

Kalcij i zloćudne novotvorine*

Marija Strnad

Izlaganje sa znanstvenog skupa - Conference paper
Pregledni članak - Review

UDK: 637.041

Sažetak

Nekoliko je istraživanja upozorilo na povezanost između kalcija, vitamina D, uzimanja mlijeka i smrtnosti od raka debelog crijeva. Mlijeko je pritom, kao najbogatiji izvor kalcija u hrani, prepoznato kao protektivni čimbenik. Nedostaci većine tih istraživanja mogli su utjecati na rezultate.

Zaštitna uloga kalcija bila bi u tome što ioni kalcija smanjuju izloženost epitela debelog crijeva mastima i žučnim kiselinama, stvarajući s njima netopljive kalcijeve sapune. Smatra se da masti i lipidi stimuliraju rad tumora iz stanica izloženih inicijalnoj karcinogenezi. Pretpostavka da vitamin D može djelovati protektivno kod raka debelog crijeva temelji na opažanju da je smrtnost od tog raka veća u područjima s manje sunčanog svjetla. Uloga vitamina D je pritom usko povezana s njegovom funkcijom u metabolizmu kalcija. Dokazi o uzročnoj povezanosti između kalcija i raka debelog crijeva još su nedovoljno čvrsti. Značajni su oni koji upozoravaju na povezanost s osteoporozom i hipertenzijom. Važno je stoga hranom osigurati dovoljan dnevni unos kalcija u organizam.

Ključne riječi: kalcij, mlijeko, zloćudne novotvorine i mlijeko, osteoporoza

Mlijeko, nabogatiji izvor kalcija u hrani, prepoznato je kao protektivni čimbenik za nastanak raka debelog crijeva, danas jednog od najčešćih sijela raka u svijetu, pa i u Hrvatskoj. Iz toga je zatim izvedena pretpostavka o zaštitnoj ulozi kalcija (Slattery et al. 1988.; Newmark et al, 1984.). Uzročni čimbenici bolesti s tako višestrukom etiologijom, kao što je rak debelog crijeva, vjerojatno su sastavljeni od okolinskih i genetičkih komponenata. Prehrana i okolinski čimbenici mogu povećati ili smanjiti rizik za razvoj te zloćudne bolesti. Pritom pojedini sastojci prehrane djeluju i međusobno, a i s drugim etiološkim čimbenicima, utječući tako na promjene rizika za bolest.

Nekoliko ekoloških studija demonstriralo je povezanost između kalcija, vitamina D, uzimanja mlijeka i smrtnosti od raka debelog crijeva (Potter et al., 1993, Sorenson et al. 1988). Analitičke epidemiološke studije koje su istraživale tu istu povezanost nisu dale konzistentne rezultate (Potter et al., 1993.). Većina tih istraživanja, međutim, ima nedostataka koji nisu mogli utjecati

* Rad je iznesen na simpoziju "Medicinsko prehrambena svojstva mlijeka", održanom 22. 11. 1995. u Zagrebu.

na rezultate. Nije se istodobno, u istoj studiji, istraživala uloga kalcija, vitamina D i mliječnih proizvoda, odnosno pokušala razmrsiti njihova povezanost. U malo je studija postojala pretpostavka o mehanizmu njihova međusobna djelovanja ili mogućih interakcija. Neke su studije obuhvatile utjecaj suplementarnog kalcija i vitamina D. Pojedini su istraživači proučavali utjecaj kalcija na rak debelog crijeva, prema njegovim anatomskim lokalizacijama. Za izvođenje zaključaka o utjecaju kalcija na rak debelog crijeva premalen je broj studija. Jedna od takvih studija usredotočila se samo na žensku populaciju medicinskih sestara. Od 13 epidemioloških analitičkih istraživanja o povezanosti kalcija i raka debelog crijeva (tablica 1.) njih osam upućuje na to da smanjena razina kalcija utječe na povećanu učestalost raka debelog crijeva, u tri je nađen statistički nebitno povećan rizik na rak debelog crijeva pri višoj razini kalcija, a u dva nije nađena nikakva povezanost. Vrlo je vrijedno istraživanje Garlanda i suradnika (1985), jer se radi o 19. godišnjem prospektivnom istraživanju s vrlo dobrom metodom ispitivanja načina prehrane.

Tablica 1. Istraživanja o raku debelog crijeva i kalciju
Table 1 Investigation on colon cancer and calcium

Autor	Mjesto/populacija	Sijelo	RR
1. Garland i sur.(1985.god.)	Chicago (Western Electric)	kolon, rektum	0,32
2. Macquart-Moulin i sur. (1986.)	Francuska (bolnička populacija)	kolon, rektum	0,71
3. Kune i sur. (1987.)	Australija (populacijska)	kolon, rektum	Z 0,56 U 0,79
4. Tuyns i sur. (1987.)	Belgija (populacijska)	kolon	1,34
5. Wu i sur. (1987.)	Los Angeles (umirovljenici)	kolon, rektum	M 0,86 Z 0,89
6. Graham i sur. (1988.)	New York (bolnička populacija)	kolon	NS
7. Slattery i sur. (1988.)	Utah (bolnička populacija)	kolon	M 0,41 Z 0,50
8. Lee i sur. (1989.)	Singapur (Kinezi - bolnička)	kolon	0,88
9. Willett i sur. (1990.)	11 država SAD (med. sestre)	kolon	NS
10. Dtammermann i sur. (1990.)	Hawaii (Japanska populacija)	kolon za sigmoid	U 0,77 0,59
11. Negri sur. (1990.)	Italija (bolnička populacija)	kolon	1,1
12. Benito i sur. (1990.)	Mallorca, Španjolska (populacijsko/bolnička)	kolon rektum	1,48
13. Peters i sur. (1992.)	Los Angeles (bijela populacija)	kolon	0,42+

NS - nije statistički značajan, RR - relativan rizik, + jača povezanost za distalni nego za proksimalni dio

Od pet analitičkih epidemioloških studija o povezanosti vitamina D i raka debelog crijeva (tablica 2), rezultati iz tri upućuju na povezanost (izraženo relativnim rizikom). U jednoj nije nađena nikakva veza, a rezultati samo jedne ne upućuju na značajnu povezanost, ali autori pritom ne izvješćuju ni o smjeru povezanosti, pozitivnom ili negativnom.

Tablica 2. Istraživanja o vitaminu D i raku debelog crijeva
Table 2 Investigation on vitamin D and colon cancer

Autor	Mjesto/populacija	Sijelo	RR
1. Garland i sur. (1985.)	Chicago (Western Electric)	kolon, rektum	0,55
2. Galand i sur. (1985.)*	Washington (populacijska)	kolon	0,3
3. Willett i sur. (1990.)	11 država SAD (med. sestre)	kolon	NS
4. Benito i sur. (1991.)	Mallorca, Španjolska (populacijsko/bolnička)	kolon rektum	0,74
5. Peters i sur. (1992.)	Los Angeles (bijela populacija)	kolon	NS

NS - nije statistički značajan, * serum 25-hydroxy vitamin D, RR - relativan rizik

Naznaka da vitamin D može djelovati protektivno kod raka kolona temelji se na opažanju da je smrtnost od tog raka veća u onim područjima SAD i u drugim dijelovima svijeta koja primaju manje količine sunčane svjetlosti (Garland et al., 1985.). Davanje vitamina D u hrani u količini >150 IU dnevno utjecalo je na smanjivanje incidencije raka kolona u istraživanju koje je u Chicagu trajalo 19 godina (Lipkin, Newmark, 1985.).

Pretpostavka o kalciju i raku debelog crijeva

Ioni kalcija mogu smanjiti izloženost epitela crijeva mastima i žučnim kiselinama na taj način da se s njima vežu, stvarajući netopljive kalcijeve sapune. Smatra se da masti i lipidi stimuliraju rast tumora iz stanica izloženih inicijalnoj karcinogenezi. Masne kiseline i žučne kiseline iritiraju epitel kripti, uzrokujući gubitak epitelnih stanica villi intestinales. Taj gubitak uzrokuje kompenzacijsku staničnu proliferaciju radi regeneracije i nadoknade. Proliferacija stanica povećava vjerojatnost stvaranja stanica s oštećenom DNK, što onda može uzrokovati tumore (Lipkin, Newmark, 1985.).

Kalcij je i biokemijski povezan s vlaknima u prehrani koja djeluju također na smanjivanje rizika za razvoj raka debelog crijeva. Vlakna koja se nalaze u zrnima i povrću mogu vezati bivalentne katione, uključujući kalcij. Ta količina kalcija može biti dovoljna za vezanje lipida u crijevu. Pektini u hrani mogu pak, vezanjem kalcija

u gornjem probavnom sustavu i otpuštanjem iona kalcija u lumenu kolona, pomoći da se smanji pH kolona i fecesa (Slattery, et al., 1988.).

Davanje kalcija u pokusima na glodavcima smanjuje proliferativne promjene (Bird, et al., 1986., Wargovich, et al. 1983.). Do danas su jasni humani dokazi ipak oskudni (Wargovich, et al., 1992., Bostick et al., 1993.). U SAD je u tijeku istraživanje (The Clinical Trial Component) o utjecaju nadomjesne hormonske terapije, hrane s malo masti te dodatka C i vitamina X na koronarnu bolest, rak dojke, rak debelog crijeva i frakturu kuka. Provodi se na skupini žena od 50 do 79 godina života.

Vitamin D i rak debelog crijeva

Uloga vitamina D usko je povezana s njegovim funkcijama u metabolizmu kalcija. Kao i kalcij vitamin D3 smanjuje proliferaciju u humanom staničnom pokrovu in vitro i proliferaciju epitelnih stanica debelog crijeva u glodavaca (Lointer, et al., 1987.).

Vitamin D stvara se u tijelu izlaganjem suncu. Pretvara se u 1,25-dihydroxy-cholecalciferol (25-OHD) koji promovira gastrointestinalnu apsorpciju kalcija inducirajući sintezu kalcij-vezanog proteina. Čini se da taj protein ima ulogu prijenosa kalcija. Kad kalcij jednom uđe u krvotok prenosi se u tkiva, uključujući i kožu. Dokazano je da smanjuje reaktivnost kože na razne upalne podražaje. Smatra se da sličan učinak kalcij ima i na epitalne stanice debelog crijeva, odnosno da smanjuje upalni odgovor na bakterijsku floru i druge agense prisutne u lumenu crijeva. Prema tome, upalne bolesti crijeva očekuju se češće kod osoba s neodgovarajućom intra staničnom razinom kalcija, uslijed nedovoljne koncentracije vitamina D u plazmi. Slično tome, smanjen integritet stanične strukture debelog crijeva može biti posljedica neodgovarajuće količine kalcija, što je predisponirajući čimbenik za preneoplastične i neoplastične promjene u epitelu crijeva. Iz svega navedenog 25-OHD može biti marker unosa kalcija u organizam (Garland, et al., 1985.).

Promijenjena morfologija intestinalnih stanica primijećena je i kod pilića hranjenih tzv. rahitičnom dijetom. Pritom su prisutne i biokemijske nepravilnosti (Garland, 1980.).

Zaključak

Dokazi o uzročnoj povezanosti između kalcija i raka debelog crijeva još nisu dovoljno čvrsti. Važniji su oni koji upućuju na to da je manjak kalcija u prehrani povezan s osteoporozom i vjerojatno hipertenzijom. Stoga je dobro upozoriti na to da hranom treba osigurati dovoljan dnevni unos kalcija u organizam (Slattery, et al., 1988.). Neke zemlje, u ostalom mlijeko obogaćuju vitaminom D.

CALCIUM AND MALIGNANT NEOPLASMS

Summary

Several studies have shown that there is a link between calcium, vitamin D, milk consumption and colon cancer mortality. They recognized milk, as the richest source of food calcium, as a protective factor. Most of them have flaws capable of affecting the results.

Purportedly, the protective role of calcium consists in calcium ions reducing the exposure of colonic epithelium to fats and gallbladder acids by binding with them into insoluble calcium soaps. Fats and lipids are considered to simulate tumor growth in the cells exposed to the initial carcinogenesis. The observation that in colonic cancer the action of vitamin D may be protective is based on the reports of areas with less sunlight having a higher mortality from this cancer. At it, the role of vitamin D is closely related with its function in calcium metabolism. The evidence for a causal relationship between calcium and colonic cancer is not strong enough yet. More significant is that indicating its relationship with osteoporosis and hypertension. It is thus important to insure a sufficient daily calcium intake thorough food.

Key words: calcium, milk, malignancies and milk, osteoporosis

Literatura

- SLATTERY ML, SORENSON AW, FORD MH (1988): Dietary calcium intake as a mitigating factor in colon cancer. **Am J Epidemiol**, 72:1323-5.
- NEWMARK HL, WARGOVICH MJ, BRUCE WR (1984): Colon cancer and dietary fat, phosphate, and calcium: a hypothesis. **J natl Cancer Inst**; 72:1323-5.
- POTTER JD, SLATTERY ML, BOSTICK RM, GAPSTUR SM (1993): Colon cancer: A Review of the epidemiology. **Epidemiol Reviews**; 15:499-545.
- SOERENSON AW, SLATTERY ML, FORD MH (1988): Calcium and colon cancer: a review. **Nutr Cancer**; 11:135-45.
- GARLAND CF, SHEKELLE RB, BARRET-CONNOR E, ROSSOF AH, et al. (1985): Vitamin D and calcium and risk of colorectal cancer: a 19-year prospective study in men. **Lancet**; 1:207-09.
- GALRAND CF, GARLAND CF, SHAW EK et al. (1989): Serum 25-hydroxy vitamin D and colon cancer: eight-year prospective study. **Lancet**, 2:1176-8.
- LIPKIN M, NEWMARK H (1985): Effect of dietary calcium on colonic epithelial-cell proliferation in subjects at high risk for familial colonic cancer. **N Engl. J Med**; 313-1281-4.
- BIRD RP, SHNEIDER R, STAMP D et al. (1986): Effect of dietary calcium and cholic acid on the proliferative indices of murine colonic epithelium. **Carcinogenesis**; &:657-61
- WARGOVICH MJ, Eng WWS, NEWMARK HL et al. (1983): Calcium ameliorates the toxic effect of deoxy cholic acid and colonic epithelium. **Carcinogenesis**; \$:1205-7.

- WARGOVICH MJ, ISBELL G, SHABOT M et al. (1992): Calcium supplementation decreases rectal epithelial cell proliferation in subject with sporadic adenoma. **Gastroenterology**; 103:92-7.
- BOSTICK RM, POTTER JD, FOSDICK L et al. (1993): Calcium and colorectal epithelial cell proliferation: finding from a preliminary randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. **J. Natl Cancer Inst**; 85:132-41.
- LOINTER P, WARGOVICH MJ, SAEZ S, et al.(1987): The role of vitamin D3 in the proliferation of a human colon cancer cell line in vitro. **Anticancer Res**; 7:817-21.
- GARLAND CF, GARLAND FC (1980): Do sunlight and vitamin D reduce the likelihood of colon cancer? **Int J Epidemiol**; 9:227-31

Adresa autora - Author's address:

Dr. Marija Strnad
Hrvatski zavod za javno
zdravstvo, Zagreb

Primljeno - Received:

1. 12. 1995.