamini B2, B6, B9 i B12. Smanjenje unosa navedenih vitamina može smanjiti intenzitet metilacija DNK. Pri hipermetilaciji DNK suprimiraju se transkripcijski geni, dok pri hipometilaciji može doći do razvoja maligne bolesti, primjerice raka prostate ili hepatocelularnoga raka (21).

S obzirom da ni hipometilacija ni hipermetilacija nisu poželjna stanja, koja povećavaju rizik karcinogeneze, treba s oprezom donositi odluke s faktorima koji mogu modificirati metilaciju. Neke od bioaktivnih tvari povećavaju metilaciju DNK. U takve tvari spadaju vitamini B skupine (B12 i B9), cink, kolin, betain i metionin, polifenoli te vitamin A (31). Na **Slici 3 prigodno je ilustrirano** kako se hranjive tvari iz unesene hrane izdvoje metaboliziranjem i dospiju u

krvotok, zatim se apsorbiraju i ulaze u stanice. Tu nailaze na čvrsto smotane DNK lance te potiču vezanje metilne grupe na specifična mjesta na lancu.



**Slika 3.** Put hranjivih tvari do stanične razine i regulacija metilacije DNK.

Izvor: prevedeno na hrvatski jezik (31).

Histoni su proteini koji formiraju nakupinu oko koje je obavijena DNK u kromosomu. Histonske deacetilaze enzimi su koji kidaju acetilnu skupinu i omogućavaju da se histon veže na DNK i inhibira gensku transkripciju. Nekoliko je studija pokazalo da su bioaktivne tvari butirat, sulforafan, resveratrol i dialil disulfid modifikatori tog enzima. Međutim, daljnja istraživanja potrebna su da se otkrije način na koji ove bioaktivnice modificiraju histone i posljedično gensku ekspresiju. Dotad bi se trebala ne zanemariti pretpostavka da produljena izloženost ovim djelatnim tvarima ima svoj utjecaj na odvijanje i ozbiljnost brojnih bolesti, uključujući rak (31).

## **1.8 ULOGA NUTRACEUTIKA U LIJEČENJU RAKA**

### **1.8.1 NUTRACEUTIK**

Nutraceutik se definira kao hrana ili komponenta iz hrane koja tijelu pruža medicinske ili zdravstvene koristi, uključujući prevenciju i liječenje bolesti. Smatra se prirodnijim načinom postizanja terapijskih rezultata uz manji rizik od nuspojava (22). Sve je više istraživanja o vezama između prehrane, unosa hranjivih tvari, tjelesne aktivnosti i preživljenja raka (23). Pod ovim širim terminom obuhvaćena je funkcionalna hrana i dodatci prehrani.

### **1.8.2 FUNKCIONALNA HRANA**

Neki smatraju kako je funkcionalna hrana svaka hrana koja ima zdravstvenu vrijednost van svoje osnovne namjene (a što bi bilo utažiti glad), poput topivih vlakana koja se nalaze u zobenoj kaši i mononezasićenih masti iz avokada. Funkcionalna hrana može uključivati hranu koja je naknadno obogaćena kako bi se ponovno dosegla razina hranjivih tvari kao prije procesa preradbe (obogaćeno brašno), poboljšala nutritivna kvaliteta hrane s inače nedostatkom hranjivih tvari (kalcij u soku od naranče) ili riješila javnozdravstvena pitanja (vitamin D u mlijeku, jodirana kuhinjska sol) (32).

### **1.8.3 DODATCI PREHRANI**

Dodatci prehrani koncentrirani su izvori hranjivih tvari ili drugih tvari prehrambenog ili fiziološkog učinka. Na tržištu su dostupni isključivo zapakirani i to ili pojedinačno ili u kombinaciji. Na pakiranju dodatka prehrani, vanjskom ili unutarnjem, nije dozvoljeno isticanje da pripravak ima ikakva svojstva prevencije i liječenja bolesti ljudi. Također, nisu dozvoljeni ni navodi da uravnotežena i raznolika prehrana ne može općenito pružiti dostatne količine tih hranjivih tvari (33).

Prema definiciji američke Agencije za hranu i lijekove (engl. *Food and Drug Administration*, FDA) dodatak prehrani proizvod je namijenjen za ingestiju koji, između ostalog, sadrži hranjive tvari namijenjene nadopunjavanju regularne prehrane. Pojam dodatak prehrani uključuje vitamine i minerale, biljke i alge, aminokiseline, enzime i žive mikrobiološke kulture (obično nazvane "probiotici") i koncentrate, metabolite, ekstrakte, kao i kombinacije bilo čega od navedenog. Dodatci prehrani mogu se naći u mnogim oblicima, kao što su tablete, tvrde kapsule, meke kapsule, gumeni bomboni, sirupi, koncentrirane kapi, prašci za otapanje, direktni

prašci, granule... (34).

#### **1.8.4 LIJEKOVI VS. DODATCI PREHRANI**

U svrhu usporedbe s dodatcima prehrani, bitno je definirati pojam lijeka. U sklopu članka 3. Zakona o lijekovima lijekom se smatra „svaka tvar ili kombinacija tvari prikazana sa svojstvima liječenja ili sprječavanja bolesti kod ljudi ili svaka tvar ili kombinacija tvari koja se može upotrijebiti ili primijeniti na ljudima u svrhu obnavljanja, ispravljanja ili prilagodbe fizioloških funkcija farmakološkim, imunološkim ili metaboličkim djelovanjem ili za postavljanje medicinske dijagnoze.“ (35).

Za razliku od lijekova, dodatci prehrani ne smiju na pakiranju imati tvrdnje koje se pozivaju na liječenje ili ozdravljenje, kao što je već naglašeno, budući da u Republici Hrvatskoj oni nisu regulirani Zakonom o lijekovima, već Zakonom o hrani. Provedba složenih kliničkih ispitivanja koja se odvijaju u nekoliko faza nije potrebna za dodatke prehrani prije puštanja na tržište, budući da je to zahtjev koji se odnosi samo na lijekove i koji je uređen Zakonom o lijekovima. U Zakonu o hrani ne postoji službena definicija dodataka prehrani, ali navedene su nadležnosti Ministarstva za poljoprivredu koje je dužno uspostaviti politiku sigurnosti hrane unutar područja (opća načela propisa o hrani, opća pravila higijene, opća i posebna pravila službenih kontrola hrane, mikrobiološki kriteriji, označivanje, reklamiranje i prezentiranje hrane, ovlašćivanja službenih i referentnih laboratorija za hranu, ostataka pesticida, zahtjeva za kvalitetu hrane, i slično) (36).

Važno je također istaknuti kako postoji Pravilnik o dodatcima prehrani, kojega donosi ministar zdravlja uz suglasnost ministra poljoprivrede, i kojim se propisuju uvjeti koje moraju ispunjavati dodatci prehrani u vezi sastava, označavanja i stavljanja na tržište (37). Prema članku 8 navedenog Pravilnika, propisano je da je količina hranjivih tvari ili drugih tvari s fiziološki učinkom prisutnih u dodatcima prehrani izražena na temelju vrijednosti analiza dobivenih od proizvođača (37). Drugim riječima, ne rade se dodatne analize od strane nekog neovisnog tijela. Također, prema članku 9. Pravilnika o dodatcima prehrani „subjekt u poslovanju s hranom koji je odgovoran za stavljanje na tržište Republike Hrvatske dodatka prehrani obvezan je ministarstvu nadležnom za zdravlje prijaviti svaki proizvod u monitoring program sukladno posebnom propisu. Na tržište se mogu stavljati samo dodaci prehrani koji su uvršteni u monitoring program“ (37).

### **1.8.5 ULOGA NUTRACEUTIKA U LIJEČENJU RAKA**

Kod brojnih slučajeva različitih vrsta raka značajan se rezultat postigao kombiniranjem bioaktivnih, epigenetski aktivnih tvari s kemoterapijom. Međutim, postoje još uvijek brojni izazovi kod primjene nutraceutika u liječenju raka. Bioaktivne tvari, primjerice, imaju više mehanizama djelovanja i zbog toga je otežano određivanje bioraspoloživosti djelatne komponente. Također, neki su epigenetski procesi reverzibilni, a reverzibilnost može umanjiti učinkovitost terapije u liječenju raka. Rezultati su se pokazali boljima pri kombiniranju epigenetski aktivnih tvari s klasičnom kemoterapijom u odnosu na kombinacije s imunoterapijom. Korištenje ovih pripravaka nikako nije prvi izbor u liječenju ozbiljnog zdravstvenog stanja kao što je rak, već se poseže za ovim opcijama samo ukoliko ne postoji zadovoljavajući odgovor uobičajenim terapijskim opcijama. Veći je učinak postignut ako se uključe u liječenje bolesti koja nije ili jest minimalno uznapredovala (38, 39).

### **1.9 VAŽNOST SUPLEMENTACIJE ONKOLOŠKIH BOLESNIKA**

S obzirom na porast opće svijesti o vezama između prehrane, unosa hranjivih tvari, tjelesne aktivnosti i preživljenja raka (38), potrebno je što više znanstvenih studija u budućnosti posvetiti ovom izuzetno važnom području. Pored dodatka prehrani za koje je potencijalno pozitivan učinak u onkoloških bolesnika pokazan i u znanstvenim ispitivanjima i praksi, kao što su imunomodulator biljnog porijekla arabinoksilan, beta-glukan, probiotici za ublažavanje nuspojava kemoterapije (40), polifenolni spojevi i drugi, sigurno postoje još brojni dodatci koji nose jednako dobar potencijal za ostvarivanje dobrobiti za onkološke bolesnike. Međutim ne postoji dovoljno provedenih istraživanja, ili čak postoji, ali novijega datuma, pa zdravstveni djelatnici još uvijek nisu dovoljno ohrabreni preporučiti ih ovoj delikatnoj skupini bolesnika. U PubMed bibliografskoj bazi podataka primijećen je eksponencijalan rast broja znanstvenih članaka na ovu temu, što znači da ona sve više intrigira svjetske znanstvenike i javnost. Između ostalih, benefiti od primjene dodatka prehrani uz klasično farmakološko liječenje mogu biti u vidu smanjenja nuspojava lijekova, dodatne podrške imunološkom sustavu u sprječavanju rasta ili apoptozi zloćudnih stanica, ili povećanju izdržljivosti organizma kako bi organizam podnio potrebne ponavljajuće cikluse liječenja (41).



## **2. CILJ ISTRAŽIVANJA**

Pregledom dostupne znanstvene literature identificirati dodatke prehrane čija primjena potencijalno ima koristi u onkoloških bolesnika te utvrditi rizike primjene takvih pripravaka u njihovom liječenju.

### **3. METODE**

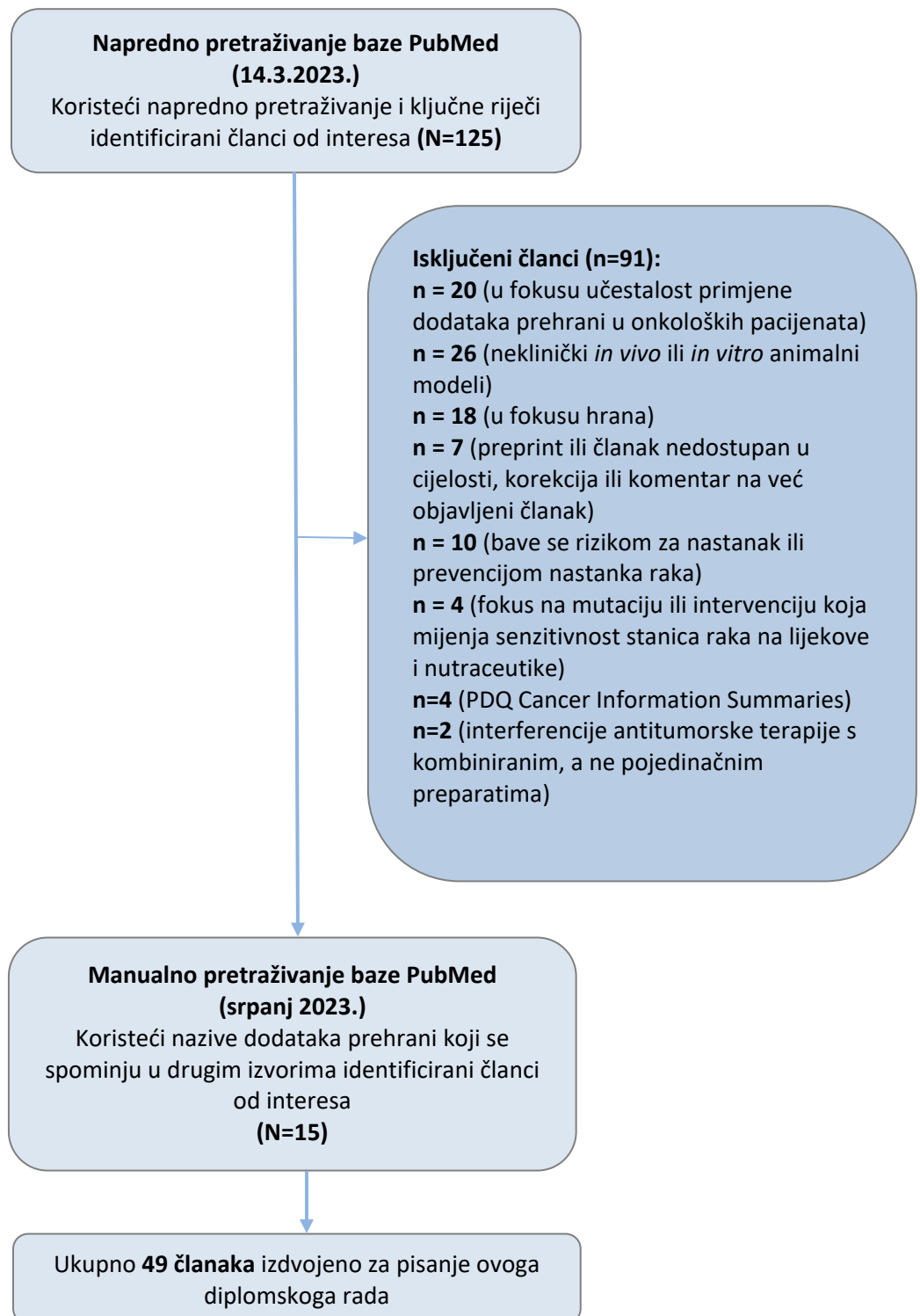
Pregled dostupne znanstvene literature bazirao se na pretrazi znanstvenih radova u čijem su fokusu bila najnovija otkrića općenito vezana za potencijalne koristi i rizike primjene različitih dodataka prehrani u različitim onkološkim indikacijama, bilo kroz sinergistički učinak uz antitumorsku terapiju ili smanjenje nuspojava do kojih dovodi primjena antitumorskih lijekova.

U ožujku 2023. godine obavljeno je napredno pretraživanje elektronske bibliografske baze podataka PubMed/MEDLINE. U strategiji pretraživanja korišteni su Booleovi operatori AND i OR kako bi pretraga bilo što specifičnija. Točnost i ciljanost pretrage unaprijeđena je korištenjem izraza iz online rječnika MeSH (engl. *Medical Subject Headings*) kojega izrađuje Nacionalna medicinska knjižnica Sjedinjenih Američkih Država. Inače, ovaj se rječnik koristi za predmetnu obradu, indeksiranje i pretragu publikacija iz područja biomedicine i zdravstva. Kako bismo osigurali da znanstveni članci od interesa sadrže najaktualnije informacije, pretragu smo vremenski ograničili na raspon od posljednjih pet godina (2018.-2023.). Simbol zvjezdice korišten je da zamijeni neograničen broj znakova, po principu desnoga kraćenja. MeSH izrazi koji se odnose na rak („*neoplasm*“, „*neoplasia*“, „*cancer*“, „*malignant*“, „*tumor*“) povezani su s različitim varijacijama MeSH izraza vezanih uz dodatke prehrani („*dietary supplement*“, „*dietary supplementation*“, „*food supplement*“, „*food supplementation*“, „*herbal supplement*“, „*nutraceutical*“, „*nutriceutical*“).

Kriteriji isključenja odnosili su se na znanstvene radove sa sljedećim obilježjima: 1) neklinički podatci u fokusu (*in vitro* ili *in vivo* animalni modeli), 2) istraživanje provedeno na fitokemikalijama iz hrane, a ne dodataka prehrani, 3) u fokusu prevencija, a ne liječenje raka, 4) istraživana mutacija ili intervencija koja mijenja senzitivnost stanica raka na lijekove i nutraceutike, 5) istraživan rizik nastanka raka, 6) članak nije u cijelosti dostupan ili prikazan samo protokol istraživanja, 7) znanstvene objave nisu znanstveni članak, nego primjerice korekcije ili komentari već uključenih članaka. Finalno, ukupno je 34 znanstvena rada uključeno u izradu ovoga diplomskog rada (**Slika 4**).

Unatoč provedenom naprednom pretraživanju, u srpnju 2023. godine ipak je izvedena i manualna pretraga specifičnih dodataka prehrani s potencijalnim kliničkim značajem u onkoloških bolesnika. Takvi dodatci prehrani odabrani su na temelju provedenih studija u kojima su istaknuti kao često korišteni u ovakvih bolesnika ili na temelju starije objavljenih relevantnih rezultata. Pojedinačna pretraga po različitim vrstama dodataka prehrani izvršena je na analogan princip kao prethodno, koristeći već spomenute MeSH izraze vezane uz rak u kombinaciji s „*treatment*“ i potom redom izmjenjujući naziv svakog dodatka od interesa. Na

takav način još 15 članaka pružilo je osnovu za pisanje rezultata ovoga diplomskoga rada.



**Slika 4.** Dijagram pretraživanja dostupne literature koja je korištena za izradu ovoga diplomskog rada.

## **4.REZULTATI**

## 4.1 DJELATNE KOMPONENTE IZ GLJIVA

### 4.1.1 BETA-GLUKAN

#### UČINAK NA MIKROOKOLIŠ

Unutar tumorskog mikrookoliša imunološki sustav je reprogramiran da funkcionira u korist tumorskog rasta umjesto njegove eliminacije. Nužno je pokušati djelovati na to nastalo stanje u svrhu uspješnijeg izlječenja. Standardna imunoterapija djeluje po principu da pobudi imunološke stanice da se vrate u svoje prirodno stanje borbe protiv malignih stanica. Pripomoć takvoj vrsti liječenja potencijalno se nalazi u primjeni dodataka prehrani s beta-glukanom (42).

Beta-glukan je polisaharid D-glukočnih monomera povezanih  $\beta$ -glikozidnim vezama, koji se obično dobiva iz stanične stijenke kvasca. U prirodi ga također možemo pronaći u žitaricama, gljivama i nekim vrstama algi. Smatra se da se veže na razne receptore eksprimirane na površini imunoloških stanica u tumorskom mikrookolišu. Na takav način sa spomenutim stanicama uspostavlja komunikaciju i željenu modulaciju njihova djelovanja (42, 43). Ovakav potencijal beta-glukana vrlo je poželjan za iskoristiti u onkološkim indikacijama.

U istraživanju objavljenom 2022. godine prikazani su statistički relevantni rezultati dobiveni primjenom beta-glukana, u ovom slučaju izvorom iz gljive bukovače (lat. *Pleurotus ostreatus*), na bolesnicama s hormonski ovisnom rakom dojke stadija I ili II, kojima je u trenutku provedbe istraživanja potvrđena klinička remisija bolesti. Ukupno je 195 bolesnica uključeno u istraživanje i podijeljeno u intervencijsku i kontrolnu grupu. Protočnom citometrijom izmjerena je antitumorska stanična imunost (CD19+, CD3+, CD4+ i CD8+ T limfociti i broj prirodno-ubilačkih stanica (engl. *natural killer (NK) cells*)). Rezultati su pokazali značajno povećanje apsolutnog broja navedenih T-limfocita u skupini koja je koristila beta-glukan u odnosu na kontrolnu. Ovaj rezultat ukazuje na potencijalan utjecaj primjene beta-glukana na bolji ishod onih u remisiji hormonski ovisnog raka dojke (44).

#### POTENCIJAL BETA-GLUKANA KAO ADJUVANTNE TERAPIJE

Zbog svoje učinkovitosti na maligne stanice doksorubicin je često korišten lijek za liječenje raka dojke. Međutim, neselektivnost ga čini citotoksičnim za normalne stanice u zahvaćenoj okolini. Zato je uspješno osmišljen alternativni način dostave lijeka na ciljno mjesto da bi se izbjegla toksičnost što je više moguće. Doksorubicin se dakle inkapsulirao u tabletu čiji nosač sadrži beta-glukan vezan s molekulom hijaluronske kiseline. Ovaj se eksperiment pokazao uspješnim jer se doksorubicin oslobodio na odgovarajućem mjestu i pri odgovarajućem pH tako

da nije izostao potreban učinak, a beta-glukan kao nosač pridonio je smanjenju toksičnosti doksorubicina, kao i povećanju ciljane točnosti (45).

Upotreba specifičnog beta-glukana, eksopolisaharida (EPS-1) izoliranog iz vrste sivog kvasca (lat. *Aureobasidium pullulans*), pokazala se korisnom kao adjuvantna terapija uz monoklonsko protutijelo rituksimab u liječenju difuznog B velikostaničnog limfoma. U studiji su se uspoređivali bolesnici liječeni samo s rituksimabom i oni koji su uz to koristili eksopolisaharid (EPS-1). Beta-glukan je ostvario kemotaksijski učinak prema T-limfocitima preko JAK/STAT signalizacijskog puta i tako podražio imunološke stanice na dolazak do tumorskog tkiva. Također je pokazana i antitumorska uloga preko puteva koji potiču apoptozu (46).

Meta-analiza iz 2017. godine uključila je sedamnaest prospektivnih studija s ukupno 1.423 bolesnika. Studije su se bavile proučavanjem učinkovitosti beta-glukana lentinana, izvorno iz Shiitake gljiva, u različitim uznapredovalih vrsta raka vezanih uz gastrointestinalni sustav ili pluća. Uočeno je povećanje stope jednogodišnjeg preživljenja (omjer rizika [RR], 1,46, P=0,001), redukcija progresije bolesti ([RR], 0,57, P=0,0005) i pojavnosti ozbiljnih štetnih učinaka kemoterapije ([RR], 0,73, P=0,007). Nije primijećen učinak na stopu dvogodišnjeg preživljenja (47).

S obzirom na navedeno, upotreba pripravaka s lentinanom može ostvariti poboljšanje stope jednogodišnjeg preživljenja, stupanj odgovora na liječenje kemoterapeuticima i smanjenje neželjenih učinaka. Izgleda da su navedeni povoljni učinci takvi bez obzira na tip raka. Međutim, tvari prirodnog podrijetla kao što je ova teško je standardizirati, međusobno uspoređivati i osigurati identičnost. Teško je jamčiti točnost doze i načina izolacije zbog čega je heterogenost uzoraka neminovna. Ne postoji jedinstvena uputa i preporuka za proces proizvodnje i način primjene ovakvih pripravaka, a to i dalje predstavlja značajan izazov za industriju (47).

Beta-glukani izolirani iz različitih vrsta gljiva smatraju se potentnim stimulatorima imunološkog sustava. Ukupno je 16 kliničkih istraživanja, 1.650 bolesnika i 9 vrsta raka uključeno u sustavni pregled objavljen 2020. godine u časopisu *Clinical Nutrition* (48). Obuhvaćena klinička istraživanja publicirana su čak u razdoblju od 1992. do 2018. godine. Različiti izvori beta-glukana korišteni su u istraživanjima: kvasac (lat. *Saccharomyces cerevisiae*), gljive shiitake (lat. *Lentinula edodes*) i obična dvolisnica (lat. *Schizophyllum commune*) te neki drugi nedovoljno opisani izvori. Primjena beta-glukana pokazala se sigurnom



i dobro toleriranom među ispitanicima. Većina kliničkih studija utvrdila je da je uz beta-glukan došlo do redukcije imunosupresije uzrokovane konvencionalnom terapijom i/ili akceleracije oporavka broja bijelih krvnih stanica. S druge strane, u pojedinim istraživanjima nije bilo pokazane statistički značajne razlike među skupinama (beta-glukan adjuvantno vs. kontrolna skupina). U svakom slučaju, zaključak sustavnog pregleda je da su daljnja istraživanja, s manje metodološke heterogenosti i s više detaljnih informacija, svakako potrebna kako bi se jasno utvrdila učinkovitost beta-glukana u liječenju raka.(48).

## **4.2 KEMIJSKI SPOJEVI IZ BILJAKA**

### **4.2.1 ARABINOKSILAN**

Konvencionalno liječenje raka vrlo je intenzivan proces. Operacija, radioterapija, kemoterapija ili njihove kombinacije mogu kao neželjeni učinak izazvati depresiju imunološkog sustava. Upravo se za to stanje pokazala značajnom primjena pripravaka s arabinoksilanom (49).

Arabinoksilan je hemicelulozni polisaharid koji je prisutan u staničnim stijenkama jednosupnih trava, a time i u žitaricama (50). To je prirodni biljni imunomodulator koji potpomaže obnovu imunološkog sustava, čiji su važan dio, između ostalog, NK stanice. Ove stanice djeluju citotoksično na strane antigene kao što su tumorski antigeni. U jednom su preglednom članku iz 2018. godine prikazani ishodi 11 kliničkih studija, od čega je njih 5 bilo randomizirano kontrolirano istraživanje (engl. *randomized controlled trial*, RCT). Opservirani učinci nakon upotrebe arabinoksilana odnosili su se na poboljšani imunološki status ispitanika, smanjenje neželjenih učinaka liječenja i poboljšanje ishoda liječenja. U jednom randomiziranom kontroliranom istraživanju prikazane su čak značajno povećane stope preživljenja. Nisu zabilježene nikakve nuspojave prilikom primjene ovoga pripravka.

Zaključno, iako se čini da bi arabinoksilan kao učinkoviti imunomodulator mogao opravdano biti komplementarna terapija uz konvencionalno liječenje raka, većina navedenih kliničkih studija izvedena je na manjem broju ispitanika i odnosi se na relativno kratak vremenski period. Daljnja istraživanja, RCT-evi visoke kvalitete, potrebna su kako bi se navedene pretpostavke učvrstile (49).

#### **4.2.2 BERBERIN**

Berberin je biljni alkaloid s dugom poviješću medicinske primjene u ayurvedskoj i kineskoj medicini. Trideset i šest bolesnika s limfomom ili seminomom randomizirano je u intervencijsku (n = 18) i kontrolnu skupinu (n = 18), kao i četrdeset dva bolesnika s rakom vrata maternice (n = 21 u intervencijskoj vs. n = 21 u kontrolnoj). Ukupno je 300 mg berberina dano oralno tri puta dnevno intervencijskim skupinama. Nepovoljne posljedice zračenja, kao što su umor, anoreksija/mučnina, i slično, procjenjivale su se na tjednoj razini prema verziji 2 CTC-a (engl. *Common Toxicity Criteria*). Bolesnici s abdominalnim/zdjelničnim zračenjem u kontrolnoj skupini pokazali su redom: umor 1. stupnja, anoreksiju/mučninu, kolitis, povraćanje, proktitis, gubitak težine, proljev i anoreksiju/mučninu 2. stupnja. Za razliku od toga samo su umor 1. stupnja, kolitis, anoreksija/mučnina i proktitis zabilježeni u bolesnika s radioterapijom zdjelice i primijenjenim berberinom (51).

Predliječenje berberinom značajno je smanjilo učestalost i težinu akutnih crijevnih simptoma u bolesnika podvrgnutih abdominalnoj/zdjelčnoj radioterapiji u usporedbi s kontrolnom skupinom ( $P < 0.05$ ). Berberin je također značajno odgodio pojavu spomenutih simptoma u bolesnika s trbušnim ili zračenjem cijele zdjelice (51).

#### **4.2.3 POLIFENOLNI SPOJEVI**

Polifenoli su najviše proučavani nutraceutici. To su prirodni spojevi koji se sastoje od jednog ili više benzenskih prstenova s jednom ili više hidroksilnih skupina. Prirodni polifenoli nalaze se u velikim količinama u voću, povrću, žitaricama i nekim pićima. Poznati polifenoli su katehini, prisutni u čaju, kvercetin, prisutan u voću i povrću, i resveratrol, prisutan u grožđu i bobičastom voću. Za polifenole se vjeruje da imaju antiproliferativni učinak na tumorske i endotelne stanice. Svojim antiangiogenim, antioksidativnim i antiproliferativnim djelovanjem potencijalno suzbijaju tumorigenezu. Istraženi su učinci nekih polifenola na staničnu proliferaciju (52).

##### **4.2.3.1 BIOFLAVONOIDI:**

###### **KVERCETIN**

Zanimljivo istraživanje objavljeno 2021. godine, fokusirano je na učinak kvercetina u bolesnika oboljelih od trostruko negativnog raka dojke (engl. *Triple Negative Breast Cancer*, TNBC). Učinkovitost kvercetina u ovoj indikaciji pratila se preko njegovog učinka na razine ljudskog antigena R, poznatijeg pod kraticom HuR. To je protein čije su razine u plazmi u korelaciji s preživljenjem bolesnika s ovim agresivnim podtipom raka dojke; njegova prekomjerna

ekspresija povezana je sa smanjenim ukupnim preživljenjem. Primjena kvercetina značajno je inhibirala aktivnost citoplazmatskog HuR proteina u TNBC staničnim linijama. Utvrđena je i inhibicija prijanjanja i migracije malignih stanica posredovana kvercetinom također preko spomenutog učinka na HuR protein. Zaključno, rezultati pokazuju da se povećane razine HuR-a povezuju s progresijom i recidivom trostruko negativnog raka dojke, a sposobnost kvercetina da inhibira aktivni citoplazmatski HuR protein pruža potporanj za njegovu upotrebu u navedenoj indikaciji (53). U svakom slučaju, potrebna je provedba ispitivanja u kliničkom kontekstu.

### **KVERCETIN I RUTIN**

Kvercetin i njegov glikozid rutin polifenolni su flavonoidi s antioksidativnim, protuupalnim i antikancerogenim svojstvima uočenim u brojnim istraživanjima (54). Kvercetin i rutin inhibiraju propagaciju različitih vrsta raka, kao što su rak prostate, pluća, jetre, dojke, debelog crijeva i grlića maternice (55). Antitumorska aktivnost ostvaruje se putem različitih mehanizama koji uključuju staničnu signalizaciju i sposobnost suzbijanja enzima odgovornih za aktivaciju karcinogena (54).

Međutim, učinkovitost ovih polifenolnih flavonoida ograničena je njihovim sigurnosnim profilom. Moguća je mutagena aktivnost, posebice kvercetina, kao i povećanje tjelesne težine te čak kancerogena aktivnost u slučaju produljene primjene visokih doza. Zbog toga su razvijane nove formulacije koje uključuju niske doze kvercetina i rutina s još uvijek očuvanim željenim farmakološkim učinkom. Pri primjeni nano-emulzijske kapsule kvercetina u štakora nije uočeno genetsko oštećenje niti toksičnost za jetru ili bubrege (56).

Cilj sustavnog pregleda publiciranog 2023. godine u časopisu *Phytomedicine* bio je sveobuhvatno i kritički procijeniti antikancerogenu sposobnost različitih nano-formulacija kvercetina i rutina u različitim malignim bolestima. Sustavi za isporuku temeljeni na nanotehnologiji dobivaju sve veću pozornost kao strategija za prevladavanje izazova povezanih s bioraspoloživošću, toksičnošću, distribucijom, topljivošću i dostavom do ciljnog mjesta djelovanja (57). Devedeset članaka otkrivenih pretragom baza ScienceDirect, PubMed i Scopus uključeno je u spomenuti sustavni pregled.

Zaključak je da uvjerljivi dokazi o povezanosti antikancerogene aktivnosti i primjene rutina ili kvercetina postoje. Nadalje, pokazano je i da nano-formulacije kvercetina i rutina imaju veću antikancerogenu aktivnost u usporedbi sa samostalnom primjenom svakog od ovih spojeva. Međutim, važno je istaknuti da su u spomenutom pregledu neklinički podatci osnova prikazane

antitumorske aktivnosti i molekularnih mehanizama nanoformulacija kvercetina i rutina. Dodatne studije stoga su potrebne kako bi se ostvario njihov puni potencijal za primjenu u onkoloških bolesnika (56).

## **LUTEOLIN**

Luteolin je predstavnik prirodnih flavonoida za koje se vjeruje da moduliraju brojne signalizacijske puteve uključene u patogenezu raka. Noviji podatci ukazuju na apoptotske učinke luteolina putem njegove antioksidativne aktivnosti (58).

Upala je jedan od glavnih uzročnih čimbenika raka, a kronična upala uključena je u sve ključne korake inicijacije i progresije raka, metastaza i rezistencije na lijekove. Molekularni mehanizam raka potaknutog upalom složena je korelacija između onkogenih i tumor supresivnih transkripcijskih faktora, kao što su FOXM1, NF- $\kappa$ B, STAT3, Wnt/ $\beta$ -Catenin, HIF-1 $\alpha$ , NRF2, androgeni i estrogenski receptori. Nekoliko pripravaka luteolina dobivenih iz prirodnih izvora modulira ekspresiju i aktivnost višestrukih transkripcijskih faktora u različitim vrstama raka, što je vidljivo iz studija na staničnim linijama, pretkliničkim modelima i kliničkim uzorcima. Kombinacija prirodnih proizvoda zajedno s trenutno regulatorno odobrenim lijekovima u prednosti je pred monoterapijom i smatra se obećavajućom za prevenciju i liječenje upale i raka (58).

Jedan od prethodno spomenutih transkripcijskih faktora, NRF2 (engl. *the nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) u fokusu je istraživanja iz 2021. godine, u kojem je predložen mehanizam antitumorskog djelovanja luteolina (59). Ovaj transkripcijski faktor veže se za promotorsku regiju antioksidativnih gena i aktiviranjem citoprotektivnog odgovora održava stanični redoks status. S druge strane, zloćudna tvorba sadrži enzime koji proizvode reaktivne kisikove radikale (engl. *reactive oxygen species*, ROS), zbog čega dolazi do povećanja oksidacijskog statusa. Nedavne studije sugerirale su da se to stanje posebice događa među matičnim stanicama raka dojke. Takve stanice su subpopulacija tumorskih masa i imaju jedinstvene sposobnosti u samoobnavljanju, rezistenciji na lijekove i promicanju recidiva bolesti. Postoji stoga potreba za novim pripravcima koji selektivno ciljaju te matične stanice raka i njihovu bitnu ulogu u kemorezistenciji. Luteolin potiskuje proteinsku ekspresiju NRF2, ali i još nekih drugih proteina koji također doprinose svojstima matičnih stanica raka, kao što je hem oksigenaza 1 i Cripto-1. Pokazalo se da je kombinacija luteolina i kemoterapeutika paklitaksela rezultirala povećanom citotoksičnošću za stanice raka dojke. Ovaj rezultat sugerira da je primjena luteolina značajno umanjila protektivnu funkciju faktora NRF2, koja nije

poželjna prilikom liječenja raka. Luteolin stoga predstavlja potencijalnog agensa za primjenu u liječenju raka dojke usmjerenog na matične stanice raka dojke (59, 60).

#### **4.2.3.2 OSTALI POLIFENOLNI SPOJEVI:**

##### **KURKUMIN**

Kurkumin, žuti polifenolni pigment iz podanka kurkume (lat. *Curcuma longa*), stoljećima se koristi u kulinarske svrhe i bojanje hrane, te kao sastojak za razne ljekovite pripravke, široko korištene u ayurvedi i kineskoj medicini. Posljednjih desetljeća njegove su biološke aktivnosti opsežno proučavane (61).

##### **UČINCI KURKUMINA NA EKSPRESIJU PROTEINA**

Faktor tumorske nekroze  $\alpha$  (engl. *tumor necrosis factor alpha*, TNF- $\alpha$ ) ključni je proupalni medijator i njegovo smanjenje terapijski je cilj u raznim upalnim bolestima. U nekoliko nekliničkih studija pokazano je da kurkumin, bioaktivni polifenol, učinkovito blokira TNF- $\alpha$ . Međutim, klinički dokazi nisu bili u potpunosti uvjerljivi. Cilj jedne meta-analize iz 2016. bio je procijeniti učinak suplementacije kurkuminom na razine TNF- $\alpha$  u RCT-evima. Pretraživanje literature uključivalo je baze podataka PubMed/Medline, Scopus, Web of Science i Google Scholar. Konačno, samo 8 RCT-eva uključeno je u meta-analizu. Značajno smanjenje koncentracija cirkulirajućeg TNF- $\alpha$  uočeno je nakon suplementacije kurkuminom. Meta-regresijska analiza nije sugerirala nikakvu značajnu povezanost između učinaka kurkumina na snižavanje cirkulirajućeg TNF- $\alpha$  te doze ili trajanja liječenja (62).

Cilj jedne druge studije bio je ispitati inhibitorni mehanizam kurkumina na stanicama raka u bolesnika s rakom debelog crijeva. Rezultati su pokazali da primjena kurkumina povećava tjelesnu težinu, smanjuje razinu TNF-alfa u serumu, povećava apoptozu tumorskih stanica, pojačava ekspresiju molekule p53 u tumorskom tkivu i modulira apoptotički put tumorskih stanica. Zaključujemo da primjena kurkumina potencijalno poboljšava opće zdravlje bolesnika s kolorektalnim rakom putem mehanizma povećane ekspresije molekula p53 u tumorskim stanicama i posljedično ubrzava apoptozu tumorskih stanica (63).

## KURKUMIN KAO ADJUVANTNA TERAPIJA KEMOTERAPIJI

Doksorubicin se koristi za liječenje raznih malignih tumora, ali njegova klinička uporaba je ograničena zbog svoje toksičnosti, osobito kardiotoksičnosti. Upotreba kurkumina može ublažiti neke od kardiotoksičnih učinaka izazvanih doksorubicinom. Posebno, korištenje nano-formulacije kurkumina može poboljšati slabu bioraspoloživost kurkumina, kao i fizikalno-kemijska svojstva. U jednom od sustavnih pregleda na navedenu temu proučavani su potencijalni kardioprotektivni učinci nano-kurkumina na kardiotoksičnost izazvanu doksorubicinom (64). Do srpnja 2021. provedeno je sveobuhvatno sustavno pretraživanje u različitim elektroničkim bazama podataka (Web of Science, PubMed i Scopus). Pregledane su 164 studije, a samo je osamnaest prihvatljivih članaka uključeno u sustavni pregled. Prema *in vitro* i *in vivo* rezultatima utvrđeno je da primjena doksorubicina dovodi do smanjenog staničnog preživljenja, povećanog mortaliteta, smanjenja tjelesne i srčane težine u usporedbi s kontrolnom skupinom. Međutim, primjena kurkumina pokazala je suprotne učinke u usporedbi sa skupinama liječenim samo doksorubicinom. Također, pokazano je da doksorubicin značajno izaziva biokemijske promjene u srčanim stanicama i tkivu te dovodi i do histoloških promjena. Ipak, u većini slučajeva, ove biokemijske i histološke promjene posredovane doksorubicinom bile su izbjegnute u bolesnika koji su adjuvantno koristili i kurkumin. Moguće je stoga da istovremena primjena kurkumina ublažava kardiotoksičnost izazvanu doksorubicinom. Kurkumin ispoljava ove kardioprotektivne učinke kroz različite mehanizme djelovanja njega kao antioksidansa, inhibitora apoptoze i protuupalne tvari. Međutim, važno je istaknuti da se saznanja predstavljena u ovom sustavnom pregledu ipak temelje i na *in vitro* i *in vivo* studijama. Daljnje kliničke studije stoga su ipak potrebne kako bi preporuke za primjenu kurkumina kao kardioprotektora u onkoloških bolesnika liječenih doksorubicinom bile u potpunosti opravdane snažnim dokazima (65). Klinički učinci kurkumina u različitim vrstama raka evaluirani su u jednom drugom sustavnom pregledu, objavljenom 2020. godine u časopisu *BMC Cancer*. Nekoliko međunarodnih baza podataka, kao što su SID, MagIran, IranMedex, IranDoc, Google Scholar, ScienceDirect, Scopus, PubMed i Web of Science, korišteno je za izradu ovoga pregleda. Od 950 studija finalno je uključeno samo 22. Istaknuto je da kurkumin smanjuje nuspojave kemoterapije, a što utječe na poboljšanu kvalitetu života bolesnika, kao i da povećava učinkovitost kemoterapije i radioterapije, a što rezultira povećanjem stope preživljenja bolesnika. Kurkumin također povećava i ekspresiju anti-metastatskih proteina (66).

Cilj idućeg sustavnog pregleda od interesa bio je procijeniti ulogu kurkumina/kurkuminoida tijekom primjene kemoterapije za liječenje raka želuca (67). Do svibnja 2020. godine u elektroničkim bazama podataka identificirano je 279 članaka, a u ovaj sustavni pregled uključeno je samo njih 13, koji su se odnosili na nekliničke studije. Kemoterapeutici za liječenje raka želuca citotoksične učinke na maligne stanice ispoljavaju na različite načine; smanjuju stanično preživljenje, inhibiraju rast kolonija, metastaziranje, rast i težinu tumorske mase te podupiru put apoptoze i oksidativnog stresa. Zajednička primjena kurkumina/kurkuminoida s kemoterapijom sinergistički je povećala učinke kemoterapije u usporedbi sa skupinom na isključivo kemoteraputicima. Također, u kemorezistentnim stanicama raka želuca, adjuvantna primjena kurkumina smanjila je kemootpornost, i to uglavnom smanjenjem aktivacije NF- $\kappa$ B signalnog puta i poticanjem apoptoze (67).

Iako je antikancerogena uloga kurkumina opsežno obrađena u pretkliničkim istraživanjima, provedeno je samo nekoliko studija na ljudima, s oprječnim rezultatima. Najnoviji sustavni pregled objavljen je 2023. godine u časopisu *Pharmaceutics* i njegov je cilj bio objediniti rezultate učinka kurkumina u bolesnika s rakom. Pretraživanje je literature provedeno u Pubmedu, Scopusu i Cochraneovom središnjem registru kontroliranih ispitivanja s finalnim datumom uključenja 29. siječnja 2023. Uključeni su samo RCT-evi namijenjeni procjeni učinaka kurkumina na napredovanje raka, preživljenje ispitanika ili kirurški/histološki odgovor. Analizirano je sedam od 114 članaka objavljenih između 2016. i 2022. godine. Uključeni su bolesnici s lokalno uznapredovalim i/ili metastatskim rakom prostate, debelog crijeva i dojke, kao i multiplim mijelomom i oralnom leukoplakijom. Kurkumin je primijenjen kao adjuvantna terapija u pet studija i primijećeni su određeni pozitivni rezultati. Međutim, kurkumin se pokazao neučinkovitim u poboljšanju ukupne stope preživljenja ili preživljavanja bez progresije. Sigurnosni profil kurkumina bio je povoljan. Zaključno, dostupni klinički dokazi nisu dovoljno jaki da podrže službenu terapijsku uporabu kurkumina u liječenju raka. Novi RCT-evi koji istražuju učinke različitih formulacija kurkumina ranoj fazi raka stoga su poželjni (68).

## KURKUMIN I OSTALI POLIFENOLI

U travnju 2023. objavljen je pregledni rad koji navodi nekliničke i kliničke studije objavljene u posljednjih pet godina i fokusirane na kombinacije najviše istraživanih polifenola u aspektu antitumorskih učinaka (kurkumina, kvercetina, resveratrola, epigalokatehina i apigenina) i kemoterapeutika, kao što su cisplatin, 5-fluorouracil, oksaliplatin i paklitaksel (69). Istraživanja su ograničena na pet vrsta raka s najvećom stopom morbiditeta, prema podacima WHO-a: rak pluća, debelog crijeva, jetre, želuca i dojke. Na temelju otprije objavljenih nekliničkih studija, polifenoli mogu poboljšati učinkovitost lijekova i smanjiti kemootpornost kroz različite molekularne mehanizme koje je još uvijek potrebno bolje proučiti. Međutim, s obzirom na veliki broj studija, kurkumin bi prvi od svijet polifenola mogao biti molekula u budućim kemoterapijskim koktelima. Jedan od glavnih problema u kliničkim istraživanjima odnosi se na ograničenu bioraspodivnost većine polifenola. Dizajniranje novih sustava zajedničke isporuke antitumorskih lijekova i polifenola ključno je za buduća klinička istraživanja (69).

### 4.2.4 EPIGALOKATEHIN

Epigalokatehin-3-galat polifenol je zaslužan u najvećoj mjeri za antioksidativna svojstva koja se pripisuju čaju. Tradicionalno se vjeruje da ima povoljan učinak na prevenciju raka zbog djelovanja na slobodne radikale. Samim time povlači se pitanje ima li ovaj spoj učinak i nakon što rak već nastane. Zasad nema kvalitetnih studija o njegovom potpornom učinku uz osnovnu terapiju, već samo na nuspojave nastale kao posljedica liječenja radioterapijom. Međutim, i tu postoje oprječni rezultati zbog kojih je potreban oprez. Zeleni čaj može djelovati kao antioksidans i potaknuti superoksid dismutaze, koji bi mogli inaktivirati slobodne radikale kisika nastale radioterapijom (70).

Jedna kineska klinička studija objavljena 2019. godine bavila se pitanjem može li epigalokatehin-3-galat biti učinkovit u prevenciji i liječenju akutnog ezofagitisa izazvanog zračenjem (engl. *acute radiation-induced esophagitis*, ARIE). Uključeni su ispitanici s neresektabilnim rakom pluća nemalih stanica III. stadija ili rakom pluća malih stanica nižeg stadija koji su bili podvrgnuti radioterapiji. Bolesnici su bili podijeljeni u tri skupine: 1) profilaktička primjena epigalokatehin-3-galata, 2) razvijen ezofagitis i onda korišten spomenuti polifenol i 3) primjena samo konvencionalne terapije. Stupanj razvoja ezofagitisa, boli i disfagije evaluiran je na tjednoj razini. Razlika u maksimalnom stupnju ezofagitisa među tri skupine bila je statistički značajna ( $P = 0,004$ ). U usporedbi s konvencionalno liječenim



bolesnicima, značajno je niži stupanj razvoja ezofagitisa bio u bolesnika koji su dobivali epigalokatehinski pripravak, kao i intenzitet i pojavnost boli i disfagije. Stoga su istraživači zaključili kako bi primjena epigalokatehin-3-galata mogla učinkovito ublažavati akutni ezofagitis kao posljedicu zračenja u uznapredovalom raku pluća. Profilaktička primjena epigalokatehina imala je ipak blagu prednost u odnosu na primjenu uobičajenih lijekova u liječenju akutnog ezofagitisa. Takvi lijekovi u Kini najčešće se odnose na adrenokortikotropni hormon i kombinaciju lidokaina, deksametazona i gentamicina (70). S druge strane, na temelju pojedinih istraživanja sumnja se da, ukoliko se uz radioterapiju primjenjuje epigalokatehinski pripravak, može doći do smanjenja apoptotskog učinka izazvanog radioterapijom, potencijalno jer epigalokatehin inducira sintezu superoksid dizmutaze koja onemogućuje slobodnim kisikovim radikalima nastalim zračenjem da cirkuliraju u toj formi (71). Studije u ovom području potrebne su na razini s većom kvalitetom dokaza, s obzirom da su apoptotski parametri trenutno samo ispitivani *in vitro* i detalji o tome ne uklapaju se u ovaj pregledni rad.

## **4.3 BILJKE**

### **4.3.1 GRAVIOLA**

Infuz lista gravirole (lat. *Annona muricata*) tradicionalno se koristi za održavanje zdravlja organizma. U novije se vrijeme ova biljka istražuje kao izvor biološki aktivnih Annonaceous acetogenina, od kojih su neki pokazali snažno antitumorsko djelovanje. Skupina azijskih znanstvenika provela je RCT istražujući učinke pripravka gravirole u onkoloških bolesnika *in vivo* i potom na uzorke njihovih seruma *ex vivo* (72). Uključeno je 28 dobrovoljaca s dijagnozom kolorektalnog raka nakon primarne tumorske resekcije. Bolesnici su podijeljeni u dvije skupine (placebo vs. graviola u uobičajenoj dozi). Suplementacija se odvijala tijekom osam tjedana, a svaka dva tjedna ispitanicima je uzorkovana krv. Neki od njih prijavili su da se osjećaju bolje ili osjećaju manje nelagode u tijelu tijekom primjene kemoterapije otkad koriste pripravak s gravolom. Osim proučavanja tog subjektivnog osjećaja bolesnika, pokazana je i veća citotoksičnost prema kolorektalnim malignim stanicama u bolesnika s primjenom gravirole osam tjedana u odnosu na one koji su primali placebo. Ovaj učinak na preživljenje malignih stanica ima potencijal za poboljšanje kvalitete života oboljelih, ali ne može se očekivati da se rezultati ove studije mogu direktno primijeniti na sve onkološke bolesnike i u svim situacijama (72).

Za buduća istraživanja predlaže se sljedeće: 1) produljiti vrijeme trajanja studije, na barem 120 dana, 2) povećati broj uključenih ispitanika i 3) definirati optimalnu apsorpciju i

bioraspoloživost navedenog pripravka (72).

#### 4.4 PROBIOTICI

Dvije zanimljive randomizirane kontrolirane studije bavile su se pitanjem učinkovitosti primjene probiotika u periodu iza kirurškog odstranjivanja raka.

Prva studija iz 2021. proučavala je postoji li pozitivan učinak primjene bakterijskih sojeva kao što su *Lactobacillus plantarum*, *L. Rhamnosus*, *L. Acidophilus* i *Bifidobacterium animalis* na neželjene učinke nakon gastrektomije. Rezultati kliničkih istraživanja pokazali su da primjena probiotičkih sojeva može značajno smanjiti postoperativnu upalu, poboljšati imunitet, izregulirati sastav mikrobiote crijeva te održati crijevnu mukoznu barijeru. Zbog navedenih učinaka na bolesnikova crijeva, a time na razine upale i imunološkog statusa u tijelu, probiotici utječu na bolesnikov brži oporavak nakon gastrektomije (73).

Druga randomizirana kontrolirana studija iz 2019. godine bavila se učinkom primjene probiotika u postoperacijskom periodu nakon što je kirurški odstranjen kolorektalni rak. Tijekom šest mjeseci promatran je učinak šest različitih bakterijskih sojeva *Lactobacillus spp.* i *Bifidobacteria spp.* na kliničke ishode i vrijednost proupalnih citokina (TNF- $\alpha$ , IFN- $\gamma$ , IL-6, IL-10, IL-12, IL-17A, IL-17C i IL-22). Ukupno 52 bolesnika razdijeljeno je u skupinu koja koristi probiotski pripravak i onu s placebom. Promatran je infektivni status ispitanika, pojavnost proljeva i broj hospitalizacija. Također, prije i poslije istraživanja ispitanicima je uzorkovana krv u svrhu mjerenja promjene proupalnih citokina. Zamijećena je dijareja izazvana kemoterapijom u obje skupine, ali ne ikakva postoperativna infekcija. Statistički značajan pad u razini proupalnih citokina uočen je u skupini na probioticima ukoliko se usporede razine prije početka samoga istraživanja. Objašnjenje navedenog učinka leži u teoriji da probiotici modificiraju crijevni mikrookoliš zbog čega može doći do smanjenja broja proupalnih citokina. Na ovaj način probiotici posrednim djelovanjem na nuspojave osnovnog liječenja raka utječu pozitivno na tok liječenja (74).

## 4.5 VITAMINI I NJIHOVI DERIVATI

### 4.5.1 VITAMIN D

Serumske razine 25-hidroksi vitamina D (25(OH)D), prekursora aktiviranog vitamina D, povećavaju se nakon izlaganja sunčevoj svjetlosti, prehrani bogatoj vitaminom D ili dodacima prehrani koji sadrže vitamin D. Smatra se da stanice raka preuzimaju i aktiviraju 25(OH)D unutar stanice, koji se veže na receptor vitamina D, regulira ekspresiju gena i posljedično suprimira rast raka (75).

Najpoznatija novija randomizirana kontrolirana studija koja se bavila potencijalnim benefitima suplementacije vitaminom D3 kod raka probavnoga trakta provedena je u Japanu i objavljena 2019. godine u časopisu *JAMA* (76). Bolesnici su primali kapsule vitamina D (2000 IU/dan; n=251) ili placebo (n=166) od prvog postoperativnog ambulantnog posjeta do kraja ispitivanja. Finalno, statistička analiza pokazala je kako dodatak vitamina D, u usporedbi s placebom, nije rezultirao značajnim poboljšanjem preživljenja bez relapsa (engl. *relapse-free survival*, RFS) nakon 5 godina. Međutim, *post hoc* analiza stvara hipotezu kako dodatak vitamina D može poboljšati stopu preživljenja bez relapsa bolesti u podskupini bolesnika s p53 pozitivnim rakom probavnog trakta (5-godišnji RFS 79% u skupini s vitaminom D vs. 57% u skupini s placebom (P = 0,02) (77).

Sustavni pregled i meta-analiza randomiziranih, placebo kontroliranih ispitivanja, netom su objavljeni u časopisu *Ageing Research Reviews*, s ciljem procjene učinaka suplementacije vitaminom D3 na smrtnost od raka u općoj populaciji i na prognozu kod bolesnika oboljelih od raka. Sveukupno je identificirano 14 RCT-eva s ukupno 104.727 sudionika i 2.015 smrtnih slučajeva od raka. Glavna meta-analiza pokazala je da smanjenje smrtnosti od raka za 6 % nije statistički značajna (RR 0,94 [95% CI 0,86-1,02]). Međutim, analize podskupina otkrile su da je smrtnost od raka u skupini koja je primala vitamin D3 12% niža u usporedbi s placebo skupinom u 10 ispitivanja s dnevnim režimom doziranja (0,88 [0,78-0,98]). Smanjenje smrtnosti u 4 ispitivanja koja su koristila režim bolusa nije primijećeno (1,07 [0,91-1,24]) (78).

#### 4.5.2 ANTIOKSIDATIVNI VITAMINI

Oksidativni stres stanje je koje karakterizira disbalans između prooksidativnih molekula i antioksidativnih obrambenih sustava. Sve se više prepoznaje da njihova neravnoteža pridonosi razvoju raka. Reaktivne vrste kisika nastale procesom oksidativnog stresa mogu oštetiti DNK, proteine i lipide, čime omogućavaju mutacije i druge stanične promjene koje potiču rast raka. Antioksidansi, koji se mogu proizvoditi endogeno ili egzogeno, štite naše stanice od štetnih učinaka ROS-a doniranjem vlastitih elektrona kako bi neutralizirali slobodne radikale, kao i deaktiviranjem ekscitiranih molekula kisika, nusprodukta brojnih metaboličkih funkcija. U ovom kontekstu, suplementacija antioksidansima čini se dobrom strategijom za smanjenje incidencije raka. Međutim, pokazalo se i da same stanice raka mogu razviti mutacije koje reguliraju njihov razvoj antioksidansa, pružajući dokaz o evolucijskom sustavu protuteže koji omogućuje tumorskim stanicama da prežive u stanjima visokog oksidativnog stresa. Manipulacija antioksidansima od strane neoplastičnih stanica predstavlja paradoks u kojem je naš prirodni obrambeni sustav otežan za promicanje karcinogeneze. Također, važno je istaknuti i da, iako postoji skup snažnih dokaza koji upućuju na vezu između oksidativnog stresa i karcinogeneze na staničnoj razini, epidemiološka veza manje je jasna. Brojne objavljene opservacijske studije imaju nepodudarne rezultate o odnosu između povećanog oksidativnog stresa i incidencije raka (79).

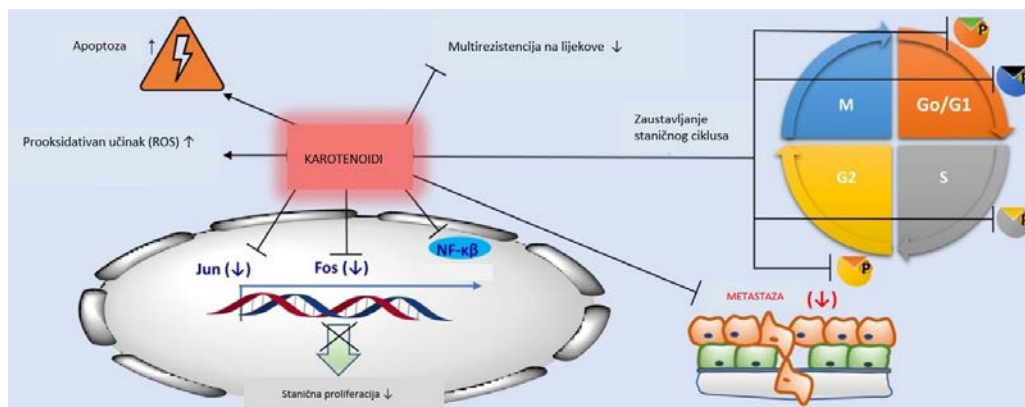
Neenzimski antioksidansi, koji uključuju vitamin A, vitamin C i vitamin E, često su korišteni dodaci prehrani za općenite zdravstvene svrhe, niske cijene i dobrog sigurnosnog profila. Kako bi se utvrdila stvarna uloga antioksidativnih dodataka u prevenciji raka, provedena su brojna istraživanja. Rezultati *in vitro* studija su oprječni; brojne studije dokazuju teoriju o koristi primjene antioksidansa u kontekstu razvoja raka, ali postoje i one koje ne pokazuju smanjeno stvaranje raka kada se stanične linije tretiraju antioksidativnim dodacima. Slični rezultati vrijede i za opservacijske studije. Zabrinjavajuće je da su neke epidemiološke studije čak pokazale povećanje rizika od raka u bolesnika koji su koristili dodatke prehrani na bazi antioksidansa. Međutim, te su studije bile ograničene nemogućnošću kontrole zbunjujućih faktora ili procjene vremenskog odnosa oksidativnog stresa i inicijacije raka. Ovakvu polarizaciju u literaturi sigurno bi mogle premostiti dovoljno velike prospektivne studije koje prate promjenu biomarkera oksidativnog stresa tijekom vremena i istražuju razvoj raka .

Sumarno, i dalje nije u potpunosti razjašnjeno koliko je sigurna primjena antioksidansa uz

dijagnozu raka. Samim time, možda bi bilo bolje izbjegavati primjenu ovakvih dodataka prehrani u onkoloških bolesnika, dok više jasnijih dokaza ne bude dostupno. Vrlo je moguće da je riječ o složenim i nepotpuno karakteriziranim interakcijama koje se javljaju unutar mikrookruženja tumora ili drugdje u tijelu (79).

### 4.5.3 KAROTENOIDI

Prehrambeni karotenoidi, kao što su astaksantin, fukoksantin,  $\alpha$ -karoten,  $\beta$ -karoten i likopen, gravitiraju prema smjeru potencijalnih kandidata za kemoprevenciju i adjuvantnu kemoterapiju raka dojke, debelog crijeva, pluća i prostate. Karotenoidi pokazuju snažne citotoksične i antiproliferativne učinke protiv različitih stanica raka koji su posredovani raznim molekularnim mehanizmima, kao što je modulacija oksidativnog stresa i redoks ravnoteže, proteinske kinaze aktivirane mitogenom (MAPK) i drugih staničnih signalnih proteina, transkripcijskih čimbenika, kaskadnih apoptoskih puteva, napredovanja i proliferacije staničnog ciklusa, angiogeneze, metastaze i višestruke otpornosti na lijekove. Na prikazanoj **Slici 5.** slikovito je ilustriran pretpostavljeni učinak karotenoida na stanične procese apoptoze, stanične proliferacije, prooksidativnih učinaka, metastazu, obustavu odvijanja staničnog ciklusa i proces razvoja rezistencije na lijekove (80).



**Slika 5.** Učinak skupine biljnih pigmentata karotenoida na staničnoj, molekularnoj razini u kontekstu patogeneze raka.

Izvor slike: preuzeto iz (80) i prevedeno na hrvatski jezik.

#### a) BETA-KAROTEN

Beta-karoten je provitamin A, odnosno prekursor vitamina A. Postoje dokazi da primjena beta-karotena u svrhu prevencije raka može djelovati kontraproduktivno i povećati rizik za razvoj raka pluća, posebice u pušača ili ljudi koji su tijekom života bili izloženi azbestu (81, 82). Iz

tog razloga, opravdan je oprez kod primjene pripravaka s beta-karotenom u bolesnika s dijagnosticiranim rakom. Općenito se sigurnost primjene antioksidansa kao dodatka prehrani tijekom radioterapije smatra kontroveznom, jer se učinkovitost radioterapije oslanja na prooksidativni efekt koji postiže, a antioksidansi teoretski takvo stanje na kemijskom nivou remete (83). Stoga je provedena jedna randomizirana klinička studija s 383 uključena ispitanika kojom se nastojalo utvrditi povećava li dodatna upotreba antioksidansa tijekom radioterapije raka prostate rizik od smrti ili metastaza. Beta-karoten je primijenjen u dozi od 50 mg svaki drugi dan (84).

Kroz medijan praćenja od 10,5 godina uočeno je da nema značajne razlike u riziku smrti od raka prostate kod grupe koja je koristila beta-karoten ili placebo. Desetogodišnji ishod izbjegnute smrti od raka prostate u grupi s beta-karotenom bio je 92%, a 89% u placebo skupini. Stoga, primjena beta-karotena s radioterapijom u ovoj studiji nije pokazala povećan rizik progresije bolesti i smrti (84).

#### b) LIKOPEN

Proučavanje raka prostate važno je zbog visoke incidencije na godišnjoj razini, kao i stope mortaliteta. Iako su stope mortaliteta u posljednje vrijeme niže, i to zbog novih i kompleksnijih pristupa liječenju, i dalje je otvoren prostor za pripravke s manje kompliciranim putevima primjene i manje nuspojava. Likopen je prirodna i učinkovita bioaktivna tvar, glavni prehrambeni antioksidans iz obitelji karotenoida, kojoj se pokušava utvrditi raspon vrijednosti kao dodatka prehrani. Na temelju dosad provedenih *in vitro* i *in vivo* studija pretpostavlja se da likopen može ispoljiti svoje antikancerogene učinke različitim putovima, uključujući aktivaciju i indukciju apoptoze, sprječavanje metastaza i napredovanje raka prostate blokiranjem *gap junction* molekula, inhibiciju stvaranja kolonija smanjenjem motiliteta i adhezije stanica, povećanje antioksidativnih i antiproliferativnih učinaka, smanjenje razine PSA u serumu, angiogeneze i upalnih citokina. Ova otkrića sugeriraju da bi se likopen i njegovi derivati potencijalno mogli koristiti u terapiji raka prostate, ali i drugih zloćudnih bolesti. U svakom slučaju, potrebne su ipak daljnje kliničke studije, kao i razvoj formulacije i prikladnog sustava za isporuku ove tvari visoke lipofilnosti i niske bioraspoloživosti. (85).

#### c) ASTAKSANTIN

Progresija raka dojke može potaknuti proizvodnju mijeloidnih supresorskih stanica. One imaju značajnu imunosupresivnu aktivnost, zbog čega i bitnu ulogu u promicanju upalnog i

imunosupresivnog mikrookruženja u plućima. Drugim riječima, ove stanice stvaraju predmetastatske uvjete. Sam proces kirurškog odstranjivanja raka često rezultira jakom upalnom reakcijom, a cirkulirajuće tumorske stanice mogu u takvom mikrookruženju izazvati recidiv bolesti i metastatske pojave u plućima (86).

Regrutiranje upalnih stanica, aktivacija upalnih signalnih puteva i proizvodnja proupalnih faktora ključno je za progresiju raka dojke u obliku metastaza. Nedavno je objavljeno jedno istraživanje u kojem su korištene novoosmišljene nanočestice koje sadrže niskomolekularni heparin i astaksantin uz doksorubicin. Istraživači smatraju kako je hidrofilni heparin zaslužan za smanjenje regrutiranja neutrofila u jetri, kao i mijeloidnih supresorskih stanica u plućima, dok hidrofobni astaksantin potencijalno inhibira NF- $\kappa$ B signalni put. Ovo je prva funkcionalna nanočestica za koju se vjeruje da ima obećavajuću terapijsku strategiju za inhibiranje upalnog stanja povoljnog za metastatski razvoj u plućima i jetri (87). Sustav isporuke u kojem je antitumorski lijek u nano-obliku kombiniran s djelatnim tvarima iz prirode koje u ovakvoj formulaciji imaju bolju topljivost, apsorpciju, bioraspoloživost i naposljetku protutumorski učinak možda predstavlja budućnost optimalnijeg liječenja onkoloških bolesnika (88).

#### **4.6 UMOR KAO POSLJEDICA BOLESTI ILI NJEZINOG LIJEČENJA**

Meta-analiza iz 2022. za cilj je imala procijeniti učinkovitost farmakoloških, nutraceutičkih i fitofarmaceutskih pripravaka koji djeluju na umor povezan s rakom (engl. *Cancer related fatigue*, CRF) (89). Baze podataka Ovid MEDLINE, Ovid Embase, Ovid Psych info, CINHAHL i Cochrane library pretražene su do 30. rujna 2021. Uključeni RCT-ovi ispitali su djelotvornost farmakoloških, nutraceutičkih i fitofarmaceutskih intervencija za liječenje umora povezanog s rakom u trajanju od najmanje tjedan dana. U istraživanje su uključene 32 studije s ukupno 4896 bolesnika. Meta-analiza nije pokazala značajno smanjenje CRF-a liječenjem ginsengom (n = 6), guaranom (n = 3), megestrolom (n = 2), imelom (n = 3), psihostimulansima (n = 14), SSRI/antidepresivima (n = 2), jedino su kortikosteroidi (n = 2) pokazali značajno smanjenje umora povezanog s rakom. Stoga, ukupni rezultat svih uključenih studija pokazuje značajno smanjenje jedino pomoću farmakoloških intervencija. Potrebna su daljnja istraživanja na nutraceutičke i fitofarmaceutskim pripravcima za navedenu indikaciju (89).

U drugom sustavnom pregledu u fokusu je bila isključivo guarana i njezin učinak na umor povezan s rakom. Od 383 pronađenih studija, samo ih je uključeno sedam s ukupno 427 bolesnika. Primjena guarane nije smanjila umor povezan s rakom u usporedbi s placebo skupinama, a kvaliteta dokaza prema GRADE-u bila je vrlo niska. Rezultati ovog sustavnog

pregleda pokazali su da uporaba guarane nije bila bolja od placebo skupina, što ukazuje na potrebu za daljnjim istraživanjima s boljom metodološkom kvalitetom (90).

S druge strane, proveden je još jedan sustavni pregled kojem je u cilju bilo pronaći učinkovite dodatke prehrani za tretiranje umora povezanog s rakom dojke. Ukupno su pronađene 893 studije, od kojih je samo osam uključeno u pregled, s 932 žene kojima je dijagnosticiran rak dojke. Najčešće korišteni dodaci koji djeluju na umor kao simptom bili su guarana, acetyl-L-karnitin, i koenzim Q10. Dvije studije su imale nizak rizik od pristranosti u svim kategorijama, a tri su imale dokaze visoke kvalitete. Dodatci prehrani ili obrasci prehrane rijetko se koriste za liječenje umora u bolesnika s rakom dojke. Rezultati ovog sustavnog pregleda pokazali su da se ekstrakt guarane i prehrana bogata cjelovitom hranom, omega-3 masnim kiselinama, voćem i povrćem mogu koristiti za ublažavanje umora povezanog s rakom u bolesnica s rakom dojke. Studije su imale nizak rizik od pristranosti s visokokvalitetnim dokazima o učinkovitosti intervencija u liječenju umora u ispitivanoj populaciji (91).



## **5.RASPRAVA**

U provedenom istraživanju prikazan je pregled trenutnih znanstvenih spoznaja o odabranim dodacima prehrani i njihovim učincima u ljudi s dijagnozom raka, pokazanim većinski u *in vivo* ili u manjem broju, *in vitro* ispitivanjima. Rezultati pojedinih sustavnih pregleda, koji se inače smatraju zlatnim standardom sinteze dokaza, obuhvaćeni su također ovim diplomskim radom. Međutim, u većini sustavnih pregleda samo mali postotak članaka od brojnih prvotno otkrivenih zadovoljavao je kriterije uključenja vezane uz ispravnu provedbu i izvještavanje o protokolu i rezultatima ispitivanja. Dakle, iako za pojedine dodatke prehrani postoji sve više dokaza o njihovim potencijalnim koristima u slučaju primjene u onkoloških bolesnika, ti dokazi i dalje nisu dovoljno snažni da bi takva preporuka postala službenom. Najčešći problemi nedovoljno je trajanje studije, uključen premali broj ispitanika i poteškoće sa standardizacijom pripravaka, između ostalog, i zbog izostanka navođenja svih potrebnih podataka.

Moguće je da će brojni dodatci prehrani jednom postati dio standardnog terapijskog pristupa, s obzirom da svojim biološkim učincima mogu, između ostalog, smanjiti pojavnost štetnih učinaka uzrokovanih primjenom osnovne terapije. Samim time, povećava se izdržljivost bolesnika u osnovnoj terapiji, što potencijalno osigurava primjenu dovoljno potrebnih ciklusa, odnosno neprekidanje osnovne terapije zbog nastalih nuspojava. U tom smjeru, postoje dokazi o potencijalnim koristima berberina (51) i epigalokatehin-3-galata uz radioterapiju (71), beta-glukana (45) i kurkumina uz doksorubicin (65), kao i probiotika uz kiruršku resekciju raka s lokalizacijom u probavnome traktu (74). U novije vrijeme pojačan je i intenzitet istraživanja fokusiranih na razvoj i primjenu nekih od dodataka prehrani u obliku nanoformulacije (88, 92), čime se nastoji osigurati što bolja bioraspoloživost, a koja inače predstavlja problem za brojne bioaktivne tvari prirodnog podrijetla. Uspješno je dosad u takve sustave s nosačem upakiran kvercetin i rutin (56), kurkumin (64), astaksantin (41) i omega 3 masne kiseline (57).

Pregledom dostupne literature u elektronskoj bazi PubMed utvrđeno je da u zadnjih pet godina ne postoji nijedan univerzalni i sveobuhvatni pregled svih dodataka prehrani potencijalno korisnih u svrhu liječenja osoba oboljelih od raka. Na sistematičan i strukturiran način u ovome radu prikazana su novija znanstvena saznanja o pojedinim dodacima prehrani, koji su istaknuti kao često korišteni u istraživanjima vezanim uz učestalost primjene suplemenata u onkoloških bolesnika (93, 94) ili su opisani u pojedinim drugim važnim stručnim izvorima (95).

Međutim, ovo istraživanje ima i brojna ograničenja. Prvo, za pretraživanje korištena je samo PubMed baza podataka, ne i druge baze, čija bi pretraga možda iznjedrila još važnih spoznaja novijeg datuma. Iako je u pretraživanju baze PubMed korišten alat naprednog pretraživanja,

biranjem ključnih riječi koje su se referirale na dodatke prehrani općenito, a ne specifično na pojedinačne suplemente, u primarnoj pretrazi nenamjerno su izostavljeni specifičniji radovi koji također pružaju relativne odgovore na postavljeno istraživačko pitanje. Velik udio istraživanja koji je prvotno otkriven uključivao je radove vezane uz navike onkoloških bolesnika i učestalost primjene dodataka prehrani, dok mehanizmi djelovanja istih nisu bili u njihovome fokusu. Nadalje, s kategorizacijom pojedinih tvari i pripravaka kao dodataka prehrani postoji problem na globalnoj razini. Razlike u terminologiji mogu dovesti do toga da isti pripravak bude kategoriziran na potpuno različit način, što uzrokuje velike razlike u regulatornim odlukama koje se značajno razlikuju od države do države. Termini koji se najčešće koriste jesu „*dietary supplement*“ (SAD), „*herbal medicine*“ („*herbal medicinal product*“ u EU, „*herbal remedies*“ u Novom Zelandu), „*functional food*“ (kategorija koja primjerice ne postoji u EU), „*health food*“ (Japan i Kina), „*natural health products*“ (Kanada), „*food supplement*“ (EU), „*novel food*“ (EU, Kanada, Australija), „*complementary medicine*“ (Australija), „*alternative medicine*“ i „*traditional medicine*“ (96). Ukoliko je proizvod reguliran regulativom koja se odnosi na hranu, u većini slučajeva ne smije mu se pridružiti ikakva terapijska tvrdnja, kao što je već istaknuto. Ako je pak isti pripravak reguliran u kategoriji lijekova u određenoj jurisdikciji, mogu se dati terapijske tvrdnje, ali svaka jurisdikcija ima različite zahtjeve za prethodno odobrenje (96). Poseban problem predstavljaju preparati vezani uz biljke (97), koji se različito tumače u različitim jurisdikcijama. WHO primjerice razlikuje biljke, biljne materijale i biljne pripravke. Međutim, biljni proizvodi u nekim zemljama sadrže i aktivne sastojke nebiljnog porijekla, poput minerala ili životinjskih dijelova. U SAD-u su biljni lijekovi obuhvaćeni terminom „*botanicals*“, od kojih su neki uključeni pod dodatke prehrani. U EU su pak biljni proizvodi obuhvaćeni terminom biljni lijekovi, kao što je već prethodno istaknuto.

Dodatci prehrani često znaju biti vrlo emotivne i polarizirajuće teme u društvu, evocirajući raznolik raspon mišljenja i gledišta (98). Pojedini znanstvenici smatraju da bi se ti pripravci trebali razmatrati na sličan način kao konvencionalni lijekovi. Suprotno tome, drugi predlažu prilagođeniji pristup, uzimajući u obzir tradicionalnost ili povijesnu osnovu primjene, ali i činjenicu da ovakvi proizvodi često sadrže više sastojaka. Pripravci prirodnog podrijetla često imaju izuzetno složen sastav, koji je nemoguće analitički potpuno definirati. Također, tvari prirodnog podrijetla teško je standardizirati, međusobno uspoređivati i osigurati identičnost. Teško je jamčiti točnost doze i načina izolacije zbog čega je heterogenost uzoraka gotovo neizostavna. Osim toga, takvi pripravci često mogu imati i višestruke mehanizme djelovanja. U pojedinim slučajevima stoga je teško procijeniti koja je točno komponenta najzaslužnija za

određene učinke (98). Teško je utvrditi dovoljno snažne dokaze u svrhu liječenja raka iz više razloga: takvi se pripravci ne mogu patentirati jer su prirodnog podrijetla i ne predstavljaju intelektualno vlasništvo, najčešće im je apsorpcija slaba ili nepoznatog razmjera ili nema dovoljno literature o njihovoj upotrebi zajedno s drugim lijekovima (99). Ova situacija postaje još složenija zbog unosne prirode globalne industrije dodataka prehrani, povećane proizvodnje i uvođenja mnogih novih i inovativnih proizvoda na tržište. Politika može igrati i pozitivnu i negativnu ulogu u oblikovanju regulatornih okvira, stoga je važno imati ovaj kontekst u vidu u svakoj raspravi o dodatcima prehrani (98).

Osim kompleksne prirode samih dodataka prehrani, kao i njihove terminologije i kategorizacije, postoje i određeni značajni problemi vezani uz samo istraživanje raka, kao i liječenje. Opće je poznato kako su zloćudne bolesti heterogena i vrlo kompleksna skupina bolesti. Razvoj sofisticiranih genomskih, proteomskih i bioinformatičkih tehnika posljednjih godina omogućio nam je da samo donekle dobijemo uvid u zamršenu međuigru brojnih staničnih gena i regulatornih genetskih elemenata koji su odgovorni za manifestaciju različitih kancerogenih fenotipova. S primjenom modernih genomskih tehnologija sve više počinjemo shvaćati ogromnu složenost raka (100). Postavlja se stoga pitanje koliki stupanj homogenosti obilježja raka moraju imati ispitanici uključeni u istraživanje, u ovom slučaju primjene dodataka prehrani, da bi se rezultati takvih istraživanja uopće mogli generalizirati. Personalizirani pristup, temeljen na pacijentovim osobinama i kliničkim karakteristikama maligne bolesti, kao i patohistološkim i molekularnim abnormalnostima raka, zasigurno predstavlja budućnost njegova liječenja (101). S obzirom na opće spoznaje o velikom značaju poznavanja genomskih predispozicija i karakteristika na ishode liječenja, mijenja se pristup u svim medicinskim područjima gdje je to izvedivo u smjeru individualizacije pristupa bolesniku. Navedeno se očekuje i u slučaju primjene dodataka prehrani u onkološkoj populaciji.

Koliko god vrlo opširan, ovaj diplomski rad svejedno ostavlja za sobom brojna neodgovorena pitanja. Jesmo li još uvijek predaleko od službenih preporuka, ili možda čak bliže nego mislimo, u ovom trenutku teško je znati. No, svako novo istraživanje visoke kvalitete na temu interakcija dodataka prehrani s osnovnom terapijom, sigurnosti primjene, doziranja te dizajniranja novih sustava zajedničke isporuke dodatka prehrani i osnovne terapije sigurno će primjenu suplemenata u potpornom liječenju onkoloških bolesnika popeti za stepenicu više prema stvarnoj realizaciji.

## **6. ZAKLJUČAK**

Rezultati ovoga istraživanja pokazali su da:

1. klinička ispitivanja fokusirana na primjenu dodataka prehrani u onkoloških bolesnika i različite mjere ishoda uglavnom su nedovoljne snage dokaza za ekstrapolaciju u praktične preporuke;
2. potrebna je harmonizacija regulatornih zahtjeva vezanih uz dodatke prehrani na globalnoj razini, čime bi se unaprijedila i kvaliteta provedbe ovakvih istraživanja;
3. važno je i nužno provesti što više daljnjih studija u ovome području jer dodatci prehrani nose potencijal za puno veći značaj u ispitivanome kontekstu nego što ga trenutno imaju; i to u vidu smanjenja neželjenih učinaka i bolje podnošljivosti antitumorske terapije, kao i dodatnog antitumorskog učinka;
4. za što veću snagu dokaza pri izradi sustavnih pregleda, bilo bi dobro da postoji registar provedenih kliničkih ispitivanja za svaku tvar ili pripravak koji nije registriran kao lijek, a pokazuje određeni bioaktivni učinak od interesa;
5. za potpuno izvještavanje o ovakvim ispitivanjima potrebne su jasno opisane regulatorne preporuke, kojima bi se izbjegla metodološka heterogenost i nedostatak potrebnih detalja o korištenim pripravcima;
6. buduće bi se studije posebice trebale usmjeriti na razvoj specijalnih formulacija, određivanje učinkovite i sigurne doze, osiguravanje optimalne isporuke aktivne tvari na ciljno mjesto, kao i istraživanje potencijalnih interakcija pojedinih vrsta raka, kao i osnovne terapije raka, s adjuvantnim dodatcima prehrani.

## 7.POPIS CITIRANE LITERATURE

1. Struna Hrvatsko strukovno nazivlje [Internet ] Tumor. Hrvatska, Zagreb. Institut za hrvatski jezik i jezikoslovlje; 2023: Dostupno na <http://struna.ihjj.hr/naziv/tumor/13222/#naziv>. Pristup: 22.6.2023. godine.
2. American Cancer Society. What is Cancer. [Internet ] USA, New York City, Leo & Gloria Rosen; 2023: Dostupno na <https://www.cancer.org/cancer/understanding-cancer/what-is-cancer.html>. Pristup: 22.6.2023. godine.
3. Struna Hrvatsko strukovno nazivlje [Internet ] Rak Hrvatska, Zagreb. Institut za hrvatski jezik i jezikoslovlje; 2023: Dostupno na <http://struna.ihjj.hr/naziv/rak/29354/#naziv>. Pristup: 24.6.2023. godine.
4. Struna Hrvatsko strukovno nazivlje [Internet ] Metastaza. Hrvatska, Zagreb. Institut za hrvatski jezik i jezikoslovlje; 2023: Dostupno na <http://struna.ihjj.hr/naziv/metastaza/16819/>. Pristup: 22.6.2023. godine.
5. Hesketh R. In: Understanding Cancer. UK, Cambridge: Cambridge University Press; 2022. p. i-ii. (Understanding Life).
6. MSD Medicinski priručnik za pacijente [Internet] Split, Hrvatska; Placebo d.o.o. ; 2014: Dostupno na <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/rak/uzroci-i-rizici-raka/kako-se-rak-razvija>. Pristup: 28.6.2023. godine.
7. World Cancer Research Fund International [Internet] London, United Kingdom ; 2020: Dostupno na <https://www.wcrf.org/cancer-trends/worldwide-cancer-data/>. Pristup: 28.6.2023.godine.
8. Hrvatski zavod za javno zdravstvo [Internet] Odjel za maligne bolesti, Zagreb , Hrvatska; 2023: Dostupno na <https://www.hzjz.hr/sluzba-epidemiologija-prevencija-nezaraznih-bolesti/odjel-za-maligne-bolesti/>. Pristup: 1.7.2023.godine.
9. Registar za rak Republike Hrvatske, Hrvatski zavod za javno zdravstvo; Bilten [Internet], Zagreb, Hrvatska; 2022: Dostupno na <https://www.hzjz.hr/wp-content/uploads/2022/11/Bilten-Incidenција-raka-u-Hrvatskoj-2020.-godine.pdf>. Pristup:1.7.2023.godine.
10. MSD Medicinski priručnik za pacijente [Internet] Split, Hrvatska; Placebo d.o.o. ; 2014: Dostupno na <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/rak/uzroci-i-rizici-raka/cimbenici-rizika>. Pristup: 5.7.2023.godine.
11. Scherubl H. [Smoking tobacco and cancer risk]. Dtsch Med Wochenschr 2021;146(6):412-7.
12. Narayanan DL, Saladi RN, Fox JL. Ultraviolet radiation and skin cancer. Int J Dermatol. 2010;49(9):978-86.

13. Okunade KS. Human papillomavirus and cervical cancer. *J Obstet Gynaecol.* 2019;1-7.
14. Runggay H, Murphy N, Ferrari P, Soerjomataram I. Alcohol and Cancer: Epidemiology and Biological Mechanisms. *Nutrients.* 2021;13(9).
15. Heber D., Chapter 11-Alcohol and Cancer; *Nutritional Oncology.* Los Angeles, 2006. str. 219.-272.
16. Heber D., Chapter 9-Obesity and Cancer Risk; *Nutritional Oncology.* Los Angeles, 2006. str.185.-197.
17. Heber D., Chapter 7-Fruit and Vegetable Consumption and Cancer; *Nutritional Oncology.* Los Angeles, 2006. str.97-152.
18. Jacobs LR. Fiber and colon cancer. *Gastroenterol Clin North Am.* 1988;17(4):747-60.
19. Morze J, Danielewicz A, Przybylowicz K, Zeng H, Hoffmann G, Schwingshackl L. An updated systematic review and meta-analysis on adherence to mediterranean diet and risk of cancer. *Eur J Nutr.* 2021;60(3):1561-86.
20. Heber D., Milner J. Chapter 2-Nutrigenomics and Nutrigenetics; *Nutritional Oncology.* Los Angeles, 2006. str 15.-24.
21. Nutrigenomics: Epigenetics and cancer prevention: A comprehensive review, *Critical Reviews in Food Science and Nutrition.* Pakistan; 2019: Dostupno na <https://doi.org/10.1080/10408398.2019.1571480>. Pristup: 4.7.2023.godine.
22. Davis CD, Milner J. Frontiers in nutrigenomics, proteomics, metabolomics and cancer prevention. *Mutat Res.* 2004;551(1-2):51-64.
23. Debela DT, Muzazu SG, Heraro KD, Ndalama MT, Mesele BW, Haile DC i sur. New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *SAGE Open Med.* 2021;9:20503121211034366.
24. NIH, National Cancer Institute [Internet], United States government; 2019: Dostupno na <https://www.cancer.gov/about-cancer/treatment/types/radiation-therapy>. Pristup: 8.7.2023.godine.
25. MSD Medicinski priručnik za pacijente , Liječenje zračenjem[Internet] Split, Hrvatska; Placebo d.o.o. ; 2014: Dostupno na <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/rak/lijecenje-raka/lijecenje-zracenjem>. Pristup: 5.7.2023.godine.
26. Haskell CM, Cancer Treatment, 4th edition; 1995: Dostupno na <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3895134/pdf/0390078.pdf>. Pristup: 11.7.2023.godine.
27. MSD Medicinski priručnik za pacijente , Liječenje zračenjem[Internet] Split, Hrvatska; Placebo d.o.o. ; 2014: Dostupno na <http://www.msd-prirucnici.placebo.hr/msd-za-pacijente/rak/lijecenje-raka/kemoterapija>. Pristup 11.7.2023. godine.



28. Abbas, Lichtman, Pillai, Osnove imunologije-Peto izdanje, 2016., Sveučilište u Splitu- Medicinski fakultet.
29. Kaur H, Hoeneimyer T, Parrish KB, Demark-Wahnefried W. Dietary Supplement Use among Older Cancer Survivors: Socio-Demographic Associations, Supplement Types, Reasons for Use, and Cost. *Nutrients*. 2022;14(16).
30. *Advances in Nutrition, An International Review Journal* [Internet] USA; 2023: Dostupno na <https://academic.oup.com/advances/article-abstract/13/5/1748/6568545?redirectedFrom=fulltext>. Pristup:17.7.2023.godine.
31. Barrero MJ, Cejas P, Long HW, Ramirez de Molina A. Nutritional Epigenetics in Cancer. *Adv Nutr*. 2022;13(5):1748-61.
32. Phillips, M.M., Rimmer, C.A. Functional foods and dietary supplements. *Anal Bioanal Chem* 405; 2013: Dostupno na <https://doi.org/10.1007/s00216-013-6846-9>. Pristup 17.7.2023.
33. Ministarstvo zdravstva Republike Hrvatske, Što su dodatci prehrani [Internet], Zagreb, Hrvatska; 2023: Dostupno na <https://zdravstvo.gov.hr/djelokrug-1297/javnozdravstvena-zastita/hrana-1359/dodaci-prehrani-1841/sto-su-dodaci-prehrani/2203>. Pristup 23.7.2023.godine.
34. FDA-US Food And Drug Administration [Internet] United States government, USA; 2023: Dostupno na <https://www.fda.gov/food/information-consumers-using-dietary-supplements/questions-and-answers-dietary-supplements> . Pristup 14.7.2023.godine.
35. Zakon.hr; Zakon o lijekovima; NN 76/13, 90/14, 100/18,[Internet] ; ažurirano 2023., Vlada Republike Hrvatske, Zagreb, Hrvatska; 2023: Dostupno na <https://www.zakon.hr/z/399/Zakon-o-lijekovima>. Pristup 22.7.2023.godine.
36. Zakon.hr; Zakon o hrani, NN 18/23, Vlada Republike Hrvatske [Internet], (ažurirano 2023: Dostupno na <https://www.zakon.hr/z/467/Zakon-o-hrani>. Pristup 14.8.2023.godine.
37. Narodne novine; Pavilnik o dodacima prehrani [Internet], Ministarstvo zdravlja, Zagreb, 2013: Dostupno na [https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013\\_10\\_126\\_2740.html](https://narodne-novine.nn.hr/clanci/sluzbeni/2013_10_126_2740.html) . Pristup 24.7.2023.godine.
38. Science Direct; Nutraceuticals [Internet], Amsterdam, Netherlands; 2022: Dostupno na <https://www.sciencedirect.com/topics/agricultural-and-biological-sciences/nutraceutical>. Pristup 11.8.2023.godine.
39. Calvani M, Pasha A, Favre C. Nutraceutical Boom in Cancer: Inside the Labyrinth of Reactive Oxygen Species. *Int J Mol Sci*. 2020;21(6).
40. Waziri A, Bharti C, Aslam M, Jamil P, Mirza MA, Javed MN i sur. Probiotics for the Chemoprotective Role against the Toxic Effect of Cancer Chemotherapy. *Anticancer Agents Med Chem*. 2022;22(4):654-67.

41. Hassani S, Maghsoudi H, Fattahi F, Malekinejad F, Hajmalek N, Sheikhnia FI. Flavonoids nanostructures promising therapeutic efficiencies in colorectal cancer. *Int J Biol Macromol.* 2023;241:124508.
42. Mishra V, Tripathi V, Yadav P, Singh MP. Beta glucan as an immune stimulant in tumor microenvironment - Insight into lessons and promises from past decade. *Int J Biol Macromol.* 2023;234:123617.
43. Masuelli L, Benvenuto M, Focaccetti C, Ciuffa S, Fazi S, Bei A i sur. Targeting the tumor immune microenvironment with "nutraceuticals": From bench to clinical trials. *Pharmacol Ther.* 2021;219:107700.
44. Spacek J, Vocka M, Zavadova E, Konopasek B, Petruzelka L. Immunomodulation with beta-glucan from *Pleurotus ostreatus* in patients with endocrine-dependent breast cancer. *Immunotherapy.* 2022;14(1):31-40.
45. He F, Xie C, Xu X. Hyaluronic acid-modified yeast beta-glucan particles delivering doxorubicin for treatment of breast cancer. *Carbohydr Polym.* 2023;314:120907.
46. Liao Y, Wang R, Qin X, Ma X, Liu X, Jia S i sur. A beta-glucan from *Aureobasidium pullulans* enhanced the antitumor effect with rituximab against SU-DHL-8. *Int J Biol Macromol.* 2022;220:1356-67.
47. Wang H, Cai Y, Zheng Y, Bai Q, Xie D, Yu J. Efficacy of biological response modifier lentinan with chemotherapy for advanced cancer: a meta-analysis. *Cancer Med.* 2017;6(10):2222-33.
48. Steimbach L, Borgmann AV, Gomar GG, Hoffmann LV, Rutckeviski R, de Andrade DP i sur. Fungal beta-glucans as adjuvants for treating cancer patients - A systematic review of clinical trials. *Clin Nutr.* 2021;40(5):3104-13.
49. Ooi SL, McMullen D, Golombick T, Nut D, Pak SC. Evidence-Based Review of BioBran/MGN-3 Arabinoxylan Compound as a Complementary Therapy for Conventional Cancer Treatment. *Integr Cancer Ther.* 2018;17(2):165-78.
50. Lin S, Agger JW, Wilkens C, Meyer AS. Feruloylated Arabinoxylan and Oligosaccharides: Chemistry, Nutritional Functions, and Options for Enzymatic Modification. *Annu Rev Food Sci Technol.* 2021;12:331-54.
51. Li GH, Wang DL, Hu YD, Pu P, Li DZ, Wang WD i sur. Berberine inhibits acute radiation intestinal syndrome in human with abdomen radiotherapy. *Med Oncol.* 2010;27(3):919-25.
52. Rampino A, Annese T, Margari A, Tamma R, Ribatti D. Nutraceuticals and their role in tumor angiogenesis. *Exp Cell Res.* 2021;408(2):112859.
53. Umar SM, Patra S, Kashyap A, Dev JRA, Kumar L, Prasad CP. Quercetin Impairs HuR-Driven Progression and Migration of Triple Negative Breast Cancer (TNBC) Cells. *Nutr Cancer.* 2022;74(4):1497-510.

54. Maiuolo J, Gliozzi M, Carresi C, Musolino V, Oppedisano F, Scarano F i sur. Nutraceuticals and Cancer: Potential for Natural Polyphenols. *Nutrients*. 2021;13(11).
55. Nouri Z, Fakhri S, Nouri K, Wallace CE, Farzaei MH, Bishayee A. Targeting Multiple Signaling Pathways in Cancer: The Rutin Therapeutic Approach. *Cancers (Basel)*. 2020;12(8).
56. Ghanbari-Movahed M, Mondal A, Farzaei MH, Bishayee A. Quercetin- and rutin-based nano-formulations for cancer treatment: A systematic review of improved efficacy and molecular mechanisms. *Phytomedicine*. 2022;97:153909.
57. Kashyap D, Tuli HS, Yerer MB, Sharma A, Sak K, Srivastava i sur. Natural product-based nanoformulations for cancer therapy: Opportunities and challenges. *Semin Cancer Biol*. 2021;69:5-23.
58. Fasoulakis Z, Koutras A, Syllaios A, Schizas D, Garmpis N, Diakosavvas M i sur. Breast Cancer Apoptosis and the Therapeutic Role of Luteolin. *Chirurgia (Bucur)*. 2021;116(2):170-7.
59. Tsai KJ, Tsai HY, Tsai CC, Chen TY, Hsieh TH, Chen CLi sur. Luteolin Inhibits Breast Cancer Stemness and Enhances Chemosensitivity through the Nrf2-Mediated Pathway. *Molecules*. 2021;26(21).
60. Chu M, Zheng C, Chen C, Song G, Hu X, Wang ZW. Targeting cancer stem cells by nutraceuticals for cancer therapy. *Semin Cancer Biol*. 2022;85:234-45.
61. Sharifi-Rad J, Rayess YE, Rizk AA, Sadaka C, Zgheib R, Zam Wi sur. Turmeric and Its Major Compound Curcumin on Health: Bioactive Effects and Safety Profiles for Food, Pharmaceutical, Biotechnological and Medicinal Applications. *Front Pharmacol*. 2020;11:01021.
62. Sahebkar A, Cicero AFG, Simental-Mendia LE, Aggarwal BB, Gupta SC. Curcumin downregulates human tumor necrosis factor-alpha levels: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Pharmacol Res*. 2016;107:234-42.
63. He ZY, Shi CB, Wen H, Li FL, Wang BL, Wang J. Upregulation of p53 expression in patients with colorectal cancer by administration of curcumin. *Cancer Invest*. 2011;29(3):208-13.
64. Moutabian H, Ghahramani-Asl R, Mortezaazadeh T, Laripour R, Narmani A, Zamani H, I sur. The cardioprotective effects of nano-curcumin against doxorubicin-induced cardiotoxicity: A systematic review. *Biofactors*. 2022;48(3):597-610.
65. Zhang Q, Wu L. In Vitro and In Vivo Cardioprotective Effects of Curcumin against Doxorubicin-Induced Cardiotoxicity: A Systematic Review. *J Oncol*. 2022;2022:7277562.

66. Mansouri K, Rasoulpoor S, Daneshkhah A, Abolfathi S, Salari N, Mohammadi M,. Clinical effects of curcumin in enhancing cancer therapy: A systematic review. *BMC Cancer*. 2020;20(1):791.
67. Najafi M, Mortezaee K, Rahimifard M, Farhood B, Haghi-Aminjan H. The role of curcumin/curcuminoids during gastric cancer chemotherapy: A systematic review of non-clinical study. *Life Sci*. 2020;257:118051.
68. de Waure C, Bertola C, Baccarini G, Chiavarini M, Mancuso C. Exploring the Contribution of Curcumin to Cancer Therapy: A Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Pharmaceutics*. 2023;15(4).
69. Jakobusic Brala C, Karkovic Markovic A, Kugic A, Toric J, Barbaric M. Combination Chemotherapy with Selected Polyphenols in Preclinical and Clinical Studies-An Update Overview. *Molecules*. 2023;28(9).
70. Zhao H, Jia L, Chen G, Li X, Meng X, Zhao X i sur. A prospective, three-arm, randomized trial of EGCG for preventing radiation-induced esophagitis in lung cancer patients receiving radiotherapy. *Radiother Oncol*. 2019;137:186-91.
71. Thomas F, Holly JM, Persad R, Bahl A, Perks CM. Green tea extract (epigallocatechin-3-gallate) reduces efficacy of radiotherapy on prostate cancer cells. *Urology*. 2011;78(2):475 e15-21.
72. Indrawati L, Ascobat P, Bela B, Abdullah M, Surono IS. The effect of an *Annona muricata* leaf extract on nutritional status and cytotoxicity in colorectal cancer: a randomized controlled trial. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2017;26(4):606-12.
73. Zheng C, Chen T, Lu J, Wei K, Tian H, Liu W i sur. Adjuvant treatment and molecular mechanism of probiotic compounds in patients with gastric cancer after gastrectomy. *Food Funct*. 2021;12(14):6294-308.
74. Zaharuddin L, Mokhtar NM, Muhammad Nawawi KN, Raja Ali RA. A randomized double-blind placebo-controlled trial of probiotics in post-surgical colorectal cancer. *BMC Gastroenterol*. 2019;19(1):131.
75. van Harten-Gerritsen AS, Balvers MG, Witkamp RF, Kampman E, van Duijnhoven FJ. Vitamin D, Inflammation, and Colorectal Cancer Progression: A Review of Mechanistic Studies and Future Directions for Epidemiological Studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24(12):1820-8.
76. Urashima M, Ohdaira H, Akutsu T, Okada S, Yoshida M, Kitajima M i sur. Effect of Vitamin D Supplementation on Relapse-Free Survival Among Patients With Digestive Tract Cancers: The AMATERASU Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(14):1361-9.
77. Akutsu T, Okada S, Hirooka S, Ikegami M, Ohdaira H, Suzuki Y i sur. Effect of Vitamin D on Relapse-Free Survival in a Subgroup of Patients with p53 Protein-Positive Digestive Tract Cancer: A Post Hoc Analysis of the AMATERASU Trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(2):406-13.

78. Kuznia S, Zhu A, Akutsu T, Buring JE, Camargo CA, Jr., Cook NR i sur. Efficacy of vitamin D(3) supplementation on cancer mortality: Systematic review and individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Ageing Res Rev.* 2023;87:101923.
79. Didier AJ, Stiene J, Fang L, Watkins D, Dworkin LD, Creeden JF. Antioxidant and Anti-Tumor Effects of Dietary Vitamins A, C, and E. *Antioxidants (Basel).* 2023;12(3).
80. Saini RK, Keum YS, Daglia M, Rengasamy KR. Dietary carotenoids in cancer chemoprevention and chemotherapy: A review of emerging evidence. *Pharmacol Res.* 2020;157:104830.
81. Zhang Y, Yang J, Na X, Zhao A. Association between beta-carotene supplementation and risk of cancer: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Nutr Rev.* 2023;81(9):1118-30.
82. Omenn GS, Goodman GE, Thornquist MD, Balmes J, Cullen MR, Glass A i sur. Effects of a combination of beta carotene and vitamin A on lung cancer and cardiovascular disease. *N Engl J Med.* 1996;334(18):1150-5.
83. Ambrosone CB, Zirpoli GR, Hutson AD, McCann WE, McCann SE, Barlow WE i sur. Dietary Supplement Use During Chemotherapy and Survival Outcomes of Patients With Breast Cancer Enrolled in a Cooperative Group Clinical Trial (SWOG S0221). *J Clin Oncol.* 2020;38(8):804-14.
84. Margalit DN, Kasperzyk JL, Martin NE, Sesso HD, Gaziano JM, Ma J i sur. Beta-carotene antioxidant use during radiation therapy and prostate cancer outcome in the Physicians' Health Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2012;83(1):28-32.
85. Mirahmadi M, Azimi-Hashemi S, Saburi E, Kamali H, Pishbin M, Hadizadeh F. Potential inhibitory effect of lycopene on prostate cancer. *Biomed Pharmacother.* 2020;129:110459.
86. Lu Z, Ma L, Mei L, Ren K, Li M, Zhang L i sur. Micellar nanoparticles inhibit the postoperative inflammation, recurrence and pulmonary metastasis of 4T1 breast cancer by blocking NF-kappaB pathway and promoting MDSCs depletion. *Int J Pharm.* 2022;628:122303.
87. Lu Z, Long Y, Li J, Li J, Ren K, Zhao W i sur. Simultaneous inhibition of breast cancer and its liver and lung metastasis by blocking inflammatory feed-forward loops. *J Control Release.* 2021;338:662-79.
88. Illahi AF, Muhammad F, Akhtar B. Nanoformulations of Nutraceuticals for Cancer Treatment. *Crit Rev Eukaryot Gene Expr.* 2019;29(5):449-60.
89. Yennurajalingam S, Lu Z, Rozman De Moraes A, Tull NN, Kubiak MJ, Geng Y i sur. Meta-Analysis of Pharmacological, Nutraceutical and Phytopharmaceutical Interventions for the Treatment of Cancer Related Fatigue. *Cancers (Basel).* 2022;15(1).
90. de Araujo DP, Pereira P, Fontes AJC, Marques KDS, de Moraes EB, Guerra RNM i sur.

- The use of guarana (*Paullinia cupana*) as a dietary supplement for fatigue in cancer patients: a systematic review with a meta-analysis. *Support Care Cancer*. 2021;29(12):7171-82.
91. Pereira P, Reis AD, Diniz RR, Lima FA, Leite RD, da Silva MCP i sur. Dietary supplements and fatigue in patients with breast cancer: a systematic review. *Breast Cancer Res Treat*. 2018;171(3):515-26.
  92. Serini S, Cassano R, Curcio F, Trombino S, Calviello G. Nutraceutical-Based Nanoformulations for Breast and Ovarian Cancer Treatment. *Int J Mol Sci*. 2022;23(19).
  93. Lam CS, Koon HK, Loong HH, Chung VC, Cheung YT. Associations of dietary supplement use with all-cause and cause-specific mortality in patients diagnosed with cancer: a large prospective cohort study in the UK Biobank. *Eur J Nutr*. 2023;62(2):879-89.
  94. Tank M, Franz K, Cereda E, Norman K. Dietary supplement use in ambulatory cancer patients: a survey on prevalence, motivation and attitudes. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2021;147(7):1917-25.
  95. Heber D., Chapter 46; *Nutritional Oncology*. Los Angeles, 2006. str. 739.-756.
  96. Thakkar S, Anklam E, Xu A, Ulberth F, Li J, Li B i sur. Regulatory landscape of dietary supplements and herbal medicines from a global perspective. *Regul Toxicol Pharmacol*. 2020;114:104647.
  97. Low TY, Wong KO, Yap ALL, De Haan LHJ, Rietjens I. The Regulatory Framework Across International Jurisdictions for Risks Associated with Consumption of Botanical Food Supplements. *Compr Rev Food Sci Food Saf*. 2017;16(5):821-34.
  98. Dwyer JT, Coates PM, Smith MJ. Dietary Supplements: Regulatory Challenges and Research Resources. *Nutrients*. 2018;10(1).
  99. Esmeeta A, Adhikary S, Dharshnaa V, Swarnamughi P, Ummul Maqsummiya Z, Banerjee A i sur. Plant-derived bioactive compounds in colon cancer treatment: An updated review. *Biomed Pharmacother*. 2022;153:113384.
  100. Chakraborty S, Rahman T. The difficulties in cancer treatment. *Ecancermedicalsecience*. 2012;6:ed16.
  101. Malcomson FC, Mathers JC. Translation of nutrigenomic research for personalised and precision nutrition for cancer prevention and for cancer survivors. *Redox Biol*. 2023;62:102710.

## 8. SAŽETAK

**Cilj istraživanja:** s obzirom na nedostatak znanja o suplementaciji onkoloških bolesnika, a koji često posežu za „prirodnijim“ pripravcima u ljekarni, cilj ovoga rada prikazati je najnovije dokaze o potencijalnim benefitima i sigurnosti primjene pojedinih dodataka prehrani u bolesnika koji se liječe od različitih malignih bolesti.

**Metode:** elektronska bibliografska baza podataka PubMed pregledana je u ožujku i srpnju 2023. godine; jednom koristeći općenite ključne riječi iz MeSH rječnika, a drugi put koristeći nazive različitih suplemenata od interesa za koje postoje podatci o učestalosti primjene u ovakvih bolesnika ili već neki objavljeni relevantni rezultati. Pretraga je ograničena na petogodišnje razdoblje (2018.-2023.). Uključeni su isključivo radovi na ljudskim ispitanicima, neovisno o ustroju istraživanja. Kriteriji isključenja, između ostalog, odnosili su se na istraživanja odabrane suplementacije i prevencije nastanka raka.

**Rezultati:** primjena dodataka prehrani može biti povezana s pozitivnim ishodima u liječenju raka kroz jačanje učinka antitumorske terapije, odgađanje pojavnosti remisije ili smanjenje štetnih učinaka osnovne terapije, čime se osigurava i njezina veća podnošljivost. Dodatci prehrani koji bi mogli imati potencijalnu korist u onkoloških bolesnika, a prikazani su u ovome radu jesu redom beta-glukan, arabinoksilan, kvercetin, rutin, luteolin, kurkumin, berberin, epigalokatehin, graviola, beta-karoten, likopen, astaksantin, vitamin D te probiotici.

**Zaključak:** kako bi službene preporuke jednom stupile u praksu, potrebno je još studija o koristima i rizicima primjene dodataka prehrani u onkoloških bolesnika, visoke kvalitete provedbe, kao i općenito standardiziranje korisnih pripravaka u smislu određivanja pravilne formulacije i doziranja te prepoznavanja svih indikacija za koje su primjenjivi.

## 9. ABSTRACT

**Objective:** taking into account the knowledge gap on dietary supplement use in cancer patients, who often reach for more "natural" preparations in pharmacies, the aim of this study was to present the latest evidence on the potential benefits and safety profile of particular dietary supplements in patients being treated for various malignant diseases.

**Methods:** the electronic bibliographic database PubMed was reviewed in March and July 2023; first using general keywords from the MeSH thesaurus, and the other time using the names of different supplements of interest for which there is data on the frequency of use in such patients, or previously published relevant findings. The search was limited to a five-year period (2018-2023). Only articles reporting studies on human subjects were included regardless of the study design. Among the exclusion criteria were studies focused on supplementation and cancer prevention.

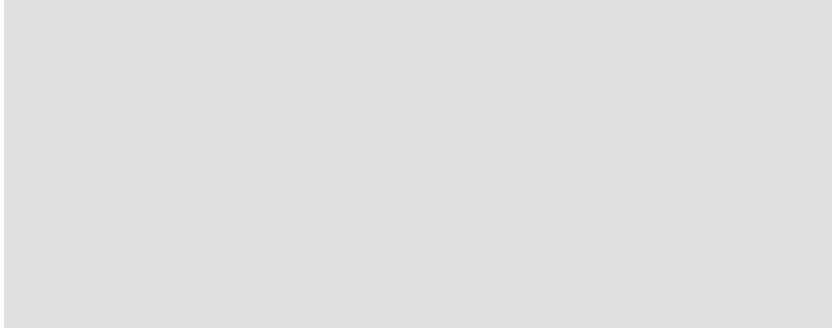
**Results:** the use of dietary supplements can be associated with positive outcomes in cancer treatment by improving standard therapy, delaying remission, or reducing adverse effects of therapy, thus ensuring its better tolerability. Dietary supplements presented in this work from which cancer patients could potentially benefit are the following: beta-glucan, arabinoxylan, quercetin, rutin, luteolin, curcumin, berberine, epigallocatechin, graviola, beta-carotene, lycopene, astaxanthin, vitamin D and probiotics.

**Conclusion:** in order for the official recommendations to be put into practice, more high-quality studies on the benefits and risks of using dietary supplements in oncology patients are needed, as well as standardization of useful products in terms of correct formulation and dosage, and recognition of all indications for which they could be applicable.



## 10. ŽIVOTOPIS

### Osobni podaci:



### Obrazovanje:

- 2006. – 2014. Osnovna škola „Sućidar“
- 2014. – 2018. III. Gimnazija; Prirodoslovno-matematička gimnazija Split
- 2018. – 2023. Sveučilište u Splitu, Medicinski fakultet i Kemijsko-tehnološki fakultet, Integrirani preddiplomski i diplomski studij Farmacije

### Radno iskustvo:

- 22.2.2021. – 11.8.2022. Stručno osposobljavanje u Ljekarnama Splitsko-dalmatinske županije, ljekarna Kaštel Sućurac te u Galenskom i Analitičkom laboratoriju Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije.
- Studetski rad u Galenskom laboratoriju Ljekarni Splitsko-dalmatinske županije

### Posebne vještine:

- Rad na računalu: Microsoft Office, Eskulap 2000
- Strani jezici: engleski – aktivno, njemački – pasivno