



Пищевые привычки и риск рака желудка

Ливзан М. А.¹, Гаус О. В.¹, Попелло Д. В.²

¹ Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Омский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, (Россия, 644099, Омская область, г. Омск, ул. Ленина, д. 12.)

² Федеральное государственное бюджетное учреждение дополнительного профессионального образования «Центральная государственная медицинская академия» Управления делами Президента РФ, (ул. Маршала Тимошенко, д. 19, стр. 1А, г. Москва, 121359, Россия)

Для цитирования: Ливзан М. А., Гаус О. В., Попелло Д. В. Пищевые привычки и риск рака желудка. Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2023;211(3): 89–97. DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-89-97

✉ Для переписки:

Гаус

Ольга

Владимировна

gaus_olga@bk.ru

Ливзан Мария Анатольевна, член-корр. РАН, д.м.н., профессор, ректор, заведующий кафедрой факультетской терапии и гастроэнтерологии

Гаус Ольга Владимировна, к.м.н., доцент, доцент кафедры факультетской терапии и гастроэнтерологии

Попелло Дарья Владимировна, клинический ординатор по специальности «Терапия»

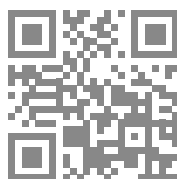
Резюме

В настоящее время рак желудка (РЖ) занимает пятое место в структуре онкологической заболеваемости и остается третьей по значимости причиной онкологической смертности во всем мире. Формирование РЖ происходит под влиянием генетических и эпигенетических факторов, а среди последних значимая роль отводится пищевым привычкам. Первичная профилактика рака путем изменения образа жизни и рациона питания является важной и высокоприоритетной стратегией современного здравоохранения. В данной статье представлен обзор и систематизация имеющихся данных о влиянии факторов питания на риск формирования РЖ.

Ключевые слова: рак желудка, пищевые привычки, диетические факторы, канцеропревенция, *Helicobacter pylori*

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

EDN: HRJRFQ



<https://doi.org/10.31146/1682-8658-ecg-211-3-89-97>

Eating habits and stomach cancer risk

M. A. Livzan¹, O. V. Gaus¹, D. V. Popello²

¹ Omsk State Medical University, (12. st. Lenina, Omsk, 644099, Russia)

² Central State Medical Academy of the Administration of President of the Russian Federation, (19/1A, st. Marshal Timoshenko, 121359, Moscow, Russia)

For citation: M. A. Livzan, O. V. Gaus, D. V. Popello Eating habits and stomach cancer risk. *Experimental and Clinical Gastroenterology*. 2023;211(3): 89–97. (In Russ.) DOI: 10.31146/1682-8658-ecg-211-3-89-97

✉ *Corresponding author:*

Olga V. Gaus
gaus_olga@bk.ru

Maria A. Livzan, Corresponding Member Russian Academy of Sciences, D. Sci. (Med.), Professor, Rector, Head of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; *ORCID: 0000-0002-6581-7017, Scopus Author ID: 24341682600*

Olga V. Gaus, Cand. Sci. (Med.), Docent, Associate Professor of the Department of Faculty Therapy and Gastroenterology; *ORCID: 0000-0001-9370-4768, Scopus Author ID: 56598554900*

Daria V. Popello, student of the Faculty of Medicine; *ORCID: 0000-0003-2202-8146*

Summary

Stomach cancer (GC) ranks fifth in the structure of cancer incidence and remains the third leading cause of cancer mortality worldwide. The formation of gastric cancer occurs under the influence of genetic and epigenetic factors. Among the latter, eating habits play a significant role. Primary prevention of cancer through lifestyle and dietary changes is an important and high priority strategy in modern health care. This article presents an overview and systematization of the available data on the influence of nutritional factors on the risk of gastric cancer formation.

Keywords: gastric cancer, dietary habits, dietary factors, carcinoprevention, *Helicobacter pylori*

Conflict of interest. Authors declare no conflict of interest.

Актуальность

Заболеваемость раком желудка (РЖ) постепенно снижается в последние десятилетия, главным образом из-за улучшения социально-экономического статуса, гигиены и, как следствие, снижения уровня инфицирования *Helicobacter pylori* (HP) [1, 2, 3]. Тем не менее, РЖ является причиной более 1 000 000 новых случаев рака и примерно 80 000 смертей в год [4], что создает серьезное бремя для глобального общественного здравоохранения.

Формирование РЖ происходит под влиянием генетических и эпигенетических факторов, а среди последних значимая роль отводится пищевым привычкам. Первичная профилактика рака путем изменения образа жизни и рациона питания представляет собой важную стратегию снижения онкологической заболеваемости и смертности от многих видов рака среди населения и, таким образом, является высокоприоритетной.

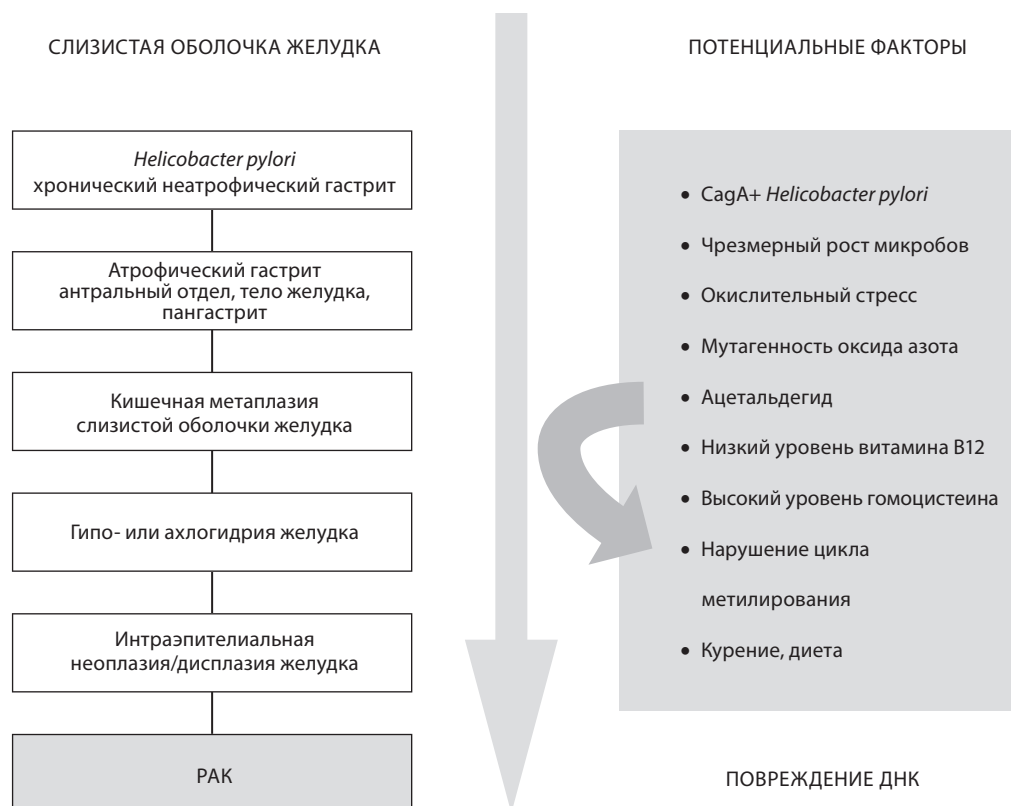
Цель настоящей публикации – систематизация имеющихся данных о влиянии факторов питания на риск формирования РЖ.

Поиск литературы проводился по основным доступным базам данных (Pubmed/Medline, Embase и Google Scholar). Для поиска статей использовались ключевые термины и словосочетания, такие как «рак желудка и пищевые привычки», «профилактика рака желудка и факторы питания», «витамины и рак желудка», «диета и рак желудка», «соль и рак желудка», «пищевые волокна и рак желудка». Критериями отбора были полнотекстовые статьи, опубликованные на английском языке до января 2023 года, включая оригинальные исследования, систематические обзоры и мета-анализы. Никаких географических ограничений не применялось.

Основная часть

На наш взгляд, представляет интерес как данные о протективном/агрессивном действии факторов питания в отношении риска РЖ, так и данные о взаимодействии этих факторов в отношении реализации патогенных свойств бактерии HP.

Рисунок 1.
Схема естественного течения НР-ассоциированного гастрита и патогенетические факторы, потенциально связанные с канцерогенезом



1. НР и факторы питания

Установлено, что потребление соли напрямую ассоциировано с риском РЖ [5] и эта связь является дозозависимой [6]. При этом несмотря на то, что высокие уровни потребления соли связаны с РЖ независимо от наличия инфекции НР, изменения слизистой оболочки желудка, опосредованные действием соли, дополнительно усугубляются в присутствии бактерии (рис. 1).

Исследования, направленные на выяснение молекулярных механизмов, реализующих повышенный риск развития РЖ, выявили сложную взаимосвязь, посредством которой повышенное потребление соли усиливает канцерогенез НР. В эксперименте установлена более высокая степень колонизации слизистой оболочки желудка бактерией НР на фоне диеты с высоким содержанием соли [7, 8]. В дополнение к этому высокое содержание соли в рационе усугубляет воспаление, вызванное НР. На модели монгольской песчанки показано, что особи, инфицированные НР, которых содержали на диете с высоким содержанием соли, имели более выраженное воспаление слизистой оболочки желудка, по сравнению с особями, которых содержали на обычной диете [9]. Важно отметить, что увеличение воспаления, опосредованное высоким уровнем соли, было зависимо от штамма НР: у животных, инфицированных штаммом НР, с дефицитом CagA воспаление было значительно меньше, даже при высоком содержании соли в диете. Это свидетельствует в пользу данных о том, что экспрессия CagA увеличивается в ответ на множественные изменения окружающей среды, включая увеличение концентрации соли [10].

Одновременно с воспалительными изменениями слизистой оболочки желудка у экспериментальных животных, получавших чрезмерное количество соли, отмечалось появление индуцированной НР гипохлоридии [9]. Изменения концентрации соли также регулируют выработку белков внешней мембраны НР, определяющих патогенные свойства инфекта, в частности, экспрессия НОРQ повышается в условиях высокого потребления соли, VacA – при низком потреблении [11]. Таким образом, данные исследования показывают, что увеличение потребления соли приводит к изменениям как в организме хозяина, так и у НР, совокупность которых, в конечном итоге, стимулирует канцерогенез.

Железо является важным микроэлементом для каждого живого организма, включая НР [12]. Железо используется в качестве кофактора во многих биохимических процессах, играет важную роль в тканевом дыхании и транспорте электронов [13]. Большая часть железа в организме человека локализована в эритроцитах в форме гема, а также в составе белка миоглобина [14]. Любое внеклеточное железо быстро удаляется высокоаффинными железосвязывающими белками, такими как лактоферрин и трансферрин в тканевое депо, где оно хранится в виде ферритина [15]. Всасывание и распределение железа регулируются белком гепсидином, синтезируемым в печени. Чтобы предотвратить рост бактерий, человеческий организм ограничивает их доступ к жизненно важному металлу, секвестрируя его внутриклеточно [16]. Так, при воспалении или инфекционном процессе происходит повышение уровня гепсидина и ферритина,

который может выступать в качестве острофазового белка, что приводит к истощению запасов железа в сыворотке и, как следствие, снижению его доступности для проникающих в организм хозяина бактерий [17].

В процессе эволюции НР приобрел сложные механизмы, позволяющие обойти секвестрацию железа организмом хозяина и адаптироваться в условиях дефицита микроэлемента. Так, в ответ на низкий уровень железа в окружающей среде НР опосредует активацию регулятора поглощения железа (Fur) [18]. Fur НР уникален тем, что может связывать последовательности ДНК не только в комплексе с трехвалентным железом, но и в его апоформе [19]. Следовательно, Fur НР может изменять экспрессию генов в условиях высокого и низкого содержания железа. Многие из генов, регулируемых Fur, которые активируются при дефиците железа, облегчают поступление и транспортировку микроэлемента внутрь бактериальной клетки. Например, при низкой доступности железа НР увеличивает транскрипцию высокоаффинных переносчиков *feA1*, *fecA2*, *frpB1* и *feoB*, способствующих усиленному притоку железа в цитоплазму [18, 20]. Кроме того, НР может связывать хелатирующие белки хозяина – лактоферрин и трансферрин, и использовать их в качестве источника железа [21]. Все эти механизмы позволяют НР выживать в среде человека-хозяина, обедненной железом.

Интересно, что железо участвует в регуляции транскрипции двух наиболее важных факторов вирулентности НР – токсинов *VacA* и *CagA* [18, 20]. С одной стороны, активность *CagA* и *VacA* инициирует перенаправление рецепторов трансферрина на апикальную поверхность клеточной мембраны НР, делая весь связанный трансферрин доступным для бактерии [22]. С другой стороны, человеческий противомикробный белок лактоферрин, который служит источником железа для НР, может подавлять экспрессию *CagA* и *VacA* [21].

Кроме того, экспериментальные исследования показывают, что количество железа, поступающего с пищей, влияет на прогрессирование НР-ассоциированного гастрита и развитие РЖ *in vivo*. В частности, у животных, получавших диету с дефицитом железа, наблюдалось более быстрое развитие гастрита после инфицирования НР, большее количество иммунных клеток в воспалительном инфильтрате при исследовании гастробиоптатов и высокая скорость развития РЖ, по сравнению с животными, которых содержали на диете, богатой железом [23]. При этом штаммы НР, полученные от животных с низким содержанием железа в рационе, транслоцировали большее количество *CagA* в клетки-хозяина, чем штаммы от животных, получавших пищу, богатую железом.

Корреляция между пониженным содержанием железа в пище и тяжестью течения НР-ассоциированного гастрита продемонстрирована и в клинических исследованиях. Установлено, что лица с низким уровнем белка ферритина в сыворотке крови имеют более тяжелые исходы заболевания, чем лица с нормальным уровнем сывороточного ферритина [24]. Вместе с тем, механизмы, в результате которых может возникнуть дефицит железа,

разнообразны и включают не только недостаточное поступление железа с пищей, но также потерю крови. Некоторые штаммы НР ассоциированы с развитием эрозивно-язвенных поражений слизистой оболочки гастродуоденальной зоны, приводя к кровопотере с развитием постгеморрагического дефицита железа. Кроме того, хроническая инфекция НР в конечном итоге может приводить к развитию атрофии слизистой оболочки желудка и связанной с ней гипохлоргидрией. В условиях повышения интрагастрального pH ухудшается всасывание железа. Важно отметить, что исследования случай-контроль показали обратную зависимость между потреблением железа с пищей и РЖ, ассоциированным с инфекцией НР [25, 26].

Подобно железу, цинк необходим для осуществления многих клеточных процессов, и ему также отводится важная роль в регуляции взаимодействия хозяин-патоген. В организм млекопитающих цинк поступает с пищей и может связываться с белками врожденного иммунитета, включая кальгранулин и кальпротектин. Этот процесс регулирует доступность цинка для бактерий при ее проникновении в организм хозяина. Установлено, что кальгранулин и кальпротектин значительно повышены в образцах слизистой оболочки желудка, инфицированных НР, по сравнению с неинфицированными, и эти белки в основном локализируются в полиморфноядерных клетках (нейтрофилах), рекрутированных в очаг инфекции [27, 28]. При этом степень воспаления слизистой оболочки желудка в ответ на инфекцию НР, оцениваемая по количеству нейтрофилов, была обратно пропорциональна уровню содержащегося в ней цинка [29].

Поскольку цинк необходим для роста НР, связывание его с белками кальгранулином и кальпротектином ингибирует рост и жизнеспособность бактерии [27, 28]. Однако в ответ на секвестрацию цинка НР может образовывать прочные биопленки и изменять структуру своего липида А, в результате чего снижается гидрофобность клеточной мембраны бактерии и повышается ее приспособленность к действию белков врожденного иммунитета, позволяющая обойти иммунный ответ организма хозяина [30].

Интересно, что связывание кальгранулина или кальпротектина с НР сопровождается снижением активности *CagA*, включая транслокацию токсина в клетки организма хозяина [27, 28]. Помимо регуляции секреции эндотоксина и цитотоксина, цинк также участвует в качестве важного кофактора для уреазы и никель-железогидрогеназы (*Ni*, *Fe*-гидрогеназы) – ферментов, которые имеют решающее значение для выживания НР при низком pH желудка [31, 32]. Цинк также необходим для димеризации шаперона *UreG*, который играет решающее значение в повышении активности уреазы, используя либо никель, либо цинк в качестве кофактора [33].

Многочисленные эпидемиологические исследования потребления цинка с пищей и добавок цинка в отношении риска развития РЖ демонстрируют неоднозначные результаты [34]. Некоторые эпидемиологические данные подтверждают модель, в которой цинк усиливает канцерогенную активность

CagA и демонстрируют, что высокое потребление цинка было связано с инфекцией НР и аденокарциномой желудка [35, 36]. Интересно отметить, что среди исследований, которые показали корреляцию между дополнительным потреблением цинка и прогрессированием НР-ассоциированного гастрита до РЖ, большинство было проведено на популяциях в Азии, для которых характерна персистенция cag-PAI-позитивных штаммов НР [37].

Еще одним металлом, необходимым для жизнедеятельности НР, является никель (Ni). НР использует Ni-содержащие ферменты, такие как NiFe-гидрогеназа и уреазы, чтобы обеспечить себе

оптимальную для выживания pH [38]. Уреазе для активности требуется 24 атома никеля [39]. Однако избыток никеля в бактериальной клетке, напротив, может снизить физиологическую активность фермента [40]. Ni транспортируется в бактериальную клетку *Helicobacter* spp. через пермеазу NixA и белок внешней мембраны FrpB4 посредством TonB-зависимого механизма, а выход осуществляется с помощью переносчика CznABC [41, 42.]. Недавняя работа Campanale M. et al. указывает на то, что соблюдение пациентами диеты, исключаящей Ni, увеличивает эффективность эрадикации НР [38].

2. Факторы питания, ассоциированные с увеличением риска РЖ

В настоящее время наиболее обширная доказательная база в отношении увеличения риска развития РЖ, ассоциированного с факторами питания, представлена для избыточного потребления соли [43, 44].

Около 20 лет назад Всемирный фонд изучения рака (WCRF), Американский институт изучения рака (AICR), а также группа экспертов Всемирной организации здравоохранения (WHO) и Продовольственной и сельскохозяйственной организации (FAO), опираясь на данные проведенных эпидемиологических исследований, заявили, что соль является фактором, ассоциированным с РЖ независимо от географических и этнических особенностей [45, 46]. Так, в работе Joossens J. V. et al., в которой оценивались 39 групп населения из 24 стран мира и был показан увеличенный риск развития РЖ среди лиц с повышенной экскрецией натрия с мочой [47]. При этом количество потребляемой соли коррелировало со смертностью от РЖ. Последующие исследования типа случай-контроль и проспективные когортные исследования подтвердили повышенный риск РЖ при более высоком потреблении соли.

Мета-анализ 7 проспективных исследований, проведенный D'Elia L. et al. и объединивший сведения о 268 718 участниках с периодом наблюдения 6–15 лет, продемонстрировал повышение риска развития РЖ на 40–70% у лиц с высоким и умеренным потреблением соли, по сравнению с лицами с низким потреблением соли [44]. При этом отмечалась некоторая неоднородность результатов в различных странах и этнических группах. Например, среди японцев была обнаружена корреляция между потреблением соленых продуктов, таких как суп мисо, маринованные овощи и соленая рыба, а в Норвегии обнаружена корреляция между риском РЖ и общим потреблением соли. В ряде исследований не было продемонстрировано никакой связи между чрезмерно соленой пищей и РЖ. Однако это оказалось характерным лишь для регионов, где эндемичными являются штаммы НР, не имеющие CagA и обладающие низкой патогенностью.

Предполагается участие нескольких механизмов, посредством которых соль может способствовать канцерогенезу. В частности, как упоминалось ранее, высокая концентрация соли нарушает целостность слизистой оболочки желудка и способствует колонизации НР, что в конечном итоге способствует

усилению воспаления с последующей пролиферацией клеток эпителия и мутациям эндогенной ДНК [48, 49]. К тому же потребление соли может усиливать действие других канцерогенов, таких как N-нитрозосоединения [50].

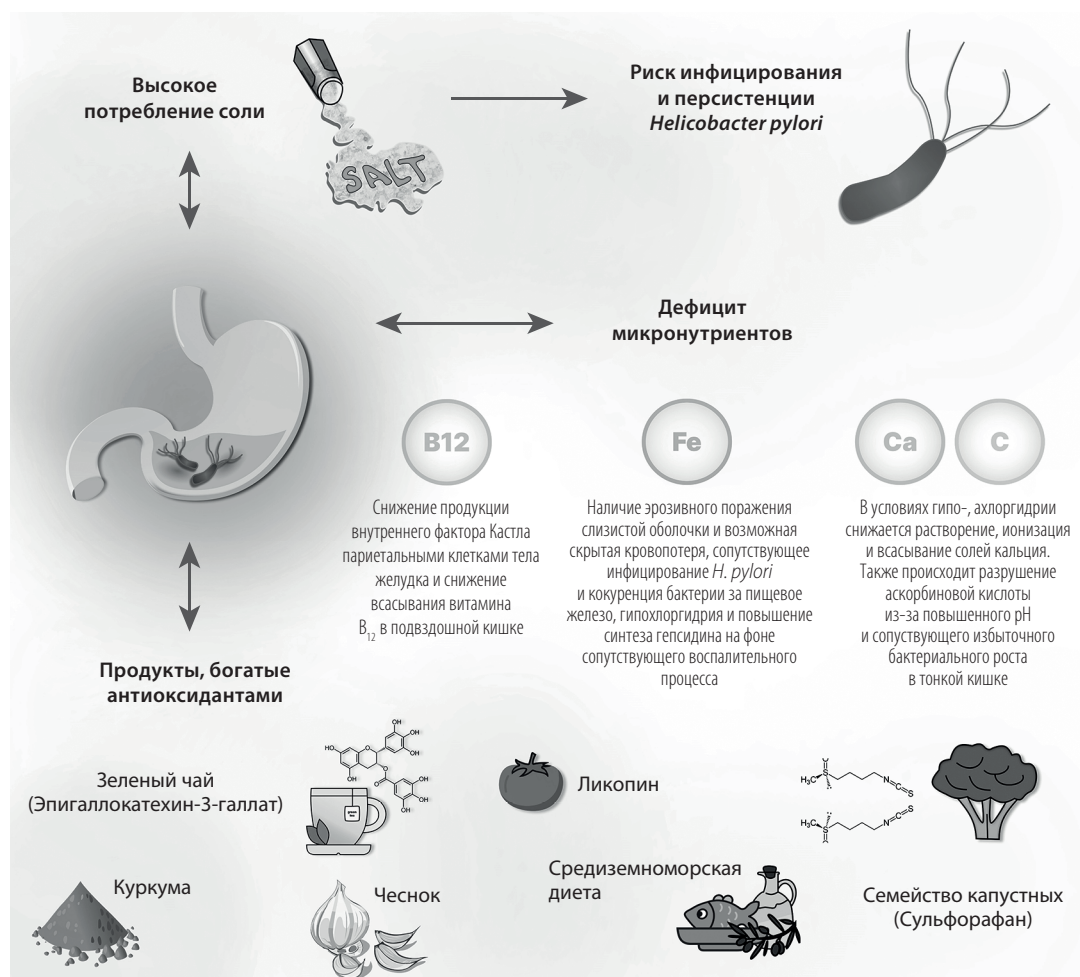
В отдельных исследованиях высокое потребление мяса, особенно красного или обработанного [51], острого перца чили [52, 53] также было связано с РЖ. Кроме того, преобладание в рационе шлифованных (рафинированных) зерновых продуктов повышало риск развития РЖ (ОШ 1,36 95% ДИ 1,21–1,54) [54].

В целом, несколько крупных мета-анализов обнаружили вдвое более высокий риск РЖ у людей, потребляющих малое количество луковых овощей [55], а также у тех, кто придерживается «западной/нездоровой» диеты, богатой крахмалистыми продуктами, красным мясом и насыщенными жирами, по сравнению с теми, кто придерживается «рациональной/здоровой» диеты с достаточным количеством фруктов и овощей [56].

Употребление алкоголя в больших количествах увеличивает риск развития РЖ на 65%, по сравнению с низким и умеренным потреблением [57, 58]. Одним из предполагаемых механизмов этого может быть наличие канцерогена N-нитрозодиметиламина (NDMA) в некоторых алкогольных напитках, особенно в пиве [59]. Этанол может также вызывать непосредственное повреждение слизистой оболочки желудка [53]. Выступая как растворитель, этанол может повреждать эпителиальный барьер желудка и способствовать проникновению веществ с канцерогенными свойствами в подслизистый слой [60]. Кроме того, алкоголь может блокировать синтез защитных простагландинов и увеличить выработку токсичных свободных радикалов, а ацетальдегид – промежуточный продукт метаболизма этанола был классифицирован Международным агентством по изучению рака (IARC) в группу канцерогенов класса 1 для человека [61]. В исследовании Shah D., Bentrem D. обнаружено повышение риска РЖ на 42%, при употреблении алкоголя в дозе 42 г в день или выше [62].

Интересно, что некоторые данные указывают на то, что низкое и умеренное потребление алкоголя, напротив, имеет протективный эффект в отношении РЖ [63, 59]. Однако эти результаты являются предметом продолжающихся дис-

Рисунок 2.
Факторы питания
и риск рака же-
лудка



куссий. В качестве предполагаемых механизмов защитного эффекта алкоголя рассматриваются бактерицидное действие этанола на НР или более благоприятный режим питания у лиц, умеренно пьющих алкоголь, по сравнению с лицами, злоупотребляющими алкоголем или не пьющими его совсем по каким-либо причинам.

3. Факторы питания, ассоциированные со снижением риска рака желудка

Средиземноморская диета и общая антиоксидантная способность рациона были связаны со значительным снижением риска развития РЖ (рис. 2) при сравнении с самыми высокими и самыми низкими показателями (ОШ 0,7 95% ДИ 0,61–0,8 и ОШ 0,63 95% ДИ 0,53–0,73, соответственно) [65, 66]. Напротив, в работе Buckland G. et al. не выявлена связь между риском РЖ и средиземноморской диетой [67].

Еще одним диетическим фактором, который коррелирует с риском развития РЖ, является потребление клетчатки. Пищевые волокна могут нейтрализовать потенциально канцерогенные нитриты и тем самым снизить их внутрижелудочную концентрацию [68]. Мета-анализ Zhang Z. et al. показал значительную обратную корреляцию между потреблением пищевых волокон и риском рака желудка [69]. Увеличение потребления пищевых волокон на 10 г в день связано со снижением риска развития рака желудка на 44%.

Мета-анализ 53 рандомизированных клинических исследований (РКИ) с включением 241 883 участников показал, что использование добавок с витаминами А и Е в дозах, превышающих рекомендуемые суточные нормы, (1,5 мг и 10 мг, соответственно), было связано с увеличением смертности от РЖ [64].

Потребление фруктов и овощей является защитным фактором для РЖ [55, 70]. В исследовании EPIC-EURGAST также продемонстрирована обратная зависимость между уровнем потребления фруктов и овощей и риском развития РЖ диффузного типа, но эта связь была статистически значимой лишь в когорте курящих пациентов [71]. В работе Jeurnink S. M. et al. не выявлена ассоциация между разнообразием потребляемых овощей и фруктов и риском развития РЖ в странах с низкой заболеваемостью [72].

Следует отметить, что растительные жиры оказывали протективное действие в отношении развития РЖ (ОШ 0,55 95% ДИ 0,41–0,74) [73].

Роль потребления витаминов в снижении риска РЖ изучалась в мета-анализе Kong P. et al. с включением 47 РКИ и общим количеством участников 1 221 392 человек. Данный мета-анализ предоставил доказательства того, что прием относительно низких доз витаминов А (1,5 мг/день), С (100 мг/

день) и Е (10 мг/день) связан со снижением риска РЖ примерно на 30%, с относительным риском 0,71 для витамина А (95% ДИ 0,62–0,810), 0,74 для витамина С (95% ДИ 0,69–0,79) и 0,76 для витамина Е (95% ДИ 0,67–0,85) [74]. Некоторые авторы предполагают, что прием данных витаминов с целью профилактики РЖ оправдан только в группах высокого риска с плохим питанием [75]. При этом назначение витаминов должно осуществляться с использованием физиологических, а не фармакологических доз и под динамическим лабораторным контролем вплоть до полного восполнения их запасов в организме.

В интервенционном исследовании, проведенном в провинции Шаньдун на востоке Китая, также изучалась роль диетических вмешательств в снижении заболеваемости РЖ. Помимо эрадикации НР, субъекты получали экстракт чеснока и чесночное масло или смесь витаминов С, Е и селена. При приеме витаминов и микроэлемента селена отмечена тенденция к снижению смертности от РЖ, которая не была статистически значимой (ОШ 0,55, 95% ДИ 0,29–1,03),

а дополнительное введение в рацион питания чеснока и чесночного масла не влияло на смертность от РЖ [76]. Эти результаты противоречат результатам опубликованного несколько позже мета-анализа, где любой уровень потребления чеснока был связан со сниженным риском РЖ (ОШ 0,77; 95% ДИ 0,6–1,0), а высокое потребление дополнительно снижало риск (ОШ 0,49, 95% ДИ 0,38–0,62) [77].

Хорошо известно, что полифенолы, содержащиеся в зеленом чае, являются мощными антиоксидантами, в этой связи было высказано предположение, что употребление зеленого чая может усиливать профилактический эффект в отношении онкологических заболеваний. В систематическом обзоре 6 когортных исследований потребления зеленого чая и заболеваемости РЖ ограниченный защитный эффект наблюдался лишь у женщин, которые выпивали не менее пяти чашек чая в день [78]. Вместе с тем, мета-анализ Boehm K. et al. продемонстрировал умеренные или убедительные доказательства того, что зеленый чай не снижает риск смерти от РЖ [79].

Заключение

Благодаря накопленным данным сегодня можно рассматривать пищевые привычки как в аспекте увеличения, так и снижения риска развития рака желудка. Большинство этих факторов питания (например, избыточное потребление соли) не является строго специфичными для РЖ и способствуют формированию целого ряда хронических неинфекционных, в том числе и злокачественных заболеваний. Приверженность принципам здорового образа жизни, формирование и поддержание пищевых привычек с доказанной протективной ролью становится важной задачей для увеличения продолжительности и качества жизни населения.

Литература | References

1. Luo G, Zhang Y, Guo P, Wang L, Huang Y, Li K. Global patterns and trends in stomach cancer incidence: Age, period and birth cohort analysis. *Int J Cancer*. 2017 Oct 1;141(7):1333–1344. doi: 10.1002/ijc.30835. Epub 2017 Jun 27. PMID: 28614909.
2. Mashta O. Stomach cancer incidence has halved over past 30 years in Britain. *BMJ*. (2009) 339: b3281. doi: 10.1136/bmj.b3281
3. Qin Y, Tong X, Fan J, Liu Z, et al. Global Burden and Trends in Incidence, Mortality, and Disability of Stomach Cancer From 1990 to 2017. *Clin Transl Gastroenterol*. 2021 Oct 5;12(10): e00406. doi: 10.14309/ctg.0000000000000406. PMID: 34608884; PMCID: PMC8500568.
4. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. (2018) 68:394–424. doi: 10.3322/caac.21492
5. D'Elia L, Rossi G, Ippolito R, Cappuccio FP, Strazzullo P. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Clin Nutr*. 2012 Aug;31(4):489–98. doi: 10.1016/j.clnu.2012.01.003. Epub 2012 Jan 31. PMID: 22296873.
6. Kneller RW, Guo WD, Hsing AW, Chen JS, Blot WJ, Li JY, Forman D, Fraumeni JF Jr. Risk factors for stomach cancer in sixty-five Chinese counties. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 1992 Jan-Feb;1(2):113–8. PMID: 1306092.
7. Fox JG, Dangler CA, Taylor NS, King A, Koh TJ, Wang TC. High-salt diet induces gastric epithelial hyperplasia and parietal cell loss, and enhances *Helicobacter pylori* colonization in C57BL/6 mice. *Cancer Res*. 1999 Oct 1;59(19):4823–8. PMID: 10519391.
8. Kato S, Tsukamoto T, Mizoshita T, et al. High salt diets dose- dependently promote gastric chemical carcinogenesis in *Helicobacter pylori*-infected Mongolian gerbils associated with a shift in mucin production from glandular to surface mucous cells. *Int J Cancer*. 2006;119(7):1558–1566.
9. J. A. Gaddy, J. N. Radin, J. T. Loh et al., “High dietary salt intake exacerbates *Helicobacter pylori*-induced gastric carcinogenesis,” *Infection and Immunity*, vol. 81, no. 6, pp. 2258–2267, 2013.
10. J. T. Loh, V. J. Torres, and T. L. Cover, “Regulation of *Helicobacter pylori* cagA expression in response to salt,” *Cancer Research*, vol. 67, no. 10, pp. 4709–4715, 2007.
11. B. J. Voss, J. T. Loh, S. Hill, K. L. Rose, W. H. McDonald, and T. L. Cover, “Alteration of the *Helicobacter pylori* membrane proteome in response to changes in environmental salt concentration,” *Proteomics – Clinical Applications*, vol. 9, no. 11–12, pp. 1021–1034, 2015.
12. T. L. Testerman, P. B. Conn, H. L. T. Mobley, and D. J. McGee, “Nutritional requirements and antibiotic resistance patterns of *Helicobacter* species in chemically defined media,” *Journal of Clinical Microbiology*, vol. 44, no. 5, pp. 1650–1658, 2006.

13. J. E. Choby and E. P. Skaar, "Heme synthesis and acquisition in bacterial pathogens," *Journal of Molecular Biology*, 2016.
14. K. P. Haley and E. P. Skaar, "A battle for iron: host sequestration and *Staphylococcus aureus* acquisition," *Microbes and Infection*, vol. 14, no. 3, pp. 217–227, 2012.
15. A. Morgenthau, A. Pogoutse, P. Adamiak, T. F. Moraes, and A. B. Schryvers, "Bacterial receptors for host transferrin and lactoferrin: molecular mechanisms and role in host-microbe interactions," *Future Microbiology*, vol. 8, no. 12, pp. 1575–1585, 2013.
16. E. P. Skaar and M. Raffatellu, "Metals in infectious diseases and nutritional immunity," *Metallomics*, vol. 7, no. 6, pp. 926–928, 2015.
17. T. Ganz, "Hepcidin, a key regulator of iron metabolism and mediator of anemia of inflammation," *Blood*, vol. 102, no. 3, pp. 783–788, 2003.
18. O. Q. Pich, B. M. Carpenter, J. J. Gilbreath, and D. S. Merrell, "Detailed analysis of *Helicobacter pylori* Fur-regulated promoters reveals a Fur box core sequence and novel Fur-regulated genes," *Molecular Microbiology*, vol. 84, no. 5, pp. 921–941, 2012.
19. Danielli, S. Romagnoli, D. Roncarati, L. Costantino, I. Delany, and V. Scarlato, "Growth phase and metal-dependent transcriptional regulation of the *fecA* genes in *Helicobacter pylori*," *Journal of Bacteriology*, vol. 191, no. 11, pp. 3717–3725, 2009.
20. O. Senkovich, S. Ceaser, D. J. McGee, and T. L. Testerman, "Unique host iron utilization mechanisms of *Helicobacter pylori* revealed with iron-deficient chemically defined media," *Infection and Immunity*, vol. 78, no. 5, pp. 1841–1849, 2010.
21. Vannini, D. Roncarati, M. Spinsanti, V. Scarlato, and A. Danielli, "In depth analysis of the *Helicobacter pylori* cag pathogenicity island transcriptional responses," *PLoS ONE*, vol. 9, no. 6, Article ID e98416, 2014.
22. S. Tan, J. M. Noto, J. Romero-Gallo, R. M. Peek Jr., and M. R. Amieva, "*Helicobacter pylori* perturbs iron trafficking in the epithelium to grow on the cell surface," *PLoS Pathogens*, vol. 7, no. 5, article e1002050, 2011.
23. J. M. Noto, J. A. Gaddy, J. Y. Lee et al., "Iron deficiency accelerates *Helicobacter pylori*-induced carcinogenesis in rodents and humans," *The Journal of Clinical Investigation*, vol. 123, no. 1, pp. 479–492, 2013.
24. S. Akiba, K. Neriishi, W. J. Blot et al., "Serum ferritin and stomach cancer risk among a Japanese population," *Cancer*, vol. 67, no. 6, pp. 1707–1712, 1991.
25. Nomura, P.-H. Chyou, and G. N. Stemmermann, "Association of serum ferritin levels with the risk of stomach cancer," *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, vol. 1, no. 7, pp. 547–550, 1992.
26. L. E. Harrison, Z.-F. Zhang, M. S. Karpeh, M. Sun, and R. C. Kurtz, "The role of dietary factors in the intestinal and diffuse histologic subtypes of gastric adenocarcinoma: A Case-Control Study in the U.S.," *Cancer*, vol. 80, no. 6, pp. 1021–1028, 1997.
27. K. P. Haley, A. G. Delgado, M. B. Piazuelo et al., "The human antimicrobial protein calgranulin C participates in control of *Helicobacter pylori* growth and regulation of virulence," *Infection and Immunity*, vol. 83, no. 7, pp. 2944–2956, 2015.
28. J. A. Gaddy, J. N. Radin, J. T. Loh et al., "The host protein calprotectin modulates the *Helicobacter pylori* cag Type IV secretion system via zinc sequestration," *PLoS Pathogens*, vol. 10, no. 10, Article ID e1004450, 2014.
29. Sempértegui F, Díaz M, Mejía R, Rodríguez-Mora OG, Rentería E, Guarderas C, Estrella B, Recalde R, Hamer DH, Reeves PG. Low concentrations of zinc in gastric mucosa are associated with increased severity of *Helicobacter pylori*-induced inflammation. *Helicobacter*. 2007 Feb;12(1):43–8. doi: 10.1111/j.1523-5378.2007.00476.x. PMID: 17241300.
30. J. A. Gaddy, J. N. Radin, T. W. Cullen et al., "*Helicobacter pylori* resists the antimicrobial activity of calprotectin via lipid A modification and associated biofilm formation," *mBio*, vol. 6, no. 6, Article ID e01349–15, 2015.
31. Zambelli B, Turano P, Musiani F, Neyroz P, Ciarli S. Zn²⁺-linked dimerization of UreG from *Helicobacter pylori*, a chaperone involved in nickel trafficking and urease activation. *Proteins*. 2009 Jan;74(1):222–39. doi: 10.1002/prot.22205. PMID: 18767150
32. M. Sydor, H. Lebrette, R. Ariyakumaran, C. Cavazza, and D. B. Zamble, "Relationship between Ni(II) and Zn(II) coordination and nucleotide binding by the *Helicobacter pylori* [NiFe]-hydrogenase and urease maturation factor HypB," *Journal of Biological Chemistry*, vol. 289, no. 7, pp. 3828–3841, 2014.
33. Bellucci M, Zambelli B, Musiani F, Turano P, Ciarli S. *Helicobacter pylori* UreE, a urease accessory protein: specific Ni(2⁺)- and Zn(2⁺)-binding properties and interaction with its cognate UreG. *Biochem J*. 2009 Jul 29;422(1):91–100. doi: 10.1042/BJ20090434. PMID: 19476442
34. J. Picot, D. Hartwell, P. Harris, D. Mendes, A. J. Clegg, and A. Takeda, "The effectiveness of interventions to treat severe acute malnutrition in young children: a systematic review," *Health Technology Assessment*, vol. 16, no. 19, pp. 1–316, 2012.
35. S. P. Dawsey, A. Hollenbeck, A. Schatzkin, and C. C. Abnet, "A prospective study of vitamin and mineral supplement use and the risk of upper gastrointestinal cancers," *PLoS ONE*, vol. 9, no. 2, article e88774, 2014.
36. A. Toyonaga, H. Okamatsu, K. Sasaki et al., "Epidemiological study on food intake and *Helicobacter pylori* infection," *Kurume Medical Journal*, vol. 47, no. 1, pp. 25–30, 2000.
37. L. E. Bravo, L.-J. Van Doorn, J. L. Realpe, and P. Correa, "Virulence-associated genotypes of *Helicobacter pylori*: do they explain the African enigma?" *American Journal of Gastroenterology*, vol. 97, no. 11, pp. 2839–2842, 2002.
38. M. Campanale, E. Nucera, V. Ojetti et al., "Nickel free-diet enhances the *Helicobacter pylori* eradication rate: a pilot study," *Digestive Diseases and Sciences*, vol. 59, no. 8, pp. 1851–1855, 2014.
39. L. Macomber and R. P. Hausinger, "Mechanisms of nickel toxicity in microorganisms," *Metallomics*, vol. 3, no. 11, pp. 1153–1162, 2011.
40. H. de Reuse, D. Vinella, and C. Cavazza, "Common themes and unique proteins for the uptake and trafficking of nickel, a metal essential for the virulence of *Helicobacter pylori*," *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, vol. 3, article 94, 2013.
41. J. Stoof, E. J. Kuipers, G. Klaver, and A. H. M. Van Vliet, "An ABC transporter and a TonB ortholog contribute to *Helicobacter mustelae* nickel and cobalt acquisition," *Infection and Immunity*, vol. 78, no. 10, pp. 4261–4267, 2010.
42. F. N. Sta'hler, S. Odenbreit, R. Haas et al., "The novel *Helicobacter pylori* CznABC metal efflux pump is required for cadmium, zinc, and nickel resistance, urease modulation, and gastric colonization," *Infection and Immunity*, vol. 74, no. 7, pp. 3845–3852, 2006.
43. Ge S, Feng X, Shen L, Wei Z, Zhu Q, Sun J. Association between habitual dietary salt intake and risk of gastric cancer: a systematic review of observational studies. *Gastroenterol Res Pract*. (2012) 2012:808120. doi: 10.1155/2012/808120

44. D'Elia L, Rossi G, Ippolito R, Cappuccio FP, Strazzullo P. Habitual salt intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Clinical Nutr* (Edinburgh, Scotland). (2012) 31:489–98. doi: 10.1016/j.clnu.2012.01.003
45. World Health Organization. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases. *World Health Organ Tech Rep Ser*. 916: i-viii, 1-149, backcover; 2003.
46. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc*. 2008;67(3):253–256.
47. Joossens JV, Hill MJ, Elliott P, et al. Dietary salt, nitrate and stomach cancer mortality in 24 countries. European Cancer Prevention (ECP) and the INTERSALT Cooperative Research Group. *Int J Epidemiol*. 1996;25(3): 494–504
48. J. G. Fox, A. B. Rogers, M. Ihrig et al., “*Helicobacter pylori*-associated gastric cancer in INS-GAS mice is gender specific,” *Cancer Research*, vol. 63, no. 5, pp. 942–950, 2003.
49. B. Rogers, N. S. Taylor, M. T. Whary, E. D. Stefanich, T. C. Wang, and J. G. Fox, “*Helicobacter pylori* but not high salt induces gastric intraepithelial neoplasia in B6129 mice,” *Cancer Research*, vol. 65, no. 23, pp. 10709–10715, 2005.
50. Takahashi M, Nishikawa A, Furukawa F, Enami T, Hasegawa T, Hayashi Y. Dose-dependent promoting effects of sodium chloride (NaCl) on rat glandular stomach carcinogenesis initiated with N-methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidine. *Carcinogenesis*. 1994;15(7): 1429–1432.
51. Kim SR, Kim K, Lee SA, Kwon SO, Lee J-K, Keum N, et al. Effect of red, processed, and white meat consumption on the risk of gastric cancer: an overall and dose-response meta-analysis. *Nutrients*. (2019) 11:826. doi: 10.3390/nu11040826
52. Du Y, Lv Y, Zha W, Hong X, Luo Q. Chili consumption and risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Nutr Cancer*. (2021) 73:45–54. doi: 10.1080/01635581.2020.1733625.
53. Wang P-L, Xiao F-T, Gong B-C, Liu F-N. Alcohol drinking and gastric cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*. (2017) 8:99013–23. doi: 10.18632/oncotarget.20918
54. Chang T, Zhan R, Lu J, Zhong L, Peng X, Wang M, et al. Grain consumption and risk of gastric cancer: a meta-analysis. *Int J Food Sci Nutr*. (2020) 71:164–75. doi: 10.1080/09637486.2019.1631264
55. Zhou Y, Zhuang W, Hu W et al. Consumption of large amounts of allium vegetables reduces risk for gastric cancer in a meta-analysis. *Gastroenterology* 2011; 141: 80–89
56. Bertuccio P, Rosato V, Andreano A et al. Dietary patterns and gastric cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Ann Oncol* 2013; 24: 1450–1458
57. Wang PL, Xiao FT, Gong BC, Liu FN. Alcohol drinking and gastric cancer risk: a meta-analysis of observational studies. *Oncotarget*. 2017;8(58):99013–99023.
58. Rota M, Pelucchi C, Bertuccio P, et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk-A pooled analysis within the StOP project consortium. *Int J Cancer*. 2017;141(10):1950–1962.
59. Duell EJ, Travier N, Lujan-Barroso L, et al. Alcohol consumption and gastric cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC) cohort. *Am J Clin Nutr*. 2011;94(5): 1266–1275.
60. Yu H, Xu N, Li ZK, et al. Association of ABO blood groups and risk of gastric cancer. *Scand J Surg*. 2020;109(4):309–313.
61. Wang Z, Liu L, Ji J, et al. ABO blood group system and gastric cancer: a case-control study and meta-analysis. *Int J Mol Sci*. 2012;13(10): 13308–13321.
62. Shah D., Bentrem D. Environmental and genetic risk factors for gastric cancer & *J Surg Oncol*. 2022;125:1096–1103.
63. Tramacere I, Negri E, Pelucchi C, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and gastric cancer risk. *Ann Oncol*. 2012;23(1):28–
64. Bjelakovic G, Nikolova D, Gluud C. Meta-regression analyses, meta- analyses, and trial sequential analyses of the effects of supplement- tion with beta-carotene, vitamin A, and vitamin E singly or in dif- ferent combinations on all-cause mortality: do
65. Morze J, Danielewicz A, Przybyłowicz 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) 60:1561–86. doi: 10.1007/s00394–020–02346–6,
66. Parohan M, Sadeghi A, Khatibi SR, Nasiri M, Milajerdi A, Khodadost M, et al. Dietary total antioxidant capacity and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis on observational studies. *Critical Rev Oncol Hematol*. (2019) 138:70–86. doi: 10.1016/j.critrevonc.2019.04.003
67. Buckland G, Travier N, Huerta JM, et al. Healthy lifestyle index and risk of gastric adenocarcinoma in the EPIC cohort study. *Int J Cancer*. 2015 Aug 1;137(3):598–606. doi: 10.1002/ijc.29411. Epub 2015 Feb 13. PMID: 25557932.
68. Moller ME, Dahl R, Bockman OC. A possible role of the dietary fibre product, wheat bran, as a nitrite scavenger. *Food Chem Toxicol*. 1988;26(10):841–5.
69. Zhang Z, Xu G, Ma M, et al. Dietary fiber intake reduces risk for gastric cancer: a meta-analysis. *Gastroenterology*. 2013;145(1): 113–120 e3.
70. Wang Q, Chen Y, Wang X, Gong G, Li G, Li C. Consumption of fruit, but not vegetables, may reduce risk of gastric cancer: results from a meta- analysis of cohort studies. *Eur J Cancer* (Oxford, England: 1990). (2014) 50:1498–509. doi: 10.1016/j.ejca.2014.02.009.
71. Gonzalez CA, Lujan-Barroso L, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Fruit and vegetable intake and the risk of gastric adenocarcinoma: a reanalysis of the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC-EURGAST) study after a longer follow-up. *Int J Cancer*. 2012;131(12):2910–9
72. Jeurink SM, Buchner FL, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Variety in vegetable and fruit consumption and the risk of gastric and esophageal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2012;131(6): E963–73.
73. Han J, Jiang Y, Liu X, Meng Q, Xi Q, Zhuang Q, et al. Dietary fat intake and risk of gastric cancer: a meta-analysis of observational studies. *PLoS ONE*. (2015) 10: e0138580. doi: 10.1371/journal.pone.0138580
74. Kong P, Cai Q, Geng Q et al. Vitamin intake reduce the risk of gastric cancer: meta-analysis and systematic review of randomized and ob- servational studies. *PLoS One* 2014; 9: e116060
75. Taylor PR. Prevention of gastric cancer: a miss. *J Natl Cancer Inst* 2007; 99: 101–103
76. Ma JL, Zhang L, Brown LM, et al. Fifteen-year effects of *Helicobacter pylori*, garlic, and vitamin treatments on gastric cancer incidence and mortality. *J Natl Cancer Inst*. 2012;104(6):488–92.
77. Kodali RT, Eslick GD. Meta-analysis: does garlic intake reduce risk of gastric cancer? *Nutr Cancer*. 2015;67(1):1–11.
78. Inoue M, Sasazuki S, Wakai K, et al. Green tea consumption and gastric cancer in Japanese: a pooled analysis of six cohort studies. *Gut*. 2009;58(10):1323–32.
79. Boehm K, Borrelli F, Ernst E, et al. Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;3, CD005004.