

Wpływ żywienia na raka jelita grubego

Prof. dr hab. n. med. Maciej Świątkowski

„Anty-Age – w jaki sposób produkty rolne wpływają na
jakość i długość życia”

Łysomice 3 – 4 Listopada 2022 r.

Nowotwory złośliwe stanowią narastający problem zdrowotny, społeczny i ekonomiczny polskiego społeczeństwa.

Liczby, takie jak około 154 tys. nowych zachorowań*, ponad 92,5 tys. zgonów rocznie i ponad 320 tys. osób z chorobą nowotworową na początku trzeciej dekady XXI wieku, pokazują wielkość tego problemu.



Szacuje się, że na każde 100 tys. osób w polskiej populacji w 2020 roku u ponad 375 z nich zdiagnozowano nowotwór, a około 850 żyło z chorobą nowotworową





Nowotworami złośliwymi najczęściej rejestrowanymi w 2020 roku u mężczyzn były nowotwory złośliwe płuca - 20,3%, gruczołu krokowego - 14,4% i jelito grube - 11,5 %. W dalszej kolejności zgłaszane były nowotwory złośliwe pęcherza moczowego - 6,7% i żołądka - 4,9%

U kobiet w 2020 roku najczęściej rejestrowany był nowotwór złośliwy piersi - 22,8%, jelita grubego 11,5% trzonu macicy - 7,2%, jajnika - 4,9% i szyjki macicy- 4,1%



W ciągu ostatnich trzech dekad liczba zachorowań i zgonów gwałtownie rosła: wśród mężczyzn nastąpił wzrost o prawie 38 tys. zachorowań, wśród kobiet o prawie 42 tys. zachorowań, co oznacza, że liczba zachorowań wzrosła u obu płci ponad dwukrotnie.

Wzrostowi zachorowań towarzyszył także wzrost liczby zgonów nowotworowych w analogicznym okresie o ponad 18 tys. wśród mężczyzn i ponad 14 tys. wśród kobiet.

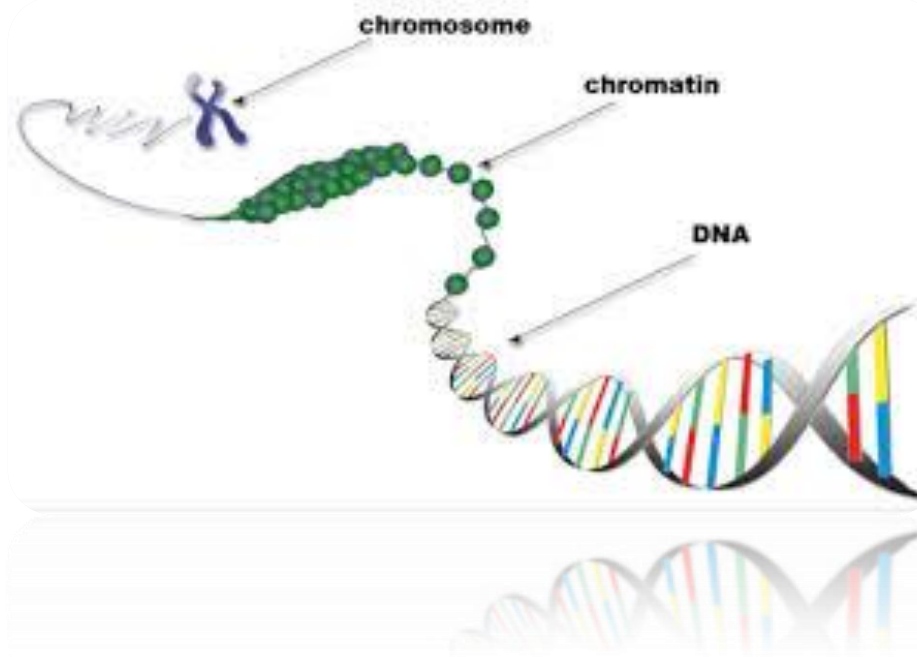


Jak rozwija się rak jelita grubego?

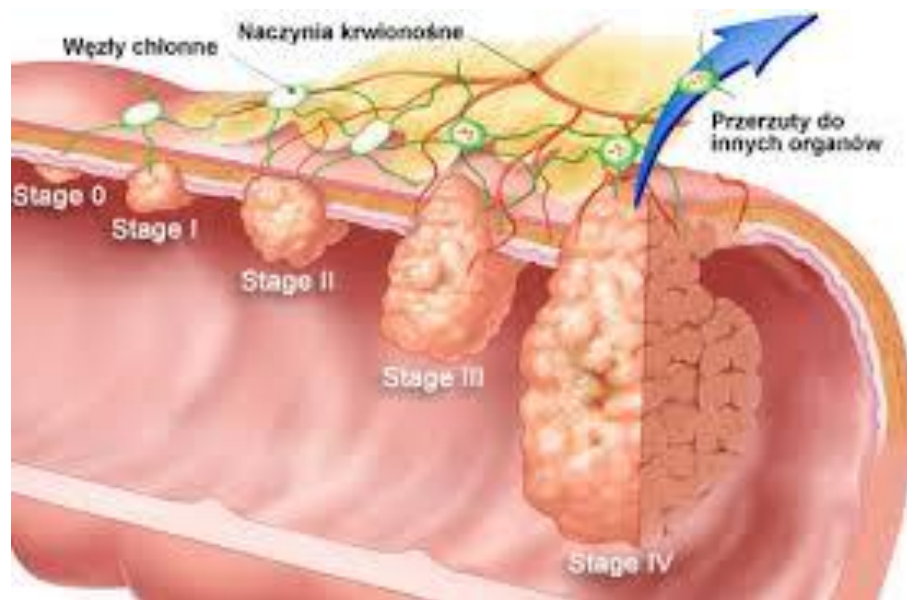
Rak jelita grubego rozwija się w wyniku postępującej akumulacji zaburzeń genetycznych i epigenetycznych, prowadzących do transformacji nowotworowej nabłonka jelitowego.

Zaburzenia genetyczne to głównie różnego rodzaju mutacje, natomiast

epigenetyczne to zmiany w ekspresji genu, wynikające z modyfikacji struktury chromatyny, ale bez zmian w sekwencji DNA.



Proces rozwoju raka jelita grubego trwa wiele lat w toku następujących po sobie stadiów pośrednich, z których tylko niewielka część ulega transformacji złośliwej

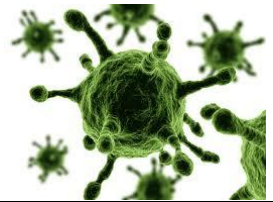


Czynniki onkogenne są to czynniki, których działanie inicjuje procesy nowotworzenia.



Można je podzielić na:

- czynniki **chemiczne**, np. niektóre metale ciężkie (nikiel, kadm, kobalt), substancje smoliste, azbest;
- czynniki **fizyczne**, np. promieniowanie U i jonizujące;
- czynniki **biologiczne**: egzogenne takie jak wirusy (HPV), bakterie (*Helicobacter pylori*) oraz endogenne, np. błędy replikacji, pośrednie produkty przemiany materii (hormony, wolne rodniki).



Większość nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego związana jest prawdopodobnie ze złą jakością zdrowotną żywności i nieprawidłowym sposobem żywienia. World Cancer Research Fund (WCRF) szacuje, że wprowadzenie zmian w diecie populacji, korzystnych z punktu widzenia prawidłowego żywienia, mogłoby zapobiec około 75% przypadków raka żołądka, około 75% przypadków raka okrężnicy i odbytnicy.



Niektóre składniki diety mogą sprzyjać powstawaniu nowotworów, inne zaś wykazują działanie ochronne przeciwko nowotworom. Składniki te mogą przeciwdziałać nowotworzeniu lub je nasilać na drodze różnych mechanizmów i na różnych etapach karcinogenezy.



Sposób, w jaki czynniki żywieniowe wpływają na zwiększanie lub zmniejszanie ryzyka rozwoju nowotworów, jest bardzo złożony. Mogą one oddziaływać bezpośrednio na funkcję genów lub na białko będące ich produktem. Przykładem jest kwas foliowy, który jest niezbędny w procesie metylacji DNA.

Zakłócenie tego procesu powoduje zaburzenia ekspresji genów i procesu transkrypcji oraz zaburzenia budowy chromatyny, a także wpływa na stabilizację i zdolność naprawczą genów.

Składniki żywieniowe mogą również wpływać bezpośrednio na funkcje białek, a te następnie na regulację działania genów i cechy funkcjonalne komórek i tkanek.



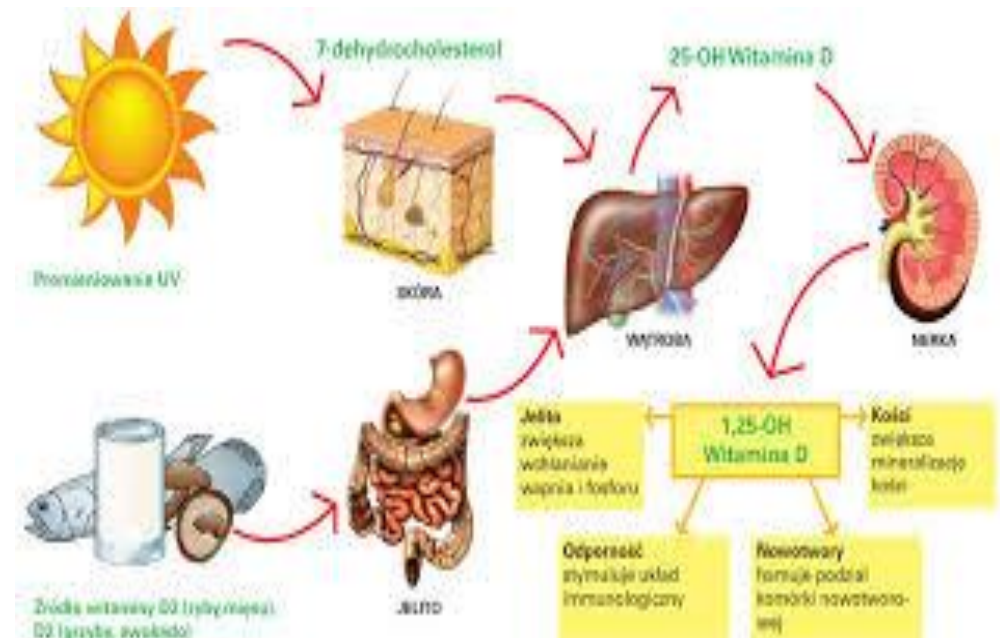
Chemoprewencja to zastosowanie leków i naturalnych związków w celu zapobiegania rozwojowi nowotworów łagodnych i złośliwych. W prowadzonych od prawie 30 lat badaniach wykryto ponad 200 potencjalnie aktywnych składników. Ich kliniczne znaczenie jest ciągle badane lub weryfikowane.





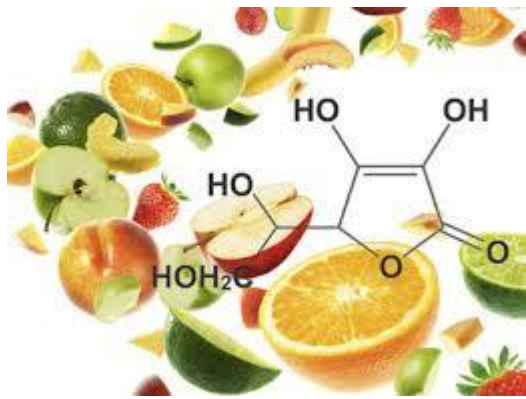
Wapń wpływa na zmniejszenie ryzyka raka jelita grubego między innymi poprzez zapobieganie karcinogennemu działaniu wtórnych kwasów żółciowych w przewodzie pokarmowym poprzez tworzenie z nimi nierozpuszczalnych soli wapnia, bezpośrednio na karcinogenezę poprzez hamowanie proliferacji komórek.

Witamina D - Liczne funkcje fizjologiczne witaminy D w organizmie sprawiają, że może ona odgrywać rolę ochronną w stosunku do nowotworów złośliwych. Przede wszystkim stymuluje syntezę białka wiążącego wapń, dzięki czemu zwiększa absorpcję tego składnik w jelicie.





Ma również zdolność hamowania nadmiernej proliferacji komórek, a także regulacji wzrostu i różnicowania komórek. Zaobserwowano też modulujący wpływ na aktywność układu immunologicznego.



Wit. C

jest silnym antyoksydantem, dzięki czemu przeciwdziała powstawaniu nowotworów złośliwych w organizmie. Może hamować powstawanie substancji rakotwórczych, m.in. nitrozoamin, występujących w żywności konserwowanej azotynami, a także w wodzie i niektórych warzywach.



Prawdopodobnie może zapobiegać nowotworom również przez zwiększenie odporności komórkowej.

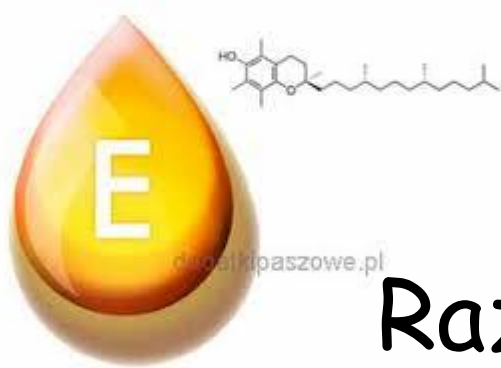
Ponadto neutralizuje wolne rodniki, uszkadzające materiał genetyczny komórek oraz inicjujące początkowe stadia karcinogenezy.



Witamina E

Potencjał przeciwutleniający witaminy E polega przede wszystkim na inaktywowaniu wolnych rodników oraz ochronie przed peroksydacją WKT, będącymi składnikami fosfolipidów błon komórkowych oraz lipoprotein osocza.

Odgrywa rolę w stabilizacji błon komórkowych.



Razem z witaminą C ma zdolność hamowania szkodliwego działania tworzących się nitrozoamin, dzięki czemu może zapobiegać rozwojowi nowotworów przewodu pokarmowego. Znaczne jej ilości znajdują się w olejach roślinnych, ziarnach zbóż, nasionach słonecznika i zielonych warzywach liściastych



Karotenoidy

Do grupy karotenoidów o właściwościach antyoksydacyjnych zalicza się m.in.: β -karoten, likopen, luteinę, kantaksantynę i zeaksantynę.

Substancje te działają przeciwnowotworowo ponieważ stymulują działanie układu immunologicznego organizmu, hamują proliferację komórek, wykazują zdolność wychwytywania wolnych rodników.



Wysokie spożycie likopenu, którego największe ilości znajdują się w pomidorach i ich przetworach, brzoskwiniach, melonach i grejpfrutach, **zmniejsza ryzyko zachorowania na nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego.**



Kwas foliowy

W ostatnich latach zwrócono uwagę na znaczenie niedoboru kwasu foliowego w diecie w rozwoju nowotworów złośliwych.

W organizmie człowieka jest on niezbędny w procesach metylacji, w tym również DNA.

Proces metylacji DNA powoduje zmniejszenie ekspresji genów, a zaburzenia tego procesu mogą powodować utratę kontroli nad protoonkogenami.



W badaniach prospektywnych stwierdzono, że stosowanie diety bogatej w foliany zmniejszyło częstość występowania gruczolaków - zmian przedrakowych jelita grubego.

Obecnie prowadzi się liczne badania w celu potwierdzenia korzystnego wpływu folianów, które mogłyby zostać wykorzystane w profilaktyce raka jelita grubego.

Selen

Hamuje rozwój komórek nowotworowych na różnych etapach karcinogenezy.

Jest składnikiem wielu enzymów o działaniu antyoksydacyjnym.

Przeciwnowotworowe działanie selenu polega najprawdopodobniej na blokowaniu syntezy DNA w komórkach nowotworowych, wzmocnieniu komórkowej odpowiedzi immunologicznej, hamowaniu utleniania lipidów oraz usuwaniu wolnych rodników.





Wykazano związek pomiędzy spożyciem selenu a zapadalnością na nowotwory złośliwe przewodu pokarmowego - wyższe spożycie selenu prawdopodobnie zmniejsza ryzyko wystąpienia raka.

Dobrym źródłem selenu w diecie są ryby, skorupiaki, nasiona roślin strączkowych, mleko i jego przetwory, drożdże, czosnek i kukurydza.



Włókno pokarmowe

Dużo uwagi poświęcono poznaniu roli włókien pokarmowych w etiopatogenezie raka jelita grubego. W wielu badaniach wykazano, że ich wysokie spożycie może istotnie zmniejszyć ryzyko rozwoju gruczolaków i raka tej części przewodu pokarmowego.

Prawdopodobnie, zwiększając objętość i szybkość pasażu wydalanego stolca, przyczyniają się do zmniejszenia stężenia w nim różnych substancji rakotwórczych i skracają okres ich oddziaływania na błonę śluzową.

Poza tym niektóre rodzaje włókien pokarmowych (np. ligniny) mogą absorbować na swojej powierzchni dużą ilość kwasów żółciowych, których metabolity (wtórne kwasy żółciowe) mogą mieć działanie karcinogenne.



Pewną rolę ochronną może odgrywać także fermentacja bakteryjna rozpuszczalnych włókien i niestrawionej skrobi, prowadząca do obniżenia pH stolca. Ogranicza to istotnie proces przekształcania pierwotnych kwasów żółciowych we wtórne - bardziej toksyczne.

Ponadto w trakcie fermentacji bakteryjnej wytwarzane są krótkołańcuchowe kwasy tłuszczowe, które mogą działać antykarcinogennie. Indukują one bowiem zaprogramowaną śmierć komórek (apoptozę), co pozwala na eliminację zmutowanych komórek.

Polifenole to duża grupa związków naturalnie występujących w wielu roślinach.

Wśród nich największą aktywność biologiczną wykazują flawonoidy, izoflawony, fitoestrogeny, katechiny, stilbeny i ligniny.

Polifenole wchodzą w reakcje z wolnymi rodnikami, zmiatając je i zwiększając ich dysmutację do substancji mniej szkodliwych.



Lista ich przeciwnowotworowego działania jest jednak znacznie dłuższa - usuwają metale ciężkie, wzmagają działanie innych antyoksydantów, mają zdolność hamowania lub zwiększania działania enzymów odpowiedzialnych za funkcje immunologiczne, karcinogenezę i proliferację komórek, stymulują apoptozę, wpływają na biosyntezę cholesterolu, modułują funkcje immunologiczne oraz hamują etap progresji.

Korelację pomiędzy wysokim spożyciem żywności bogatej w polifenole a obniżeniem ryzyka nowotworów zaobserwowano w przypadku raka jelita grubego.

Dużą zawartością polifenoli charakteryzują się: zielona herbata, rośliny z rodziny kapustowatych (kapusty głowiaste, kalafior, brokuł, brukselka), soja, miękkie owoce (borówki, żurawiny, jeżyny, poziomki, truskawki), owoce cytrusowe (pomarańcze, grejpfruty, mandarynki), winogrona, wino czerwone i kakao.



Wśród związków polifenolowych wiele nadziei budzi wykazujący silne działanie przeciwnowotworowe **resweratrol**, którego zdolność hamowania guza obserwowana była na wszystkich etapach transformacji nowotworowej. Jest on obecny w dużym stężeniu w skórkach winogron, czerwonym winie i orzechach.





Saponiny to grupa związków glikozydowych pochodzenia roślinnego, charakteryzująca się działaniem cytotoksycznym w stosunku do komórek nowotworowych.

Saponiny pobudzają odporność organizmu, hamują szlak aktywacji procesu zapalnego oraz proliferację komórkową i wzrost nowotworu.

Ponadto, wiążą kwasy żółciowe i cholesterol. Występują przede wszystkim w soi i innych warzywach strączkowych, oliwkach i żeńszenu. Wykazują działanie ochronne przed rozwojem nowotworów jelita grubego.

Probiotyki i prebiotyki



Wśród najbardziej znanych szczepów bakterii probiotycznych wymienia się *Lactobacillus*, *Escherichia coli* i *Bifidobacterium*.

Zasiedlają one jelito grube, hamują wzrost i rozwój chorobotwórczych patogenów, konkurują z nimi o receptory błony śluzowej jelita, ale także o składniki odżywcze i czynniki wzrostu.

Antynowotworowe działanie probiotyków polega więc najprawdopodobniej na metabolicznej zmianie mikroflory jelitowej, wiązaniu i degradacji potencjalnych karcinogenów oraz skróceniu czasu kontaktu szkodliwych substancji zawartych w pożywieniu z nabłonkiem jelita.

Probiotyki mogą też aktywować układ odpornościowy.

Natomiast prebiotyki są niezbędne do działania probiotyków, gdyż zwiększają liczbę korzystnych bakterii w jelitach, zapobiegając ich translokacji przez ścianę jelita.

Prebiotykami są fermentujące w przewodzie pokarmowym białka, tłuszcze, błonnik, inulina oraz fruktooligosacharydy.

Jednoczesna podaż probiotyków i prebiotyków zapewnia łatwiejsze utrzymanie prawidłowego składu flory jelitowej oraz pobudza działanie układu immunologicznego



Wielonienasycone kwasy tłuszczowe

WKT muszą być dostarczane z pożywieniem, ponieważ organizm nie jest w stanie ich sam syntetyzować, natomiast pełnią wiele kluczowych funkcji: wchodzi w skład fosfolipidów błon komórkowych, biorą udział we wzroście i różnicowaniu się komórek, mają wpływ na przebieg procesów zapalnych i odpowiedź immunologiczną.

Najsilniejszy efekt immunomodulacyjny wywierają WKT z rodziny n-3, jednak muszą być dostarczane w odpowiedniej proporcji z WKT z rodziny n-6.



Bogatym źródłem WKT są niektóre oleje roślinne, ryby morskie, orzechy oraz kakao. Osoby spożywające większe ilości WKT mają mniejsze ryzyko zachorowania na raka jelita grubego.

Badania doświadczalne wykazują hamujące działanie WKT na wielu etapach na rozwój guza, począwszy od jego wzrostu, poprzez tworzenie naczyń krwionośnych, aż po przerzut.

Kurkumina



należy do flawonoidów, stanowi część składową rośliny przyprawowej *Curcuma longa* (Kurkuma), dlatego jej przeznaczenie ma charakter głównie spożywczy. Najbardziej znaną przyprawą z zawartością kurkuminy jest klasyczna curry.

Medyczne badania naukowe są coraz bardziej zainteresowane właściwościami kurkuminy, a szczególnie ich wykorzystaniem w walce z rakiem.

Na uwagę zasługują obserwacje przeprowadzone w Indiach, gdzie spożycie kurkuminy jest duże. Stwierdzono tam wyraźnie niższą zachorowalność na nowotwory a w szczególności raka jelita grubego, który w Indiach należy do chorób występujących sporadycznie.

Przedstawiona poniżej publikacja naukowa potwierdza rolę kurkuminy, jako aktywnej substancji hamującej rozrost komórek rakowych i angiogenezę, jak również wspomagającej procesy apoptozy.



W **czosnku** znajduje się najwięcej witaminy C, ale dostarcza on również witamin z grupy B. Obecne są w czosnku także składniki mineralne takie jak: potas, magnez i fosfor.

Spośród wielu składników ważną rolę w czosnku odgrywają związki siarkowe, które odpowiedzialne są za charakterystyczny zapach, smak oraz za właściwości przeciwnowotworowe.

Związkami przeciwnowotworowymi, których działanie potwierdzono w eksperymentach badawczych, są: **DAS** (ang. *diallyl sulfide*), **DADS** (ang. *diallyl disulfide*) i **DATS** (ang. *diallyl trisulfide*).



Stwierdzono, że zawarty w czosnku związek DATS indukuje apoptozę pierwotnych ludzkich komórek raka jelita grubego poprzez działanie na mitochondria komórkowe. Naukowcy stwierdzili, że ten związek zawarty w czosnku może odpowiadać za działanie chemoprewencyjne w raku jelita grubego.



Najlepiej znanym biologicznie aktywnym składnikiem wyciągu ze świeżo zgniecionego czosnku jest allicyna. Naukowcy potwierdzili, że związek ten wywołuje apoptozę komórek raka jelita grubego zarówno w badaniu *in vivo*, jak i *in vitro*.

Heterocykliczne aminy i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne

W karcinogenezie ważny jest również sposób przygotowywania posiłków.

Heterocykliczne aminy i wielopierścieniowe węglowodory aromatyczne mogą powstawać w czasie wędzenia, przedłużonego grillowania lub smażenia w wysokich temperaturach produktów bogatych w białko, np. mięsa wołowego, wieprzowego, ryb.



Związki te mogą oddziaływać na niektóre geny odpowiedzialne za produkcję specyficznych białek (APC i Ras).

Zmutowane białko Ras umożliwia komórkom nieustanną gotowość do podziału (ma to miejsce w około 40% przypadków raka jelita grubego). Natomiast białko APC zaburza regulację tempa podziałów komórkowych.



W celu minimalizacji ilości powstających podczas obróbki termicznej heterocyklicznych amin i wielopierścieniowych węglowodorów aromatycznych należy wybierać odpowiednie techniki przyrządzania potraw z mięsa i ryb - zamiast smażyć lub grillować - gotować, dusić i piec w naczyniach żaroodpornych folii lub specjalnie do tego celu przeznaczonych rękawach.



N-nitrozwiązki, azotany i azotyny

Azotany to związki, które występują w warzywach, kumulujących je z przenawożonej azotanowymi nawozami gleby. Są także stosowane do konserwowania żywności, głównie mięsa, wędlin, serów i piwa.



Jednak ich nadmiar w diecie, wynikający z wysokiego spożycia peklowanego, mocno solonego i wędzonego pożywienia może mieć silne działanie rakotwórcze. Dzieje się tak, ponieważ tego rodzaju żywność jest konserwowana poprzez dodatek saletry zawierającej azotany, które są przekształcane przez bakterie w azotyny.



Te zaś mogą reagować z produktami rozpadu aminokwasów, pochodzącymi z pożywienia, tworząc rakotwórcze formy N-nitrozwiązków (nitrozoaminy lub nitrozoamidy).

Karcinogeny te, jeśli nie zostaną zneutralizowane przez witaminę C (w przypadku niewystarczającej podaży produktów bogatych w witaminę C z dietą), zwiększają istotnie ryzyko rozwoju raka przewodu pokarmowego.



Nadwaga i otyłość a nowotwory złośliwe



Badania naukowe jednoznacznie potwierdziły związek nadmiernej masy ciała (BMI > 25 kg/m²) z wyższą zachorowalnością na nowotwory złośliwe i śmiertelnością.

Szczególnie silny wpływ wskaźnika BMI na ryzyko wystąpienia nowotworu zaobserwowano w przypadku raka jelita grubego.

Wśród potencjalnych mechanizmów, poprzez które nadmierna masa ciała zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów jest wzrost liczby wolnych rodników, które powstają podczas pobierania nadmiernej liczby kalorii z dietą.

Wolne rodniki mogą uszkodzić DNA komórek i zapoczątkować etap inicjacji nowotworu.



Dodatkowo nadmierne spożycie
tłuszczów zwierzęcych, powszechne w
diecie osób a otyłością, prowadzi do
zwiększonego wytwarzania
prostaglandyn, które stymulują
rozwój klonu komórek
nowotworowych (etap promocji) oraz
sprzyjają niepohamowanemu
rozwojowi raka (etap progresji)





Duże spożycie tłuszczów w diecie powoduje wzrost produkcji steroli oraz zmianę składu i aktywności jelitowej flory bakteryjnej, co może zwiększać ryzyko raka jelita grubego.

Niepodważalna wydaje się także rola aktywności metabolicznej tkanki tłuszczowej (zwłaszcza w przypadku otyłości brzusznej), która bierze udział w metabolizmie hormonów oraz produkcji cytokin.

Kluczowym zjawiskiem w tych zaburzeniach jest **insulinooporność**. Przyczyniają się do niej dwa czynniki towarzyszące otyłości, tj. duże spożycie energii i mała aktywność fizyczna.

Na drodze różnych mechanizmów (m.in. poprzez hiperinsulinemię poposiłkową) następuje wzrost stężenia biologicznie aktywnego IGF-1, który stymuluje rozwój nowotworu – nasila proliferację komórek i metabolizm oraz hamuje apoptozę wielu różnych typów komórek.



Skutkuje to powstawaniem komórek nieprawidłowych, które powinny ulec eliminacji w organizmie. W ten sposób insulina i IGF-1 zwiększają ryzyko raka jelita grubego we wczesnym etapie karcinogenezy.

Hiperinsulinemia może także wynikać z nadmiernej stymulacji komórek β trzustki u osób spożywających duże ilości czerwonego i smażonego mięsa, tłuszczów nasyconych oraz słodyczy.



Aktywność fizyczna a nowotwory złośliwe

Zgromadzone dowody naukowe upoważniają do uznania aktywności fizycznej za istotny czynnik zmniejszający ryzyko raka jelita grubego.

Należy przy tym zwrócić uwagę, że zmniejszenie ryzyka rozwoju nowotworów jest tym wyraźniejsze im większy jest stopień aktywności fizycznej.



Jedna z hipotez zakłada, że w odniesieniu do raka jelita grubego, aktywność fizyczna wpływa na przyspieszenie perystaltyki jelit, dzięki czemu następuje skrócenie pasażu i czasu kontaktu błony śluzowej z czynnikami pokarmowymi i wewnątrzpochodnymi (np. kwasami żółciowymi) oraz różnymi karcinogenami dostającymi się do przewodu pokarmowego wraz ze spożywanym pokarmem.



Ponadto od dawna znany jest korzystny wpływ systematycznego wysiłku fizycznego na funkcjonowanie układu immunologicznego, przede wszystkim dotyczy to limfocytów T i B - naturalnych zabójców nieprawidłowych komórek oraz produkcji interleukiny-1.

Zakłada się także, że aktywność fizyczna stanowi ważny czynnik, regulujący stężenie insuliny i glukozy oraz wielu czynników wzrostu, od których zależy rozwój nowotworów złośliwych, a w szczególności raka okrężnicy. Podwyższone stężenia tych związków pobudzają komórki nowotworowe do namnażania się.

Oprócz tego niska aktywność fizyczna jest istotnym czynnikiem sprzyjającym powstawaniu nadwagi i otyłości.



Dziękuję za uwagę

