

## Харчування та рак: сучасні аспекти здорового способу життя (огляд літератури)

О. П. Колеснік<sup>1,2,F</sup>, О. М. Левик<sup>1,2,E,F</sup>, Д. Є. Чернявський<sup>1,2,A,E</sup>,  
В. О. Кузьменко<sup>1,2,E,F</sup>, Л. С. Литвиненко<sup>1</sup> \*1,B,C,D

<sup>1</sup>Запорізький державний медичний університет, Україна, <sup>2</sup>ТОВ «Онколайф», м. Запоріжжя, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Незважаючи на істотні покращення в скринінгу, діагностиці та таргетній терапії, рак залишається другою провідною причиною смерті в світі. Стає все більш очевидним, що дієта та спосіб життя відіграють важливу роль у розвитку та прогресуванні раку. Отже, різні дієтичні комбінації можна пропонувати для зниження ризику раку та для покращення впливу основної терапії. Харчування тісно пов'язане з раком. Канцерогени у харчових продуктах, макроелементи, мікроелементи, як-от вітаміни А, С та D, харчові волокна, модуляція метаболізму дієтою, харчові добавки й антиканцерогени у продуктах впливають на розвиток раку.

У цій статті здійснили огляд досліджень щодо зв'язку між харчуванням і раком, а також наведено чинні дієтичні рекомендації щодо зниження ймовірності виникнення раку.

**Мета роботи** – аналіз відомостей фахової літератури щодо впливу різних режимів харчування в онкологічних хворих.

**Висновки.** Правильний режим харчування може знизити ризик виникнення онкологічних захворювань і покращити вплив лікування на захворювання. Кетогенна дієта корисна в поєднанні зі стандартною терапією, оскільки може посилювати протипухлинні ефекти класичної хіміо- та променевої терапії, характеризується загальною безпекою та хорошою переносністю, а також сприяє підвищенню якості життя. Середземноморська дієта – захисний фактор проти виникнення раку завдяки антиоксидантним і протизапальним властивостям складових продуктів. Голодування також є потенційно ефективною стратегією для індукції диференціальної стресостійкості ракових і нормальних клітин як доповнення до стандартного лікування. Переваги вітамінів у профілактиці та лікуванні раку можуть бути досягнуті внаслідок використання нових сильнодіючих аналогів, а також комбінацій вітамінів на ранніх стадіях раку.

### Ключові слова:

харчування, режим харчування при раку, кетогенна дієта, середземноморська дієта, голодування.

### Патологія. 2022.

Т. 19, № 2(55).

С. 135-141

### \*E-mail:

lilekmisyri@gmail.com

## Nutrition and cancer: modern aspects of a healthy lifestyle (literature review)

O. P. Kolesnik, O. M. Levyk, D. Ye. Cherniavskiy, V. O. Kuzmenko, L. S. Lytyvnenko

Despite significant improvements in screening, diagnosis and targeted therapy, cancer remains the second leading cause of death in the world. It is becoming increasingly clear that diet and lifestyle play a significant role in the development and progression of cancer. Thus, various dietary combinations can be proposed to reduce the risk of cancer and to improve the impact of basic therapy. Nutrition is closely linked to cancer. Food carcinogens, macronutrients, micronutrients such as vitamins A, C and D, dietary fiber, modulation of metabolism by diet, dietary supplements and anticancer agents in food affect the development of cancer. This article discusses research on the relationship between nutrition and cancer, as well as current dietary guidelines for reducing the risk of cancer.

**The aim** of the study is to analyze information from the professional literature on the influence of various nutritional regimes in cancer patients.

**Conclusions.** Proper nutrition can prevent the risk of cancer and improve the impact of treatment on the disease. Ketogenic diet is useful in combination with standard therapy on the basis of its ability to enhance the antitumor effects of classical chemotherapy and radiation therapy, its overall good safety and tolerability, as well as improving the quality of life. Mediterranean diet is a protective factor against cancer, due to the antioxidant and anti-inflammatory properties of the ingredients. Fasting is also a potentially effective strategy for inducing the differential stress resistance of cancer and normal cells as an adjunct to standard treatment. Promising benefits of vitamins in the prevention and treatment of cancer can be achieved through the use of new potent analogues, as well as combinations of vitamins in the early stages of cancer.

### Key words:

food, diet, cancer, ketogenic diet, Mediterranean diet, fasting.

### Pathologia

2022; 19 (2), 135-141

Рак – одна з найсерйозніших проблем охорони здоров'я, друга найпоширеніша причина смерті після серцево-судинних захворювань у світі. Згідно з висновками дослідження Global Burden of Disease, у 2019 році у світі новоутворення спричинили смерть понад 10 млн людей і становили 17,83 % від загальної кількості смертей [1]. В Україні новоутворення є однією з п'яти провідних причин смерті. У національному

масштабі смертність, спричинена новоутвореннями, знизилася з 115 971 (18,6 %) від загальної кількості смертей у 1990 році до 99 217 (14,1%) у 2019 [2].

Рак молочної залози, легені, кишківника все ще є одними з провідних чинників захворюваності та смертності. Тому нині вкрай актуальним є пошук додаткових підходів для підвищення ефективності скринінгових програм чи інших способів запобігання

розвитку онкопатології, а також способів покращити вже відомі протипухлинні методи лікування.

Правильне харчування в разі онкозахворювань має особливе значення, адже дієта, достатня кількість вітамінів – важливі складові лікування. Саме тому вибір дієти та правильного режиму харчування нині є актуальним питанням у клініці, потребує ретельного розгляду.

## Мета роботи

Аналіз відомостей фахової літератури щодо впливу різних режимів харчування в онкологічних хворих.

Неправильне харчування, низька фізична активність, малорухливий спосіб життя та ожиріння (наслідок нездорового способу життя) – основні фактори ризику виникнення раку. Виявили, що зміна харчових звичок може сприяти запобіганню розвитку раку на 30–50 % [3]. Режим харчування, заснований на регулярному споживанні фруктів, овочів (продуктів, багатих на селен, фолієву кислоту, вітаміни (B12, D), антиоксиданти (каротиноїди, лікопін), відіграє захисну роль щодо виникнення раку, знижує ризик раку молочної залози, колоректального раку та раку передміхурової залози (на 60–70 %), раку легенів (на 40–50 %) [4]. Регулярне споживання продуктів, багатих на клітковину (наприклад, цільнозернові), помірно споживання молока та молочних продуктів може знизити захворюваність на різні типи раку (як-от колоректального раку, раку легенів, шлунка, молочної залози, раку стравоходу та ротової порожнини) [4]. М'ясо та продукти тваринного походження, багаті на тваринні жири, часто приготовані при високій температурі, можуть підвищити захворюваність на рак, особливо колоректальний, рак шлунка та простати [4]. Щодо вживання алкоголю та його позитивного чи негативного впливу на здоров'я дослідження не мають однозначності: помірно вживання алкоголю (до 30 г на добу) може мати захисний ефект щодо виникнення раку нирки, а надмірне вживання, безумовно, є фактором ризику виникнення багатьох онкологічних захворювань (ротової порожнини, стравоходу, молочної залози, колоректальний, шлунка та печінки) [4]. Отже постає питання про те, як режим харчування (дієта) може (чи не може) впливати на перебіг онкозахворювань.

**Кетогенна дієта (КД)** передбачає вживання продуктів із високим вмістом жирів і низьким вмістом вуглеводів з достатньою кількістю білка. Імовірно, КД підвищує чутливість більшості видів раку до стандартного лікування, використовуючи перепрограмований метаболізм ракових клітин, що робить її перспективним кандидатом у складові терапії раку [5].

У ракових клітинах більшість енергії надходить з глюкози, навіть якщо є кисень. Цей перехід від окисного фосфорилування до гліколізу називають ефектом Варбурга. Підвищений гліколіз і знижена активність циклу трикарбонових кислот визначають на первинних етапах онкогенезу – це одна з ознак раку [6].

КД – перспективна можливість впливати на ці метаболічні зміни в пухлинних клітинах. Нещодавні дослідження показують: КД потенційно має ефект, що обмежує ріст пухлини, захищає здорові клітини від

пошкодження хімієтерапією або радіацією, прискорює хімієтерапевтичну токсичність щодо ракових клітин, зменшує запалення. Ба більше, порівняно з протипухлинними препаратами та стандартними методами лікування КД недорога, доволі проста в застосуванні, зазвичай її добре переносять [7].

КД – це дієта з високим вмістом жирів і низьким вмістом вуглеводів, достатнім вмістом білків і калорій. Традиційна формула КД – співвідношення вмісту жирів, вуглеводів і білків 4,00:0,75:0,25; постачає 90 % калорій із жирів, 8 % – із білків, 2 % – із вуглеводів [8].

Cohen C. W. et al. рандомізували 73 жінки з раком яєчників та ендометрія в дослідження з використанням або КД (енергія з жирів, білків і вуглеводів – 70:25:5), або дієти, що рекомендована Американським онкологічним товариством і передбачає помірний і високий вміст вуглеводів, високий вміст клітковини, низький – жирів [9]. Пацієнткам призначили 12-тижневу дієтичне харчування. Через 12 тижнів кетогенна дієта призвела до зниження загальної (35,3 кг проти 38,0 кг,  $p < 0,05$ ) та центральної (3,0 кг проти 3,3 кг,  $p < 0,05$ ) жирової маси. Виявили також зменшення маси вісцерального жиру на 21,2 % завдяки КД порівняно з 4,6 % при дієті Американського онкологічного товариства, а також суттєвіше зниження рівнів інсуліну, С-пептиду, глюкози та рівнів інсуліноподібного фактора росту-1. КД спричинила суттєве поліпшення показників фізичних функцій, зменшення втоми, а також зниження потягу до крохмальної їжі, жирів і фаст-фуду [9].

Klement R. J. et al. здійснили рандомізоване контрольоване дослідження КЕТОСОМР із призначенням КД онкологічним хворим [10]. Автори вивчали вплив КД, що базується на натуральних продуктах, порівняно з неназваною стандартною дієтою на склад тіла в пацієнтів із раком молочної залози, які отримують променеву терапію. Під час променевої терапії середні та медіанні концентрації  $\beta$ -гідроксибутирату натще в групі КД становили 0,72 ммоль/л та 0,49 ммоль/л (діапазон – 0,06–4,9); це значно більше, ніж у групі зі стандартною дієтою ( $p < 2,2 \times 10^{-16}$ ). У групі зі стандартною дієтою спостерігали дуже невелике та незначне збільшення маси тіла та жирової маси, а також зменшення безжирової маси. Пацієнти із групи КД швидко втрачали масу тіла, а також безжирову та скелетно-м'язову масу після початку дієти; здебільшого це пов'язано із втратою води. КД надалі не спричиняла істотні зміни безжирової чи скелетної м'язової маси, але пов'язана з поступовим зменшенням маси тіла та жирової маси на 0,4 кг на тиждень ( $p < 0,0001$ ). КД істотно знижувала рівні вільного Т3 на 0,06 пг/мл/тиждень ( $p = 6,3 \times 10^{-6}$ ). Загальна якість життя залишалася стабільною в групі зі стандартною дієтою, але підвищилася у групі КД від 66,7 до 75,0 бала ( $p = 0,002$ ) [10].

Отже, КД – один із варіантів, що, теоретично, сприяє поліпшенню перебігу онкозахворювань. Призначення низьковуглеводної дієти може спричинити покращення резистентності до інсуліну та запалення, а також позбавити пухлинні клітини з дисфункціональними мітохондріями глюкози, що залучена в аеробний гліколіз. Ба більше, кетоніві тіла можуть призводити до модуляції сигнальних молекул, експресії генів і зменшення запалення, що може бути корисним при

раку [11]. Незважаючи на ці переваги, переважна більшість клінічних даних про кетогенну дієту та користь при раку засновані на невеликих звітах про випадки або техніко-економічні дослідження. Хоча ці дослідження показують хорошу переносність КД, втрату ваги та підвищення резистентності до інсуліну та запалення, досі мало відомостей щодо поліпшення показників захворюваності та смертності, що пов'язані з раком. Необхідні додаткові дослідження з клінічного оцінювання того, який рак може реагувати на кетогенну дієту.

**Середземноморську дієту (СД)** вважають однією з «найздоровіших» моделей харчування у світі завдяки поєднанню продуктів, що багаті передусім на антиоксиданти та протизапальні поживні речовини [12]. Чимало досліджень показали сильну та зворотну залежність між високим рівнем прихильності до середземноморської дієти та деякими хронічними захворюваннями (серцево-судинні, діабет тощо), раком [12]. Враховуючи захисний ефект щодо зниження окисних, запальних процесів у клітинах і запобігання пошкодженням ДНК, проліферації клітин і їхньому виживанню, ангіогенезу, запаленню та метастазуванню, СД вважають потужним і керованим методом боротьби з раком [13].

Ця модель дієти передбачає високе споживання цільнозернових злаків, фруктів та овочів, помірне – молочних продуктів, м'яса птиці та риби, низьке – червоного м'яса та солодощів. Допускають помірне вживання вина, оливкова олія рекомендована як заміник жиру при кожному основному прийманні їжі. Регулярна фізична активність, достатній відпочинок, біорізноманіття та сезонність, традиційні, місцеві та екологічно чисті продукти – невід'ємні складники СД [14].

Середземноморську дієту вважають найкращою дієтою, що характеризується багатьма ознаками ідеального здорового харчування. Її вважають одним з основних способів споживання їжі, що здатний позитивно впливати на довголіття, поліпшувати функції всіх систем організму, аби запобігти багатьом захворюванням або стримати їхнє прогресування [15].

Federica Turati et al. вивчали вплив СД на ризик розвитку раку молочної залози [16]. У дослідженні брали участь 3034 пацієнти з раком молочної залози та 3392 контрольних пацієнти, які надійшли до тієї ж мережі лікарень з приводу гострих, непухлинних і негінекологічних захворювань. Прихильність до СД кількісно визначали за допомогою шкали середземноморської дієти (ШСД), що підсумовувала основні характеристики середземноморської дієти та варіювалася від 0 (найменша прихильність) до 9 (найвища). Порівняно з найнижчими балами за ШСД (0–3) співвідношення шансів для ШСД 4–5 становили 0,86 (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,76–0,98), а для ШСД 6–9 – 0,82 (95 % ДІ, 0,71–0,95),  $p = 0,008$ . Автори довели, що дотримання СД пов'язане зі зниженням ризику розвитку раку молочної залози [16].

A-Ra Cho et al. здійснили рандомізоване контрольоване дослідження впливу середземноморської дієти на масу тіла, метаболічні параметри та якість життя у пацієнтів, які вижили після раку молочної залози та мали надмірну вагу чи ожиріння [17]. Під

час дослідження 44 осіб, які перенесли рак молочної залози (пацієнти з діагностованим раком молочної залози I–III стадії, які завершили лікування, включаючи хірургічне втручання, ад'ювантну хіміотерапію, променеви та/або гормональну терапію), рандомно поділили на групи: групі 1 рекомендували середземноморську дієту в поєднанні з налтрексоном/бупропіоном; групі 2 – тільки СД. Через 8 тижнів визначили істотну втрату ваги: в групі 1 – на 2,8 кг, у групі 2 – на 1,8 кг ( $p < 0,05$ ). У пацієнтів обох груп виявили значно нижчі рівні глюкози натще, інсуліну та моделі гомеостазу для рівнів резистентності до інсуліну ( $p < 0,05$ ). Якість життя, що оцінювали за допомогою опитувальників, поліпшилася в усіх учасників ( $p < 0,05$ ). Але не встановили суттєві відмінності за зміною маси тіла, метаболічних параметрів і якості життя між групами спостереження. Автори показали, що СД із додатковим призначенням налтрексона/бупропіону або без нього сприяє втраті ваги, покращує метаболічні параметри та підвищує показники якості життя. Комбінація середземноморської дієти з лікуванням налтрексоном/бупропіоном не призвела до суттєвіших змін порівняно з призначенням лише СД [17].

Отже, високий вміст біоактивних фітохімічних речовин у складі продуктів, дозволених у СД, викликає особливий інтерес для профілактики багатьох ракових захворювань. Втім, потрібні наступні масштабні дослідження для з'ясування впливу біоактивних сполук СД на здоров'я організму людини, щоб встановити роль цієї дієти у профілактиці раку та ефективність під час лікування.

**Голодування.** Нещодавні спостереження показують: голодування регулює рівень метаболітів, що змінюють гліколіз та цикл Кребса, а також апоптоз та аутофагію [18]. Тому комбінація голодування та хіміотерапії потенційно може мати синергетичний ефект на загибель ракових клітин при одночасному підвищенні стійкості нормальних клітин. Ця реакція на голодування, яку спостерігають у ракових клітинах порівняно з нормальними, відома як диференціальна стійкість до стресу [18].

Голодування – форма дієтичного обмеження, що визначають як повне обмеження споживання їжі або калорій протягом періоду від 24 до 120 годин із наступним періодом відновлення харчування. Враховуючи, що голодування лише на воді тривалістю 24–72 години складно підтримувати і воно може призвести до дискомфорту (блювання та нудота), нещодавно розробили модифіковану форму голодування. В її межах можна споживати низькокалорійні продукти з низьким вмістом білка та цукру при досягненні аналогічних метаболічних змін натще. Цей метод називають дієтою, що імітує голодування (ДІГ); вона менше обмежує пацієнта, забезпечує адекватну кількість мікроелементів для організму. Дієта передбачає низький вміст калорій, цукру та білка, але характеризується високою концентрацією ненасичених жирів [19]. Це імітує вплив голодування на маркери стресостійкості внаслідок зниження рівня глюкози та інсуліноподібного фактора росту-1, підвищення рівня кетонових тіл та білка-1, що зв'язує інсуліноподібний фактор росту [20].

Stefanie de Groot et al. у дослідженні DIRECT рандомізували 131 пацієнта з HER2-негативним раком молочної залози II/III стадії без діабету, ІМТ хворих – понад 18 кг/м<sup>2</sup>. Пацієнтам призначали або дієту, що імітує голодування, або їхню звичайну дієту протягом 3 днів до і під час неoad'ювантної хімієтерапії (хворі отримували хімієтерапію за схемою AC або FEC) [21]. Рентгенологічно повну (CR) або часткову відповідь (PR) найчастіше фіксували в обстежених, які дотримувалися ДІГ (OR 3,168,  $p = 0,039$ ), 90–100 % втрати пухлинних клітин частіше діагностували в пацієнтів із групи ДІГ (OR 4,109,  $p = 0,016$ ). Крім того, ДІГ істотно знижує пошкодження ДНК Т-лімфоцитів, спричинене хімієтерапією [21].

Stefanie Zorn et al. здійснили контрольоване перекресне дослідження 30 пацієнтів із гінекологічним раком, які отримали мінімум 4 цикли хімієтерапії (більшість пацієнтів (73,3 %) мали рак молочної залози й отримували хімієтерапію за схемою епірубін/циклофосфамід), голодували протягом 96 годин впродовж половини їхніх циклів хімієтерапії та дотримувалися нормокалорійної дієти під час інших циклів лікування [22]. Споживання калорій під час модифікованого короткострокового голодування (МКСГ) обмежене до 25 % від добової потреби кожного пацієнта. Крім того, половина пацієнтів повинні були дотримуватися 6-денної нормокалорійної кетодієти перед кожним періодом МКСГ, щоб досліджувати ефект пригнічення голоду кетодієтами. Під час кожної хімієтерапії оцінювали індуковану нею токсичність, дискомфорт, що пов'язаний із голодуванням, склад тіла, якість життя, лабораторні показники та дотримання режиму лікування. При МКСГ оцінка частоти та тяжкості стоматиту в балах становила  $-0,16 \pm 0,06$  (95 % ДІ  $-0,28$ – $(-0,03)$ ;  $p = 0,013$ ), головного болю  $-1,80 \pm 0,55$  (95 % ДІ  $-2,89$ – $(-0,71)$ ;  $p = 0,002$ ), слабкості  $-1,99 \pm 0,87$ ; 95 % ДІ  $-3,72$ – $(-0,26)$ ;  $p = 0,024$ ), а загальна оцінка токсичності істотно знижена  $-10,36 \pm 4,44$  (95 % ДІ  $-19,22$ – $(-1,50)$ ;  $p = 0,023$ ). Автори зафіксували істотно менше випадків відстрочення хімієтерапії після МКСГ, що показує покращення переносності хімієтерапії ( $-0,80 \pm 0,37$ ; 95 % ДІ  $-1,53$ – $(-0,06)$ ;  $p = 0,034$ ). Суттєве зниження середньої маси тіла (на  $0,79 \pm 1,47$  кг) під час МКСГ не компенсувалося, зберігалося до завершення дослідження ( $p < 0,005$ ). Інсулін ( $-169,4 \pm 44,1$ ; 95 % ДІ  $-257,1$ – $(-81,8)$ ;  $p < 0,001$ ) та рівні інсуліноподібного фактора росту 1 ( $-33,3 \pm 5,4$ ; 95 % ДІ  $-44,1$ – $(-22,5)$ ;  $p < 0,001$ ) значно знизився під час голодування. КД як підтримувальна дієта не зменшила дискомфорт, пов'язаний із голодуванням, та не покращила дотримання цього режиму голодування [22].

Отже, голодування може підвищити чутливість ракових клітин до хімієтерапії, знизити концентрацію факторів росту та сприяти відновленню нормальних клітин. Втім, механізми голодування остаточно не досліджені, тому воно може мати подвійний вплив на процеси виживання та загибелі ракових клітин.

**Вітаміни.** Протягом кількох десятиліть учені з усього світу вивчали взаємозв'язок між окисним пошкодженням і раком. Здійснили епідеміологічні спостереження щодо впливу фруктів та овочів, що включені в раціон хворих на рак. Повідомляти: вітаміни С, D, Е беруть

участь у зменшенні побічних ефектів, що виникають під час хімієтерапії та променевого лікування раку легень, шлунка, передміхурової залози, колоректального раку, раку голови та шиї [23]. Виявили, що вітаміни, котрі діють як антиоксидантні ад'юванти, мають потенціал щодо апоптозу та антиангіогенезу, а також інгібувальну дію проти метастазування в ракових клітинах.

Вітамін С – мікроелемент, що відіграє важливу роль у багатьох фізіологічних процесах в організмі людини [24]. Біологічна ефективність вітаміну С залежить від його окиснювально-відновної здатності, і він діє як кофактор у багатьох ферментативних реакціях; у фізіологічних концентраціях він діє як антиоксидант [25]. Пацієнти, які отримують інтенсивну хімієтерапію та/або перенесли трансплантацію стовбурових клітин, схильні до інфекційних ускладнень. Перспективним є підвищення опірності їхньої імунної системи вітаміном С для прискорення відновлення імунітету, а отже запобігання інфекційним ускладненням, оскільки вітамін С дешевий і загальнодоступний [26].

Anthony J. Bazzan et al. здійснили ретроспективний огляд документації пацієнтів, що мали онкопатологію та отримували вітамін С внутрішньовенно під час лікування [27]. За результатами дослідження, 86 пацієнтів отримали загалом 3034 дози вітаміну С внутрішньовенно в діапазоні 50–150 г. Лише аскорбінову кислоту в рамках лікування раку отримували 32 пацієнти (1197 доз), а 54 хворих отримували аскорбінову кислоту в поєднанні з хімієтерапією (1837 доз). Найчастіші небажані явища, пов'язані з прийманням аскорбінової кислоти, – тимчасова нудота та дискомфорт у місці ін'єкції. Всі події, про які повідомляли в групі, де призначено тільки аскорбінову кислоту, пов'язані з менш ніж 3 % загальної кількості інфузій. Загалом пацієнти повідомляли про зниження стомлюваності, болю та поліпшення настрою під час приймання аскорбінової кислоти ( $p < 0,05$ ). Результати цього ретроспективного аналізу підтверджують відомості про те, що внутрішньовенні інфузії вітаміну С загалом безпечні, хворі на рак їх зазвичай добре переносять. Отже, інфузії вітаміну С можуть бути корисні для усунення симптомів і поліпшення якості життя [27].

Вітамін D – попередник сильнодіючого стероїдного гормону кальцитріолу, який регулює численні гени, що контролюють гомеостаз, диференціювання епітеліальних клітин, проліферацію та апоптоз [28]. Низький рівень вітаміну D пов'язаний із розвитком і прогресуванням низки захворювань, включаючи переломи кісток, серцево-судинні захворювання, цукровий діабет і рак [29]. Механізми, за допомогою яких вітамін D знижує ризик раку та підвищує виживаність, передбачають регуляцію клітинного диференціювання, проліферації та апоптозу, а також зниження ангіогенезу в мікрооточенні пухлини та інгібування метастазування [30].

Використовуючи об'єднані дані двох рандомізованих клінічних випробувань ( $n = 1129$  та  $n = 2196$ ), а також проспективної когорти ( $n = 1713$ ), McDonnell et al. досліджували взаємозв'язок між концентрацією 25-гідроксिवітаміну D (25(OH)D) та ризиком раку молочної залози у широкому діапазоні концентрацій 25(OH)D у жінок віком  $\geq 55$  років [31]. Виявили, що

рівень захворюваності на рак молочної залози на 82 % нижчий у жінок із концентрацією 25(OH)D  $\geq$ 60 нг/мл порівняно з показниками осіб із вмістом <20 нг/мл (Rate Ratio = 0,18,  $p = 0,006$ ); багатофакторна регресія Кокса показала, що жінки з концентрацією 25(OH)D  $\geq$ 60 нг/мл мали на 80 % нижчий ризик раку молочної залози, ніж жінки з концентрацією <20 нг/мл (HR = 0,20,  $p = 0,03$ ) із поправкою на вік, ІМТ, статус куріння, вживання добавок кальцію. Автори підтвердили, що вищі концентрації 25(OH)D можуть бути пов'язані з дозозалежним зниженням ризику раку молочної залози в жінок віком 55 років, концентрації 60 нг/мл є найбільш захисними [31].

Вітамін А – спільний термін для групи ліпофільних ізопреноїдів, що складаються з циклічної групи та лінійного ланцюга з гідрофільною полярною групою, яка включає основні біологічно активні форми: ретинол, ретиналь і ретинову кислоту [32]. Вітамін А – регулятор росту та диференціювання клітин, ембріогенезу, розмноження, цілісності епітеліальних клітин та імунної функції [33]. Він має також антиоксидантні властивості, відіграє роль у захисті від окисного стресу та запалення [34].

Juanjuan He et al. виконали метааналіз 10 досліджень (8 когортних, 1 клінічне, 1 об'єднане) з 19 450 випадками раку молочної залози [35]. Приймання  $\beta$ -каротину у дозі 1200 мкг/добу під час їди до встановлення діагнозу значущо пов'язане з покращенням загальної виживаності (ЗВ) при раку молочної залози, сумарне відношення ризиків – 0,70 (95 % ДІ, 0,50–0,99;  $I^2 = 37,5$  %) для найвищого та 0,93 (95 % ДІ 0,88–0,99;  $I^2 = 38,7$  %) для найнижчого рівня споживання. Мета-регресійний аналіз показав: поправка на індекс маси тіла – модифікований фактор зв'язку між прийманням  $\beta$ -каротину та ЗВ при раку молочної залози ( $p = 0,013$ ). Приймання інших похідних вітаміну А ( $\alpha$ -каротину,  $\beta$ -криптоксантину, лікопіну, ретинолу, лютеїну) не впливало на прогноз раку молочної залози, за результатами оцінювання дієти до та після встановлення діагнозу. Отже, переддіагностичне приймання  $\beta$ -каротину з їжею пов'язане з поліпшенням загальної виживаності при раку молочної залози. Враховуючи обмежену кількість публікацій з цієї теми, необхідні наступні дослідження з великим розміром вибірки, добре контрольованими факторами та тривалим періодом спостереження [35].

Епідеміологічні, доклінічні та клінічні дослідження підтверджують гіпотезу про те, що вітаміни D та А мають істотну захисну дію проти клітинної трансформації, яка призводить до раку, а протиракова активність вітамінів В, С, Е і К дуже обмежена та потребує продовження вивчення.

Отже, правильний режим харчування може запобігти ризику виникнення онкологічних захворювань і поліпшити вплив лікування на захворювання.

Кетогенна дієта, ймовірно, створює несприятливе метаболічне середовище для ракових клітин, а тому її можна вважати перспективним допоміжним засобом у багатофакторній терапії конкретного пацієнта. Більшість доклінічних і кілька клінічних досліджень свідчать на користь використання кетогенної дієти в поєднанні зі стандартною терапією, ґрунтуючись на її

здатності посилювати протипухлинні ефекти класичної хіміє- та променевої терапії, загальній хорошій переносності та безпеці, а також на підвищенні показників якості життя. Для остаточного з'ясування механізмів впливу кетогенної дієти як терапії та оцінювання її застосування в клінічній практиці необхідні додаткові молекулярні дослідження, а також контрольовані клінічні випробування.

Середземноморська дієта – захисний фактор проти виникнення раку, особливо в разі високого рівня вживання оливкової олії, свіжих фруктів та овочів (завдяки антиоксидантним і протизапальним властивостям цих продуктів). Необхідно здійснити проспективні дослідження, в яких оцінюватимуть, як прихильність до СД знижує ризик раку, зважаючи на низку екзогенних змінних, як-от географічні райони (а отже, екологічні фактори), спосіб життя, спадкові чинники та походження харчових продуктів.

Пухлинні агенти характеризуються істотною токсичною дією на нормальні клітини. Голодування – потенційно ефективна стратегія для індукції диференціальної стресостійкості ракових і нормальних клітин як доповнення до стандартного лікування. Втім, нині необхідні нові дослідження для отримання достовірних даних щодо підтвердження впливу голодування на профілактику та лікування захворювань.

Перспективні переваги вітамінів у профілактиці та лікуванні раку можуть бути досягнуті внаслідок використання нових сильнодіючих аналогів, а також комбінацій вітамінів на ранніх стадіях раку. Як і раніше, необхідно вивчати роль вітамінів в аспекті синергетичної, антагоністичної та потенційної активності проти раку.

## Висновки

1. Правильний режим харчування може сприяти зниженню ризику виникнення онкологічних захворювань і поліпшити їх лікування.
  2. Кетогенна дієта корисна в поєднанні зі стандартною терапією, оскільки може посилювати протипухлинні ефекти класичної хіміє- та променевої терапії, характеризується загальною хорошою безпекою та переносністю, а також підвищенням якості життя.
  3. Середземноморська дієта – захисний фактор проти виникнення раку завдяки антиоксидантним і протизапальним властивостям продуктів, що нею передбачені.
  4. Голодування – потенційно ефективна стратегія для індукції диференціальної стресостійкості ракових і нормальних клітин як доповнення до стандартного лікування.
  5. Перспективні переваги вітамінів у профілактиці та лікуванні раку можуть бути досягнуті внаслідок використання нових сильнодіючих аналогів, а також комбінацій вітамінів на ранніх стадіях раку.
- Перспективи подальших досліджень.** Для підтвердження цих висновків необхідні додаткові дослідження, щоб отримати достовірні дані щодо безпеки, здійсненності та ефективності голодування, дієти з обмеженням калорійності або середземноморської дієти у онкологічних хворих.

**Конфлікт інтересів:** відсутній.

**Conflicts of interest:** authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 07.03.2022

Після доопрацювання / Revised: 23.05.2022

Прийнято до друку / Accepted: 07.06.2022

### Відомості про авторів:

Колеснік О. П., д-р мед. наук, професор, зав. каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет; лікар-онколог, онкохірург, ТОВ «Онколайф», м. Запоріжжя, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7084-6720](https://orcid.org/0000-0001-7084-6720)

Левик О. М., канд. мед. наук, доцент каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет; лікар-онколог, ТОВ «Онколайф», м. Запоріжжя, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-5095-197X](https://orcid.org/0000-0001-5095-197X)

Чернявський Д. Є., аспірант каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет; лікар-онколог, ТОВ «Онколайф», м. Запоріжжя, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-2033-7466](https://orcid.org/0000-0002-2033-7466)

Кузьменко В. О., асистент каф. онкології та онкохірургії, Запорізький державний медичний університет; лікар-онколог, ТОВ «Онколайф», м. Запоріжжя, Україна.

ORCID ID: [0000-0001-7243-2476](https://orcid.org/0000-0001-7243-2476)

Литвиненко Л. С., інтерн 1 року навчання, Запорізький державний медичний університет, Україна.

ORCID ID: [0000-0002-7119-8654](https://orcid.org/0000-0002-7119-8654)

### Information about authors:

Kolesnik O. P., MD, PhD, DSc, Professor, Head of the Department of Oncology and Surgical Oncology, Zaporizhzhia State Medical University; Oncologist, Oncosurgeon, Oncolife LLC, Zaporizhzhia, Ukraine.

Levyk O. M., MD, PhD, Associate Professor of the Department of Oncology and Surgical Oncology, Zaporizhzhia State Medical University; Oncologist, Oncolife LLC, Zaporizhzhia, Ukraine.

Cherniavskiy D. Ye., MD, PhD student, Department of Oncology and Surgical Oncology, Zaporizhzhia State Medical University; Oncologist, Oncolife LLC, Zaporizhzhia, Ukraine.

Kuzmenko V. O., MD, Assistant of the Department of Oncology and Surgical Oncology, Zaporizhzhia State Medical University; Oncologist, Oncolife LLC, Zaporizhzhia, Ukraine.

Lytvynenko L. S., MD, Zaporizhzhia State Medical University, Ukraine.

### Список літератури

- Stenger M. Global Burden of Cancer From 2010 to 2019. *The ASCO post*. 2022, January 13. <https://ascopost.com/news/january-2022/global-burden-of-cancer-from-2010-to-2019/>
- Рак в Україні, 2019-2020. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / З. П. Федоренко, Ю. Й. Михайлович, Л. О. Гулак та ін. *Бюлетень Національного канцер-реєстру України*. Київ, 2021. 120 с. URL : [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_22/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm)
- The Clinical Value of Nutritional Care before and during Active Cancer Treatment / G. Aprile, D. Basile, R. Giaretta et al. *Nutrients*. 2021. Vol. 13, Iss. 4. P. 1196. <https://doi.org/10.3390/nu13041196>
- Cancer. *World Health Organization*, 2022. URL : <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- Ketogenic diet in the treatment of cancer – Where do we stand? / D. D. Weber, S. Aminzadeh-Gohari, J. Tulipan et al. *Molecular metabolism*. 2020. Vol. 33. P. 102-121. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.026>
- Diet and Chemotherapy: The Effects of Fasting and Ketogenic Diet on Cancer Treatment / F. Plotti, C. Terranova, D. Luvero et al. *Chemotherapy*. 2020. Vol. 65, Iss. 3-4. P. 77-84. <https://doi.org/10.1159/000510839>
- A Nutritional Perspective of Ketogenic Diet in Cancer: A Narrative Review / C. Oliveira, S. Mattingly, R. Schirmacher et al. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*. 2018. Vol. 118, Iss. 4. P. 668-688. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.02.003>
- Weber D. D., Aminzadeh-Gohari S., Kofler B. Ketogenic diet in cancer therapy. *Aging*. 2018. Vol. 10, Iss. 2. P. 164-165. <https://doi.org/10.18632/aging.101382>
- Favorable effects of a ketogenic diet on physical function, perceived energy, and food cravings in women with ovarian or endometrial cancer: a randomized, controlled trial / C. W. Cohen, K. R. Fontaine, R. C. Arend et al. *Nutrients*. 2018. Vol. 10, Iss. 9. P. 1187. <https://doi.org/10.3390/nu10091187>
- Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: III-final results of the KETOCOMP study for breast cancer patients / R. J. Klement, C. E. Champ, U. Kämmerer et al. *BCR*. 2020. Vol. 22, Iss. 1. P. 94. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01331-5>
- Ketogenic Diet in Cancer Prevention and Therapy: Molecular Targets and Therapeutic Opportunities / W. H. Talib, A. I. Mahmood, A. Kamal et al. *Current issues in molecular biology*. 2021. Vol. 43, Iss. 2. P. 558-589. <https://doi.org/10.3390/cimb43020042>
- Cancer and Mediterranean Diet: A Review / M. C. Mentella, F. Scaldaferrri, C. Ricci et al. *Nutrients*. 2019. Vol. 11, Iss. 9. P. 2059. <https://doi.org/10.3390/nu11092059>
- Mediterranean diet and colorectal cancer: A systematic review / A. Farinetti, V. Zurlo, A. Manenti et al. *Nutrition*. 2017. Vol. 43-44. P. 83-88. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.06.008>
- Tosti V., Bertozzi B., Fontana L. Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*. 2018. Vol. 73, Iss. 3. P. 318-326. <https://doi.org/10.1093/geronol/glx227>
- Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases / M. Mirabelli, E. Chieffari, B. Arcidiacono et al. *Nutrients*. 2020. Vol. 12, Iss. 4. P. 1066. <https://doi.org/10.3390/nu12041066>
- Mediterranean Diet and Breast Cancer Risk / F. Turati, G. Carioli, F. Bravi et al. *Nutrients*. 2018. Vol. 10, Iss. 3. P. 326. <https://doi.org/10.3390/nu10030326>
- Mediterranean Diet and Naltrexone/Bupropion Treatment for Weight Loss in Overweight and Obese Breast Cancer Survivors and Non-Cancer Participants: A Pilot Randomized Controlled Trial / A. R. Cho, W. J. Choi, Y. J. Kwon et al. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*. 2020. Vol. 13. P. 3325-3335. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S269237>
- Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application / A. Nencioni, I. Caffa, S. Cortellino, V. D. Longo. *Nature reviews. Cancer*. 2018. Vol. 18, Iss. 11. P. 707-719. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0061-0>
- A review of fasting effects on the response of cancer to chemotherapy / M. Sadeghian, S. Rahmani, S. Khalesi, E. Hejazi. *Clinical Nutrition*. 2021. Vol. 40, Iss. 4. P. 1669-1681. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.10.037>
- Intermittent fasting in the prevention and treatment of cancer / K.K. Clifton, C. X. Ma, L. Fontana, L. L. Peterson. *CA: a cancer journal for clinicians*. 2021. Vol. 71, Iss. 6. P. 527-546. <https://doi.org/10.3322/caac.21694>
- Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG). Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial / S. de Groot, R. T. Lugtenberg, D. Cohen et al. *Nat Commun*. 2020. Vol. 11, Iss. 1. P. 3083. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16138-3>
- Impact of modified short-term fasting and its combination with a fasting supportive diet during chemotherapy on the incidence and severity of chemotherapy-induced toxicities in cancer patients – a controlled cross-over pilot study / S. Zorn, J. Ehret, R. Schäuble et al. *BMC Cancer*. 2020. Vol. 20, Iss. 1. P. 578. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07041-7>
- Nutritional and vitamin status in patients with neuroendocrine neoplasms / D. S. Clement, M. E. Tesselar, M. E. van Leerden et al. *World journal of gastroenterology*. 2019. Vol. 25, Iss. 10. P. 1171-1184. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i10.1171>
- Glorieux C., Buc Calderon P. Vitamin C (Ascorbate) and Redox Topics in Cancer. *Antioxid Redox Signal*. 2021. Vol. 35, Iss. 14. P. 1157-1175. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8233>
- High-dose intravenous vitamin C, a promising multi-targeting agent in the treatment of cancer / F. Böttger, A. Vallés-Martí, L. Cahn, C. R. Jimenez. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*. 2021. Vol. 40, Iss. 1. P. 343. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02134-y>
- The Effect of Vitamin C (Ascorbic Acid) in the Treatment of Patients with Cancer: A Systematic Review / G. N. Y. van Gorkom, E. L. Lookermans, C. H. M. J. van Elssen, G. M. J. Bos. *Nutrients*. 2019. Vol. 11, Iss. 5. P. 977. <https://doi.org/10.3390/nu11050977>
- Retrospective Evaluation of Clinical Experience With Intravenous Ascorbic Acid in Patients With Cancer / A. J. Bazzan, G. Zabrecky, N. Wintering et al. *Integr Cancer Ther*. 2018. Vol. 17, Iss. 3. P. 912-920. <https://doi.org/10.3390/nu11050977>
- Bahrami A., Sahebkar A. Vitamin D as a Potential Therapeutic Option in Cancer Treatment: Is There a Role for Chemoprevention? *Anticancer Agents Med Chem*. 2020. Vol. 20, Iss. 18. P. 2138-2149. <https://doi.org/10.2174/1871520620999200729192728>
- Nutrient Status of Vitamin D among Cancer Patients / Z. Li, J. Shi, Z. Wang et al. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2021. Vol. 24, Iss. 5. P. 345-350. <https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2021.101.10>
- Role of vitamin D<sub>3</sub> in selected malignant neoplasms / A. Markowska, M. Antoszczyk, Z. Kojas et al. *Nutrition*. 2020. Vol. 79-80. P. 110964. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110964>
- Breast cancer risk markedly lower with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations  $\geq 60$  vs  $< 20$  ng/ml (150 vs 50 nmol/L): Pooled analysis of

- two randomized trials and a prospective cohort / S. L. McDonnell, C. A. Baggerly, C.B. French et al. *PLoS One*. 2018. Vol. 13, Iss. 6. P. e0199265. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199265>
- [32] Li K., Zhang B. The association of dietary  $\beta$ -carotene and vitamin A intake on the risk of esophageal cancer: a meta-analysis. *Revista espanola de enfermedades digestivas*. 2020. Vol. 112, Iss. 8. P. 620-626. <https://doi.org/10.17235/reed.2020.6699/2019>
- [33] Wang Q., He C. Dietary vitamin A intake and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Bioscience reports*. 2020. Vol. 40, Iss. 4. BSR20193979. <https://doi.org/10.1042/BSR20193979>
- [34] Vitamin A and Retinoids in Bladder Cancer Chemoprevention and Treatment: A Narrative Review of Current Evidence, Challenges and Future Prospects / L. Tratnjek, J. Jeruc, R. Romih, D. Zupančić. *International journal of molecular sciences*. 2021. Vol. 22, Iss. 7. P. 3510. <https://doi.org/10.3390/ijms22073510>
- [35] He J., Gu Y., Zhang S. Vitamin A and Breast Cancer Survival: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical breast cancer*. 2018. Vol. 18, Iss. 6. P. e1389-e1400. <https://doi.org/10.1016/j.cbcc.2018.07.025>
- ## References
- [1] Stenger, M. (2022, January 13). Global Burden of Cancer From 2010 to 2019. *The ASCO post*. <https://ascopost.com/news/january-2022/global-burden-of-cancer-from-2010-to-2019/>
- [2] Fedorenko, Z. P., Mikhailovich, Y. Y., Gulak, L. O., Horokh, Ye. L., Ryzhov, A. Yu., Sumkina, O. V., & Kutsenko, L. B. (2021). Rak v Ukraini, 2019-2020. Zakhvoriuvanist, smertnist, pokaznyky diialnosti onkologichnoi sluzhby [Cancer in Ukraine, 2019-2020. Morbidity, mortality, indicators of oncology service]. *Bulletin of the National Cancer Registry of Ukraine*, 22. [in Ukrainian]. [http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL\\_22/index.htm](http://www.ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm)
- [3] Aprile, G., Basile, D., Giaretta, R., Schiavo, G., La Verde, N., Corradi, E., Monge, T., Agustoni, F., & Stragliotto, S. (2021). The Clinical Value of Nutritional Care before and during Active Cancer Treatment. *Nutrients*, 13(4), 1196. <https://doi.org/10.3390/nu13041196>
- [4] World Health Organization. (2022, February 3). Cancer. WHO. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- [5] Weber, D. D., Aminzadeh-Gohari, S., Tulipan, J., Catalano, L., Feichtinger, R. G., & Kofler, B. (2020). Ketogenic diet in the treatment of cancer – Where do we stand?. *Molecular metabolism*, 33, 102-121. <https://doi.org/10.1016/j.molmet.2019.06.026>
- [6] Plotti, F., Terranova, C., Luvero, D., Bartolone, M., Messina, G., Feole, L., Cianci, S., Scaletta, G., Marchetti, C., Di Donato, V., Fagotti, A., Scambia, G., Benedetti Panici, P., & Angioli, R. (2020). Diet and Chemotherapy: The Effects of Fasting and Ketogenic Diet on Cancer Treatment. *Chemotherapy*, 65(3-4), 77-84. <https://doi.org/10.1159/000510839>
- [7] Oliveira, C., Mattingly, S., Schirmacher, R., Sawyer, M. B., Fine, E. J., & Prado, C. M. (2018). A Nutritional Perspective of Ketogenic Diet in Cancer: A Narrative Review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, 118(4), 668-688. <https://doi.org/10.1016/j.jand.2017.02.003>
- [8] Weber, D. D., Aminzadeh-Gohari, S., & Kofler, B. (2018). Ketogenic diet in cancer therapy. *Aging*, 10(2), 164-165. <https://doi.org/10.18632/aging.101382>
- [9] Cohen, C. W., Fontaine, K. R., Arend, R. C., Soleymani, T., & Gower, B. A. (2018). Favorable Effects of a Ketogenic Diet on Physical Function, Perceived Energy, and Food Cravings in Women with Ovarian or Endometrial Cancer: A Randomized, Controlled Trial. *Nutrients*, 10(9), 1187. <https://doi.org/10.3390/nu10091187>
- [10] Klement, R. J., Champ, C. E., Kämmerer, U., Koebrunner, P. S., Krage, K., Schäfer, G., Weigel, M., & Sweeney, R. A. (2020). Impact of a ketogenic diet intervention during radiotherapy on body composition: Ill-final results of the KETOCOMP study for breast cancer patients. *Breast cancer research : BCR*, 22(1), 94. <https://doi.org/10.1186/s13058-020-01331-5>
- [11] Talib, W. H., Mahmood, A. I., Kamal, A., Rashid, H. M., Alashqar, A., Khatir, S., Jamal, D., & Waly, M. (2021). Ketogenic Diet in Cancer Prevention and Therapy: Molecular Targets and Therapeutic Opportunities. *Current issues in molecular biology*, 43(2), 558-589. <https://doi.org/10.3390/cimb43020042>
- [12] Mentella, M. C., Scaldaferrri, F., Ricci, C., Gasbarrini, A., & Miggianno, G. (2019). Cancer and Mediterranean Diet: A Review. *Nutrients*, 11(9), 2059. <https://doi.org/10.3390/nu11092059>
- [13] Farinetti, A., Zurlo, V., Manenti, A., Coppi, F., & Mattioli, A. V. (2017). Mediterranean diet and colorectal cancer: A systematic review. *Nutrition*, 43-44, 83-88. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2017.06.008>
- [14] Tostii, V., Bertozzi, B., & Fontana, L. (2018). Health Benefits of the Mediterranean Diet: Metabolic and Molecular Mechanisms. *The journals of gerontology. Series A, Biological sciences and medical sciences*, 73(3), 318-326. <https://doi.org/10.1093/geronl/glx227>
- [15] Mirabelli, M., Chieffari, E., Arcidiacono, B., Congliano, D. M., Brunetti, F. S., Maggiano, V., Russo, D., Foti, D. P., & Brunetti, A. (2020). Mediterranean Diet Nutrients to Turn the Tide against Insulin Resistance and Related Diseases. *Nutrients*, 12(4), 1066. <https://doi.org/10.3390/nu12041066>
- [16] Turati, F., Carioli, G., Bravi, F., Ferraroni, M., Serraino, D., Montella, M., Giacosa, A., Toffolutti, F., Negri, E., Levi, F., & La Vecchia, C. (2018). Mediterranean Diet and Breast Cancer Risk. *Nutrients*, 10(3), 326. <https://doi.org/10.3390/nu10030326>
- [17] Cho, A. R., Choi, W. J., Kwon, Y. J., Lee, H. S., Ahn, S. G., & Lee, J. W. (2020). Mediterranean Diet and Naltrexone/Bupropion Treatment for Weight Loss in Overweight and Obese Breast Cancer Survivors and Non-Cancer Participants: A Pilot Randomized Controlled Trial. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity : targets and therapy*, 13, 3325-3335. <https://doi.org/10.2147/DMSO.S269237>
- [18] Nencioni, A., Caffa, I., Cortellino, S., & Longo, V. D. (2018). Fasting and cancer: molecular mechanisms and clinical application. *Nature reviews. Cancer*, 18(11), 707-719. <https://doi.org/10.1038/s41568-018-0061-0>
- [19] Sadeghian, M., Rahmani, S., Khaesi, S., & Hejazi, E. (2021). A review of fasting effects on the response of cancer to chemotherapy. *Clinical nutrition*, 40(4), 1669-1681. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2020.10.037>
- [20] Clifton, K. K., Ma, C. X., Fontana, L., & Peterson, L. L. (2021). Intermittent fasting in the prevention and treatment of cancer. *CA : a cancer journal for clinicians*, 71(6), 527-546. <https://doi.org/10.3322/caac.21694>
- [21] De Groot, S., Lugtenberg, R. T., Cohen, D., Welters, M., Ehsan, I., Vreeswijk, M., Smit, V., de Graaf, H., Heijns, J. B., Portielje, J., van de Wouw, A. J., Imholz, A., Kessels, L. W., Vrijaldenhoven, S., Baars, A., Kranenbarg, E. M., Carpentier, M. D., Putter, H., van der Hoeven, J., Nortier, J., ... Dutch Breast Cancer Research Group (BOOG) (2020). Fasting mimicking diet as an adjunct to neoadjuvant chemotherapy for breast cancer in the multicentre randomized phase 2 DIRECT trial. *Nature communications*, 11(1), 3083. <https://doi.org/10.1038/s41467-020-16138-3>
- [22] Zorn, S., Ehret, J., Schäuble, R., Rautenberg, B., Ihorst, G., Bertz, H., Urbain, P., & Raynor, A. (2020). Impact of modified short-term fasting and its combination with a fasting supportive diet during chemotherapy on the incidence and severity of chemotherapy-induced toxicities in cancer patients – a controlled cross-over pilot study. *BMC cancer*, 20(1), 578. <https://doi.org/10.1186/s12885-020-07041-7>
- [23] Clement, D. S., Tesselar, M. E., van Leerdam, M. E., Srijajskanthan, R., & Ramage, J. K. (2019). Nutritional and vitamin status in patients with neuroendocrine neoplasms. *World journal of gastroenterology*, 25(10), 1171-1184. <https://doi.org/10.3748/wjg.v25.i10.1171>
- [24] Glorieux, C., & Buc Calderon, P. (2021). Vitamin C (Ascorbate) and Redox Topics in Cancer. *Antioxidants & redox signaling*, 35(14), 1157-1175. <https://doi.org/10.1089/ars.2020.8233>
- [25] Böttger, F., Vallés-Martí, A., Cahn, L., & Jimenez, C. R. (2021). High-dose intravenous vitamin C, a promising multi-targeting agent in the treatment of cancer. *Journal of experimental & clinical cancer research : CR*, 40(1), 343. <https://doi.org/10.1186/s13046-021-02134-y>
- [26] Van Gorkom, G., Lookermans, E. L., van Elssen, C., & Bos, G. (2019). The Effect of Vitamin C (Ascorbic Acid) in the Treatment of Patients with Cancer: A Systematic Review. *Nutrients*, 11(5), 977. <https://doi.org/10.3390/nu11050977>
- [27] Bazzan, A. J., Zabrecky, G., Wintering, N., Newberg, A. B., & Monti, D. A. (2018). Retrospective Evaluation of Clinical Experience With Intravenous Ascorbic Acid in Patients With Cancer. *Integrative cancer therapies*, 17(3), 912-920. <https://doi.org/10.1177/1534735418775809>
- [28] Bahrami, A., & Sahebkar, A. (2020). Vitamin D as a Potential Therapeutic Option in Cancer Treatment: Is There a Role for Chemoprevention?. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*, 20(18), 2138-2149. <https://doi.org/10.2174/1871520620999200729192728>
- [29] Li, Z., Shi, J., Wang, Z., Chen, H., & Liu, Y. (2021). Nutrient Status of Vitamin D among Cancer Patients. *Zhongguo fei ai za zhi = Chinese journal of lung cancer*, 24(5), 345-350. <https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2021.101.10>
- [30] Markowska, A., Antoszczak, M., Kojs, Z., Bednarek, W., Markowska, J., & Huczynski, A. (2020). Role of vitamin D<sub>3</sub> in selected malignant neoplasms. *Nutrition*, 79-80, 110964. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2020.110964>
- [31] McDonnell, S. L., Baggerly, C. A., French, C. B., Baggerly, L. L., Garland, C. F., Gorham, E. D., Hollis, B. W., Trump, D. L., & Lappe, J. M. (2018). Breast cancer risk markedly lower with serum 25-hydroxyvitamin D concentrations  $\geq 60$  vs  $< 20$  ng/ml (150 vs 50 nmol/L): Pooled analysis of two randomized trials and a prospective cohort. *PLoS one*, 13(6), e0199265. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0199265>
- [32] Li, K., & Zhang, B. (2020). The association of dietary  $\beta$ -carotene and vitamin A intake on the risk of esophageal cancer: a meta-analysis. *Revista espanola de enfermedades digestivas*, 112(8), 620-626. <https://doi.org/10.17235/reed.2020.6699/2019>
- [33] Wang, Q., & He, C. (2020). Dietary vitamin A intake and the risk of ovarian cancer: a meta-analysis. *Bioscience reports*, 40(4), BSR20193979. <https://doi.org/10.1042/BSR20193979>
- [34] Tratnjek, L., Jeruc, J., Romih, R., & Zupančić, D. (2021). Vitamin A and Retinoids in Bladder Cancer Chemoprevention and Treatment: A Narrative Review of Current Evidence, Challenges and Future Prospects. *International journal of molecular sciences*, 22(7), 3510. <https://doi.org/10.3390/ijms22073510>
- [35] He, J., Gu, Y., & Zhang, S. (2018). Vitamin A and Breast Cancer Survival: A Systematic Review and Meta-analysis. *Clinical breast cancer*, 18(6), e1389-e1400. <https://doi.org/10.1016/j.cbcc.2018.07.025>