

# Dzieniszewski, Jan

---

## Sprawozdanie z działalności Towarzystwa : Sprawozdanie z działalności Wydziałów TNW : Wydział V Nauk Lekarskich : Streszczenia : Żywnienie a niektóre nowotwory przewodu pokarmowego

---

Rocznik Towarzystwa Naukowego Warszawskiego 50, 177-183

---

1987

Artykuł został zdigitalizowany i opracowany do udostępnienia w internecie przez Muzeum Historii Polski w ramach prac podejmowanych na rzecz zapewnienia otwartego, powszechnego i trwałego dostępu do polskiego dorobku naukowego i kulturalnego. Artykuł jest umieszczony w kolekcji cyfrowej bazhum.muzhp.pl, gromadzącej zawartość polskich czasopism humanistycznych i społecznych oraz w kolekcji mazowieckich czasopism regionalnych mazowsze.hist.pl.

Tekst jest udostępniony do wykorzystania w ramach dozwolonego użytku.

drogi podania (do komory bocznej mózgu lub obwodowo) i zależy od rodzaju anestezji. Niewątpliwe fakty o praktycznym znaczeniu dotyczące endogennych opioidów (endorfin):

— Opioidy i endorfiny działają na izolowane jelito świnki morskiej w sposób od dawki zależny.

— Działanie enkefalin jest zniesione przez nalokson (antagonista receptora opioidowego).

— Enkefaliny są szybko niszczone przez aminopeptydazy OUN.

— Wstrzyknięcie do komory bocznej mózgu szczura lub myszy wywołuje działanie nocyceptywne.

— Nagromadzenie enkefalin stwierdza się w miejscu nagromadzenia receptorów opioidowych.

Jan Dzieniszewski

#### ZYWIENIE A NIEKTÓRE NOWOTWORY PRZEWODU POKARMOWEGO

Związek pomiędzy zdrowiem a żywieniem człowieka nie wymaga dzisiaj wielu dowodów, jest powszechnie uznany. Szereg chorób zaliczonych do tzw. cywilizacyjnych chorób metabolicznych, jak otyłość, cukrzyca, niedokrwienna choroba serca wykazuje ścisły związek z jakością i ilością spożywanych pokarmów. Podobną zależność stwierdzono pomiędzy nadciśnieniem tętniczym a żywieniem, szczególnie ilością spożywanego chlorku sodu.

Czy istnieje podobna zależność pomiędzy nowotworami różnych narządów a żywieniem, a więc ilością i jakością pokarmów, sposobami ich przyrządzania, konserwowania i spożywania?

Proces nowotworzenia od etapu komórkowego, poprzez zmiany tkanek w jednym narządzie aż do przerzutów w innych narządach trwa najprawdopodobniej co najmniej kilka, a czasami kilkanaście lat. Uchwycenie związków przyczynowych w sytuacji, gdy ewentualny czynnik działał przed wielu laty, a skutkiem w postaci zaawansowanego nowotworu jest niezmiernie trudne. Niektóre badania epidemiologiczne sugerują, że około 90% nowotworów w Stanach Zjednoczonych jest związane z czynnikami środowiskowymi, w tym w około 35% z czynnikami zawartymi w diecie. W tym zakresie danych dostarczają badania populacyjne.

Na wstępie warto zasygnalizować te badania, w których stwierdza się zależność pomiędzy ilością rozpoznawanych nowotworów w populacji a spożywaniem nadmiernych ilości naturalnych składników pokarmowych. Najlepiej poznana jest rola soli i tłuszczów. Szereg prac na temat współzależności pomiędzy spożywaniem soli a umieralnością z powodu raka żołądka i udaru mózgu można ze J. V. Joossensem i J. Geboersem podsumować następująco:

— Istnieje bardzo silna współzależność geograficzna pomiędzy umieralnością z powodu raka żołądka i udaru mózgu. Obydwie choroby występują względnie rzadko w Stanach Zjednoczonych, gdzie spożycie soli wynosi około 10g/dobę, o umiarkowanym nasileniu w Anglii, Belgii, Nowej Zelandii oraz o stosunkowo dużym nasileniu w krajach Europy Wschodniej, Portugalii, Korei, Japonii i Kolumbii, gdzie spożycie soli wynosi powyżej 15g/dobę. W tych wszystkich krajach istnieje wyraźna korelacja pomiędzy umieralnością z powodu tych obu chorób a spożyciem soli. Niskie spożycie soli powoduje niską zapadalność na te schorzenia, wysokie spożycie soli wysoką umieralność.

— Istnieje wyraźna zależność czasowa pomiędzy umieralnością z powodu raka żołądka i udaru mózgu w Anglii, Stanach Zjednoczonych, Kanadzie, Szwajcarii, Belgii, Japonii i wielu innych krajach, a krzywe regresji dla tych schorzeń i dla poszczególnych krajów są podobne i nie różnią się między sobą.

— Istnieje wysoka korelacja pomiędzy procentem zmiany w umieralności na raka żołądka i procentem zmian w umieralności z powodu udaru mózgu obserwowanych w wielu krajach.

— Jako jeden z najważniejszych argumentów na rzecz ścisłej współzależności umieralności w raku żołądka i udaru mózgu jest stwierdzenie, że nie istnieje istotna statystycznie różnica pomiędzy nachyleniem linii regresji wyznaczanych dla tych obu schorzeń pomiędzy poszczególnymi krajami i bez podziału na poszczególne kraje.

Są to dowody epidemiologiczne uzyskane z porównań umieralności z oficjalnych statystyk dla różnych krajów w różnych częściach świata. Ta ścisła współzależność statystyczna pomiędzy umieralnością z powodu raka żołądka i udaru mózgu nasunęła przypuszczenie, że istnieje wspólny czynnik przyczynowy obu schorzeń.

Współzależność pomiędzy spożyciem soli a nadciśnieniem i udarami mózgu jest znana od wielu lat. Stąd wysunięto hipotezę, że nadmierne spożycie soli może odgrywać również rolę w etiopatogenezie raka żołądka. Badania prowadzone w Belgii, gdzie spożycie soli jest monitorowane w całej populacji od 1966 r., potwierdzają omówione poprzednio zależności. Gwałtowny spadek spożycia soli, który nastąpił w tym kraju pomiędzy 1966 i 1975 rokiem, pociągnął za sobą duży równoległy spadek zachorowań na raka żołądka i udary mózgu pomiędzy 1972 i 1979 rokiem.

Podobne tendencje obserwuje się w wielu innych krajach. Szczególnie przekonujące dane są z Japonii. W latach pięćdziesiątych spożycie soli w tym kraju wynosiło od 14 do 27 g/dobę/osobę. Śmiertelność z powodu raka żołądka sięgała w tym czasie 45% wszystkich przypadków śmierci z powodu nowotworów. Przy sukcesywnym spadku spożycia soli obecnie do 10-15 g/dobę/na osobę obserwuje się obniżenie śmiertelności z powodu raka żołądka do 29% zgonów z powodu nowotworów.

Wydaje się, że we współczesnej literaturze na ten temat wielkość

spożycia soli jest najlepiej udokumentowanym czynnikiem, który występuje zarówno w populacji ze zwiększoną umieralnością na raka żołądka, jak i w populacji o zwiększonej umieralności na udar mózgu.

Takiej zależności nie udowodniono pomiędzy spożyciem soli i rakiem przełyku.

Patomechanizm wpływu soli na karcinogenezę nie jest znany. Przyjmuje się, że działanie osmotyczne soli wywołuje uszkodzenie śluzówki żołądka, które poprzez zanikowe zapalenie żołądka może prowadzić do metaplastji jelitowej, a następnie raka.

Uszkodzające działanie soli na śluzówkę wykazano doświadczalnie. Stwierdzono również, że roztwory hipertoniczne soli są stymulatorem syntezy DNA i dekarboksylazy ornityny w śluzówce żołądka zwierząt doświadczalnych. Zanikowe zapalenie żołądka powoduje achlorhydrię i wzrost pH w żołądku, co sprzyja rozwojowi flory bakteryjnej o właściwościach redukujących i może ułatwić przemianę azotanów w azotyny i powstawanie nitrozoamin.

Rola N-nitrozozwiązków w karcinogenezie u ludzi nie jest udowodniona. Badania nad zawartością azotanów w moczu i ślinie a zapadalnością na raka żołądka dają wyniki kontrowersyjne, natomiast w badaniach epidemiologicznych przeprowadzonych w niektórych regionach Stanów Zjednoczonych stwierdzono zależność pomiędzy stężeniem azotanów w wodzie pitnej a śmiertelnością z powodu raka żołądka u kobiet, w tych samych badaniach nie wykazano takiej zależności u mężczyzn. W badaniach na zwierzętach wykazano, że z około 3000 przebadanych N-nitrozozwiązków większość wykazywała działanie rakotwórcze, jednak istniała zmienność dawek i wrażliwość poszczególnych gatunków zwierząt na powstawanie nowotworów. Dawki potrzebne do wywołania nowotworów u zwierząt wynoszą od kilkunastu miligramów do 0,024 mg na kg masy ciała zwierzęcia i były zależne od sposobu podawania (dootrzewnowo, w wodzie pitnej).

Z badań nad zawartością nitrozoamin w różnych produktach spożywczych wynika, że na ogół zawartość tych związków wynosi od 0,1 do kilku mikrogramów na kg produktu (22). Są to więc dawki co najmniej 1000-krotnie mniejsze od tych, jakie indukowały powstanie nowotworów u zwierząt laboratoryjnych.

Innym ważnym, ale dotychczas nie rozstrzygniętym czynnikiem jest czas działania N-nitrozozwiązków. W badaniach na zwierzętach czas podawania związków rakotwórczych wynosi zazwyczaj kilka tygodni, rzadziej kilka miesięcy. Jest możliwe, że działanie nawet znacznie mniejszych dawek w długim okresie (lata) może mieć u człowieka działanie karcinogenne.

Istnieje również możliwość endogennej syntezy nitrozoamin u ludzi. Produkty do syntezy nitrozoamin mogą powstawać w świetle żołądka na skutek działania drobnoustrojów. Bakterie o silnych właściwościach re-

dukujących mogą powodować powstawanie azotynów z azotanów zawartych w żywności lub w wodzie pitnej. Podobnie poprzez dekarboksylację bakteryjną aminokwasów mogą powstać aminy. Nitrozoaminy powstają w wyniku łączenia się amin z azotynami.

W warunkach fizjologicznych w żołądku stwierdza się niewielką ilość bakterii, które ze względu na niskie pH, stałą ewakuację zawartości do dalszych części przewodu pokarmowego i działanie enzymów trawienych nie znajdują warunków do rozwoju. Rak żołądka rozwija się u osób z zanikowym zapaleniem żołądka (*atrophic gastritis, gastritis atrophica*), które przez wiele lat ewolucji przebiega z upośledzeniem wydzielania jonów  $H^+$  w żołądku, a następnie z achlorhydrią. Wartości pH w świetle żołądka u tych chorych wahają się około 7. Warunki te sprzyjają rozwojowi drobnoustrojów w zawartości żołądka i redukcji azotanów do azotynów.

Bez zanikowego zapalenia żołądka nie stwierdza się obecności azotynów w zawartości żołądka, nawet przy wysokim spożyciu azotanów. Wewnątrzżołądkowa synteza nitrozoamin może być wynikiem reakcji azotynów i amin powstałych z guanidyny. Synteza ta może być blokowana przez witaminę C. Na podstawie tych faktów Correa i wsp. wysunęli jeszcze w 1975 roku hipotezę, że syntetyzowane w żołądku w sprzyjających okolicznościach N-nitrozozwiązki mogą być przyczyną raka żołądka. Hipoteza ta dotychczas nie została udowodniona.

Badania populacyjne wskazują na możliwy wpływ na karcinogenezę innego czynnika pokarmowego — tłuszczów. Wykazano korelację pomiędzy śmiertelnością na raka odbytnicy i na chorobę niedokrwienną serca tak w populacji mężczyzn, jak i kobiet. Stwierdzono również dodatnią korelację pomiędzy ilością spożywanego tłuszczu na dobę a umieralnością na raka jelita grubego, odbytu, trzustki, gruczołu krokowego, sutka i macicy. Zmniejszenie umieralności z powodu choroby niedokrwiennej serca obserwowane w wielu krajach, jak Stany Zjednoczone, Belgia, Australia, koreluje ściśle ze spadkiem spożycia nasyconych kwasów tłuszczowych i ze wzrostem spożycia kwasów tłuszczowych wielonienasyconych. W krajach uprzemysłowionych rak jelita grubego jest na trzecim lub czwartym miejscu pod względem częstości występowania narządowego.

Kraje o niskim spożyciu tłuszczu w dobowej racji pokarmowej, jak Japonia, mają niską zapadalność na raka jelita grubego. Nie jest to, jak można sądzić, związane ze specjalną predyspozycją genetyczną, ponieważ Japończycy emigrujący na Hawaje lub do Kalifornii zapadają na raka jelita częściej niż mieszkający w Japonii. W diecie krajów Europy Zachodniej spożycie tłuszczów sięga 40% wartości energii w diecie dobowej i koreluje z tym wysokie ryzyko zachorowania na raka jelita grubego, jak i na chorobę niedokrwienną serca.

Podobne tendencje można zauważyć w krajach Europy Wschodniej.

Od ponad 20 lat spożycie tłuszczów w krajach socjalistycznych systematycznie wzrasta. Dotyczy to w dużej mierze również wzrostu spożycia masła. Istnieją sugestie, że cholesterol pokarmowy może również odgrywać rolę w karcinogenezie.

Z dotychczas badanych krajów korelacja pomiędzy chorobą niedokrwinną serca a rakiem jelita grubego nie występuje jedynie w Finlandii, gdzie jest wysokie spożycie tłuszczów i wysokie ryzyko choroby niedokrwiennej serca, a niska zapadalność na raka jelita grubego. Najprawdopodobniej jest to związane ze stosunkowo wysokim spożyciem błonnika, zwłaszcza wśród Finów mieszkających na wsi.

W ostatnich latach pojawiły się doniesienia, że znaczenie w karcinogenezie mogą mieć nasycone, jak i wielonienasycone kwasy tłuszczowe. Z badań doświadczalnych wynika, że z nienasyconych kwasów tłuszczowych największe działanie karcinogenne wykazuje kwas linolowy.

W badaniach doświadczalnych nad karcinogenezą wielonienasyconych kwasów tłuszczowych najbardziej rozpowszechniony jest model wywoływania u szczurów guzów sutków, ale podobne działanie tych kwasów wykazano wywołując nowotwory jelita i trzustki. Ponieważ kwasy wielonienasycone są podatne na utlenianie, wysunięto hipotezę, że karcinogenne mogą działać produkty ich utleniania w postaci rodników tlenowych, których działanie uszkodzające na tkanki wykazano doświadczalnie. Zagadnienie to jednak nie jest wyjaśnione. Wiadomo, że tłuszcze rybnie zawierają więcej nienasyconych kwasów tłuszczowych, w tym kwasu linolowego, są bardziej podatne na utlenianie, winny więc być bardziej karcinogenne niż tłuszcze roślinne. Jednakże takiego efektu tłuszczu rybiego w badaniach doświadczalnych nie zaobserwowano. Również niska zapadalność na raka sutka u Eskimosów, których dieta zawiera dużo ilości tłuszczów, głównie pochodzenia rybiego, jest w sprzeczności do badań doświadczalnych nad karcinogennym działaniem wielonienasyconych kwasów tłuszczowych. Zagadnienie to wymaga więc dalszych badań.

Z przedstawionych powyżej danych wynika, że badania epidemiologiczne wskazują wyraźnie na związek pomiędzy wielkością spożycia tłuszczów a umieralnością z powodu nowotworów wielu narządów.

Warto nieco więcej miejsca poświęcić problemowi raka jelita grubego. W wielu badaniach epidemiologicznych nowotwory jelita grubego ocenia się statystycznie w całym narządzie (angielskie określenie *large bowel cancer*). Ostatnio jednak zwraca się uwagę na fakt, że jeżeli rozdzielić raki całego jelita grubego na raki odbytnicy (*rectal cancer*) i pozostałej części jelita grubego (*colon cancer*), to relacje tych nowotworów w stosunku do spożycia tłuszczów w diecie przedstawiają się nieco odmiennie. Joossens i Geboers stwierdzili zestawiając dane z 28 krajów różnych regionów świata, że nie ma korelacji istotnej statystycznie pomiędzy śmiertelnością z powodu choroby niedokrwiennej serca a rakiem jelita grubego (*colon cancer*) z wyłączeniem prostnicy, natomiast istnieje

je taka korelacja dla raków zlokalizowanych w prostnicy (*rectum cancer*). Ponieważ raki jelita grubego powstają wyłącznie na podłożu polipów, a więc nowotworów o charakterze klinicznie łagodnym, można sądzić, że czynniki etiologiczne w pierwszej fazie powodują powstanie polipów, a w następnej fazie zezłóśliwienie. Zagadnienie to jednak nie jest podnoszone w badaniach epidemiologicznych i doświadczalnych.

Należy przypuszczać, że u częstości chorych na występowanie raka jelita grubego i odbytnicy odgrywają rolę i inne czynniki. Spośród czynników żywieniowych pewną rolę może odgrywać dieta bogatoresztkowa z dużą zawartością błonnika pokarmowego oraz wielkość dobowego, całkowitego wyrzutu do przewodu pokarmowego kwasów żółciowych wytworzonych w wątrobie.

Istnieje zależność pomiędzy częstością występowania raka jelita grubego w Wielkiej Brytanii a spożyciem tłuszczów i dobowym wyrzutem kwasów żółciowych. Podobne wyniki uzyskano porównując niektóre populacje Amerykanów, Japończyków i Chińczyków oraz populacje ludzi nie odżywiających się mięsem i tłuszczem zwierzęcym (wegetarianie).

Wpływ onkogenetycznego działania tłuszczów w zakresie jelita grubego nie jest poznany. Wiadomo, że wzrost spożycia tłuszczów powoduje stymulację produkcji i wydzielania żółci, w tym cholesterolu i kwasów żółciowych, a w konsekwencji wzmożone wydalanie kwasów żółciowych ze stolcem. Z badań Reddy i wsp. wynika, że Amerykanie spożywający dietę zachodnią wydalają na dobę w stolcu średnio 275 mg kwasów żółciowych, gdy wegetarianie żyjący w Stanach Zjednoczonych ok. 133 mg, a Japończycy średnio około 98 mg.

Zmniejszenie w diecie krajów uprzemysłowionych produktów zawierających błonnik pokarmowy powoduje istotne zmniejszenie objętości wydalanego stolca. Może to wpływać na większe stężenie wydalanych kwasów żółciowych w jednostce objętości stolca. Stwierdzono również, że niektóre frakcje błonnika pokarmowego (szczególnie ligniny) mogą adsorbować na swojej powierzchni do 40% kwasów żółciowych. Można z tego wysnuć pośrednio wniosek, że dieta krajów uprzemysłowionych, zawierająca ponad 40% energii pochodzącej z tłuszczów, z ograniczeniem produktów zawierających błonnik pokarmowy (jarzyny, owoce, mało oczyszczone mąki), sprzyja zwiększonemu wydalaniu kwasów żółciowych w stolcu, a przez zmniejszoną objętość stolca sprzyja ich zwiększonej koncentracji.

Czy istnieją dowody doświadczalne na to, że kwasy żółciowe mogą powodować karcinogenezę? Pewne światło na to zagadnienie mogą rzucić badania Reddy i Watanabe. Podawanie szczurom doodbytniczo kwasu cholowego i chenodezoksycholowego nie powodowało powstawania nowotworów. W grupie zwierząt, którym wywoływano nowotwory okrężnicy przy pomocy N-metylo-N-nitro-soguanidyny — powstawały one u 37%

zwierząt. Natomiast dodanie do tego karcinogenu kwasu cholowego zwiększyło zapadalność na nowotwory okrężnicy do 67% zwierząt w grupie, podobnie jak dodanie kwasu chenodezoksycholowego powodowało powstanie nowotworów jelita grubego u 70% zwierząt. W zdecydowanej większości były to nowotwory typu *adenocarcinoma*. Można z tego wyciągnąć wniosek, że kwasy żółciowe nie działają jak pełne karcinogeny, ale spełniają rolę czynnika wspomagającego powstanie nowotworu przy działaniu innych karcinogenów.

Przeniesienie wyników tych doświadczeń do populacji ludzkiej nie jest proste. Doświadczenia kliniczne wskazują, że rak jelita grubego u ludzi rozwija się prawdopodobnie wyłącznie na podłożu polipa o typie gruczolaka. Usuwanie gruczolaków u ludzi stanowi jeden z elementów prewencji rozwoju raka jelita grubego. Nie wiemy, czy te same mechanizmy odgrywają rolę u zwierząt doświadczalnych i u ludzi. U szczurów udaje się za pomocą przedstawionych wyżej czynników uzyskać guzy jelita grubego, z których część jest zguczolakami, a część gruczolakorakami.

Correa i wsp. stwierdzili u ludzi współzależność pomiędzy chorobą niedokrwinną serca a występowaniem polipów jelita grubego. Reddy i wsp. wykazali, że stężenie kwasów żółciowych w stolcu u osób z gruczolakami jelita grubego było wyższe niż w grupie kontrolnej. Stwierdzono również zwiększony obrót jelitowo wątrobowy oraz zwiększono absorpcję drugorzędowych kwasów żółciowych w jelicie grubym u osób z gruczolakami tego narządu. Jest więc możliwe, że działanie prawdziwych, nie znanych nam dzisiaj karcinogenów u ludzi, przy promocyjnym wpływie w nadmiarze wydalanych kwasów żółciowych w stolcu, powoduje najpierw powstanie polipów typu gruczolaka, a następnie doprowadza do rozwoju raka w istniejącym już polipie.

Jak wynika z przedstawionego powyżej piśmiennictwa, związek pomiędzy żywieniem a rakiem żołądka i jelita grubego (szczególnie odbytnicy) jest ewidentny. Stanowiło to podstawę do stworzenia propozycji żywieniowych, których celem miało być zmniejszenie ryzyka powstania raka. Zalecenia prewencyjne opracowane przez National Research Council w Stanach Zjednoczonych sprowadzają się do postulowania:

- a) Zmniejszenia spożycia tłuszczów tak nasyconych (głównie pochodzenia zwierzęcego), jak i wielonienasyconych (tłuszcze roślinne) z 40% do 30% lub niżej całości energii w diecie dobowej,
- b) Zmniejszenia ilości spożywanej soli poprzez niedosalanie pokarmów oraz ograniczenie w dobowej diecie potraw konserwowanych, marynowanych i wędzonych,
- c) Zwiększenie spożycia owoców, jarzyn i produktów zbożowych produkowanych z mąki nieocyszczonej. Specjalnie zalecane są owoce cytrusowe (antyoksydacyjne działanie witaminy C), warzywa bogate w karoteny, kapustę, sałatę.