

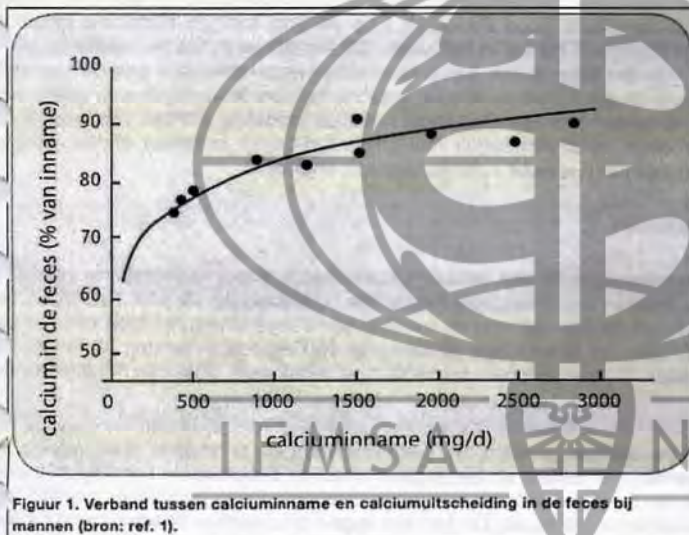
Lezing dr. Roelof van der Meer (NIZO/TIFN)

Rol van voeding bij ontstaan van darmkanker

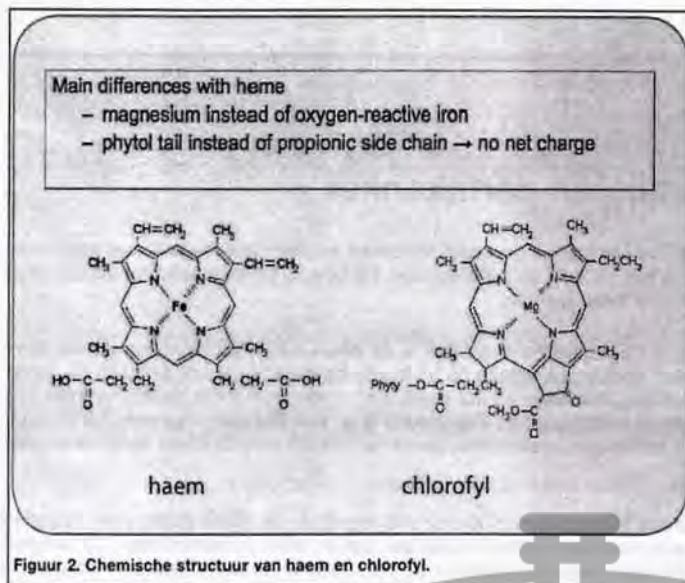
Onderzoekers bij NIZO Food Research en het Top Institute Food and Nutrition hebben een hypothese opgesteld die verklaart hoe de consumptie van rood vlees het risico van colonkanker verhoogt, en hoe calcium uit zuivel of chlorofyl uit sommige groenten tegen colonkanker beschermen.

Er zijn aanzienlijke verschillen tussen het milieu in de dunne darm en dat in de dikke darm. Zo wordt de dunne darm slechts kort blootgesteld aan voedingscomponenten. Nutriënten leggen de route van de maag naar het eind van de dunne darm af in ongeveer 2 uur, terwijl de passage door de dikke darm 48 uur duurt. Een ander verschil is de concentratie van de voedingsstoffen. De inhoud van de dunne darm is sterk verdund. Per etmaal is er een flux van ongeveer 7 liter water door de dunne darm. In de dikke darm wordt dit water gereabsorbeerd, zodat de inhoud van de dikke darm veel meer geconcentreerd is dan die van de dunne darm.

Verder bevat de dunne darm relatief weinig bacteriën (ongeveer 100 per ml) terwijl in de dikke darm veel bacteriën voorkomen (tien tot duizend miljard per ml). Deze bacteriën zetten nutriënten om in allerlei metabolieten. Zo worden bijvoorbeeld de primaire galzuren, die in de dunne darm een rol spelen bij de vetabsorptie, in de dikke darm omgezet in schadelijke secundaire galzuren.



Figuur 1. Verband tussen calciuminname en calciumuitscheiding in de feces bij mannen (bron: ref. 1).



De dikke darm staat dus veel langer dan de dunne darm bloot aan gemetaboliseerde voedingsstoffen, en aan veel hogere concentratie. Dit is volgens dr. Roelof van der Meer (NIZO Food Research Ede en Top Institute Food and Nutrition Wageningen) een verklaring voor het relatief hoge risico van kanker in het colon. 'Dit houdt niet in dat de voedingsstoffen of hun metabolieten zelf carcinogeen zijn,' aldus Van der Meer in zijn lezing tijdens de *Masterclass Diet and Cancer* eind november 2007 in Wageningen. 'Onze hypothese luidt dat sommige voedingsstoffen schade toebrengen aan cellen van het epitheel. Deze cellen sterven af en moeten vervangen worden. Dus moet hetzij de celdeling worden versneld, of de apoptose worden afgeremd. Er is dan een verhoogd risico dat cellen met DNA-afwijkingen ontstaan of niet worden opgeruimd. Deze cellen kunnen uitgroeien tot een adenoom waaruit colonkanker kan ontstaan.'

Leeuwendeel ingenomen calcium blijft in darmlumen

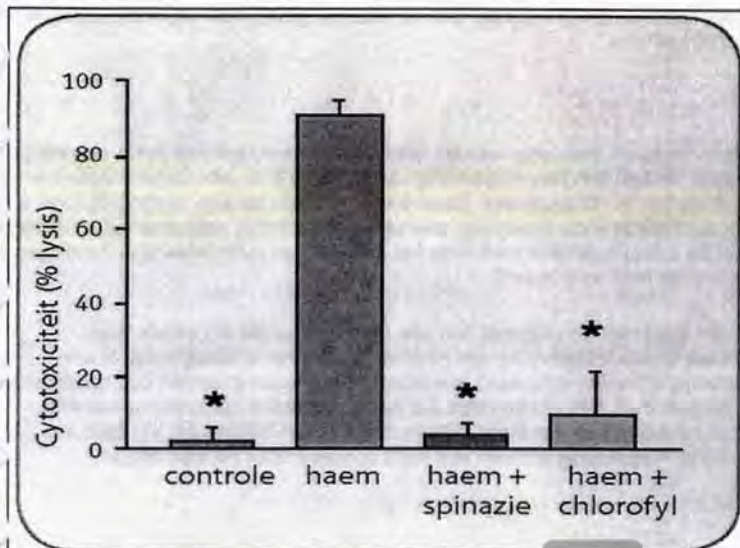
In epidemiologische studies is gevonden dat een ruime inname van calcium geassocieerd is met verlaging van het risico van colonkanker. Van der Meer en zijn collega's hebben een plausibele hypothese opgesteld die dit effect verklaart. De basis van de hypothese is de waarneming dat van het calcium dat met de voeding wordt ingenomen het merendeel in het lumen van de darm blijft. Figuur 1 (uit ref. 1) laat zien dat bij een lage inname van 400 mg/d al meer dan 70 % van het ingenomen calcium in de feces wordt teruggevonden. Bij een inname van 1500 mg/d wordt zelfs 90% van het ingenomen calcium niet geabsorbeerd.

Van der Meer en medewerkers hebben in experimenten in vitro, in dieronderzoek en in studies met vrijwilligers aangetoond dat calcium dat in het lumen blijft samen met fosfaat en secundaire galzuren onoplosbare complexen vormt, die niet worden opgenomen in het colonepitheel, en dus geen schade kunnen toebrengen. Deze complexen worden in de inhoud van de darm meegevoerd en uitgescheiden in de feces. Dit kan het tegen colonkanker beschermende effect van calcium verklaren.

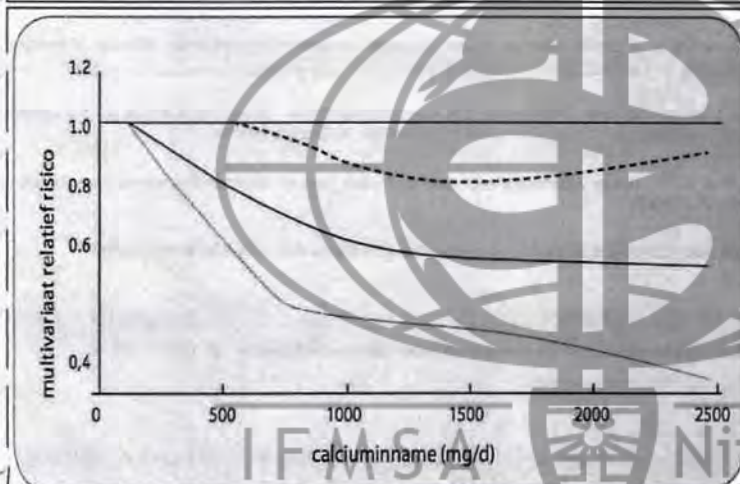
Effect van rood vlees te verklaren uit haemgehalte

In epidemiologische studies is ook waargenomen dat de consumptie van rood vlees het risico van colonkanker verhoogt, terwijl wit vlees geen effect heeft. Het belangrijkste verschil tussen wit en rood vlees is het gehalte aan haem. Wit vlees, zoals kip, kalkoen en spek bevatten minder dan 0,05 μmol haem per gram, terwijl rood vlees zoals hamburgers en rundvlees vijf tot tienmaal zoveel haem bevat. Volgens Van der Meer is het waarschijnlijk dat het haem vleescomponent is die schade aan het colonepitheel toebrengt. Analog aan het bovenbeschreven mechanisme zou dit resulteren in toename van de celdeling of afname van de apoptose in het colon.

In studies met ratten hebben de onderzoekers uit Wageningen en Ede aangetoond dat deze beide aannames juist zijn. Ratten kregen een voer met een haemgehalte dat omgerekend naar de menselijke voeding equivalent is aan de consumptie van een biefstuk van ongeveer 150 gram per dag. In experimenten met broomgelabeld uridine bleek dat voer de DNA-synthese in het colon stimuleerde, terwijl uit onderzoek naar de activiteit van apoptosegerelateerde enzymen bleek dat het voer de apoptose remde (2). Het celdelingstimulerende en apoptoseremmende effect van haem leidt tot een verhoogd risico van colonkanker.



Figuur 3. Effect van spinazie en chlorofyl op de door haem geïnduceerde cytotoxische werking van de dierinhoud.



Figuur 4. Effect van de calciuminname op het risico van colorectalkanker: het Pooling Project (bron: ref. 2).

Het cytotoxische effect van haem en het daartegen beschermende effect van groenten hangt volgens Van der Meer samen met de chemische structuur van haem en chlorofyl (figuur 2). Beide verbindingen bestaan uit hydrofobe porfyrieringstructuren, die geneigd zijn zich in de vetfase van cellen te lokaliseren. Haem bevat echter ook hydrofiele zuurgroepen, die geneigd zijn tot lokalisatie in de waterfase. Daarom zal haem zich op het grensvlak van water en vet vestigen, dat is in de celmembraan, waar het de membraanstructuur verstoort. Chlorofyl mist deze eigenschap. Verder bevat elk haemmolecuul een ijzeratoom, terwijl chlorofyl magnesium bevat. IJzer kan het ontstaan van schadelijke zuurstofradicalen genereren, magnesium niet. Deze verschillen kunnen verklaren waarom haem wel, en chlorofyl niet, schade aan het colonepithel toebrengt, en vervolgens leidt tot het ontstaan van colonkanker. Verder kan chlorofyl de schadelijke werking van haem remmen door een complex met haem te vormen.

Niet alle groenten over één kam scheren

Figuur 3 (uit ref. 3) laat zien dat in overeenstemming met deze hypothese haem in het voer van ratten leidt tot een sterke toename van de cytotoxiciteit van de inhoud van de darm. Dit effect wordt volledig teniet gedaan door aan het voer spinazie toe te voegen (een rijke chlorofylbron) of een daarmee equivalente hoeveelheid chlorofyl. Spinazie en chlorofyl blokkeren ook de door haem geïnduceerde toename van de proliferatie in het colon. 'We concluderen dat we niet hoeven te speculeren over mysterieuze fytochemicaliën in spinazie,' aldus Van der Meer. 'Het effect valt volledig te verklaren uit het effect van chlorofyl. Het wordt zo ook duidelijk dat je niet alle soorten groenten over één kam mag scheren als het gaat om de tegen darmkanker beschermende werking. Het chlorofylgehalte van komkommer, kool, broccoli en spruitjes is laag; het bedraagt nog geen 0,1 μmol per gram. Het valt dus niet te verwachten dat deze groenten het

coloncancerbevorderende effect van rood vlees kunnen onderdrukken. Dat is wel het geval voor spinazie, andijvie en boerenkool, met een 10 tot 20 maal hoger chlorofylgehalte.'

Zuivelcalcium blokkeert schade door haem

Ook calcium uit zuivelproducten kan met fosfaat en haem een onoplosbaar complex vormen, dat niet meer schadelijk is voor het colonepithel. Van der Meer en collega's hebben de complexvorming aangetoond in in vitro experimenten, en de bescherming tegen de haem-geïnduceerde cytotoxiciteit in rattenstudies. Vervolgens hebben ze een studie uitgevoerd met gezonde vrijwilligers, die in een cross-over design gedurende tweemaal veertien dagen hetzij calciumarme melk hetzij calciumverrijkte melk kregen. In de periode met de calciumverrijkte melk was het gehalte van cytotoxische verbindingen in het fecaal water van de deelnemers met ongeveer de helft verminderd.

Dit effect van zuivelcalcium verklaart volgens Van der Meer de uitkomst van een klinische studie (4) waarin werd waargenomen dat het gebruik van zuivelproducten leidde tot remming van proliferatie van het colonepithel. In een andere studie (5) bleek het gebruik van calciumsupplementen remmend te werken op de recurrence van colonadenomen bij patiënten na chirurgische verwijdering van de poliepen. 'We denken dus dat zuivelproducten het carcinogene effect van rood vlees in de dikke darm kunnen blokkeren,' aldus Van der Meer. 'Het is dan wel van belang dat het calcium tegelijkertijd met het haem in het colon aanwezig is. Regelmatig drinken van melk zou daarvoor kunnen zorgen.'

Jan Blom

[Literatuur]

1. I.M. Bovee-Oudenhoven, M.L. Lettink-Wissink, W. van Doesburg et al (2003) Diarrhea caused by enterotoxigenic *Escherichia coli* infection of humans is inhibited by dietary calcium. *Gastroenterology* 125,469-476
2. J. de Vogel, W. Boersma van Eck, A. L.A. Sesink, D. S. M. L. Jonker-Termont, J. Kleibeuker & R. van der Meer (2008). Dietary heme injures surface epithelium resulting in hyperproliferation, inhibition of apoptosis and crypt hyperplasia in rat colon (accepted for publication by *Carcinogenesis*)
3. J. de Vogel, D.S. Jonker-Termont, E.M. van Lieshout et al (2005) Green vegetables, red meat and colon cancer: chlorophyll prevents the cytotoxic and hyperproliferative effects of haem in rat colon. *Carcinogenesis* 26,387-393
4. P.R. Holt, E.O. Attaliosoy, J. Gilman et al (1998) Modulation of abnormal colonic epithelial cell proliferation and differentiation by low-fat dairy foods: a randomized controlled trial. *JAMA* 280,1074-1079
5. K. Wallace, J.A. Baron, B.F. Cole et al (2004) Effect of calcium supplementation on the risk of large bowel polyps. *J. Natl. Cancer Inst.* 96,921-925

Zuivelproducten en colorectalkanker: epidemiologie

Volgens het onlangs gepubliceerde WCRF/IARC-rapport (ref. 1, zie het artikel op pag. 8) bevat de wetenschappelijke literatuur publicaties van 13 prospectieve cohortstudies en 36 patiënt-controlestudies naar het verband tussen de melkconsumptie en het risico van colorectalkanker. De conclusie uit alle studies tezamen is dat het risico afneemt met 6% per portie per dag. De afname is echter niet statistisch significant. Dit geldt ook bij vergelijking van de groepen met de laagste en de hoogste melkconsumptie uit alle studies: het risico is lager in de groepen met de hoogste consumptie, maar het verschil is niet statistisch significant.

Voor uitsluitend colonkanker wordt wel een significante bescherming gevonden, aldus dr. Ellen Kampman (universitair hoofddocent bij Wageningen Universiteit en een van de opstellers van het rapport) in haar lezing tijdens de Wageningse *Masterclass Diet and Cancer*: 'Er zijn zes cohortstudies uitgevoerd naar het verband tussen melkconsumptie en het risico van colonkanker. Voor de groepen met de hoogste melkconsumptie in deze studies is het risico 21% lager dan voor de groepen met de laagste melkconsumptie.'

Vergelijkbare conclusies gelden voor gefermenteerde zuivelproducten: de bescherming tegen colorectalkanker is bescheiden en overall niet statistisch significant. De bescherming tegen uitsluitend colonkanker is groter en wel statistisch significant. Naar effecten van de kaasconsumptie op het risico van colorectalkanker zijn slechts weinig studies uitgevoerd, de niet-consistente uitkomsten van deze studies wijzen in het algemeen op een risicoverhogend effect.

In het *Pooling Project* (2), een meta-analyse van tien prospectieve studies bij tezamen ruim een half miljoen personen, zijn de individuele gegevens van alle proefpersonen tezamen genomen. In deze analyse blijkt dat de consumptie van melk significant beschermt tegen colorectalkanker. Voor elke toename van de consumptie met 500 g/d neemt het risico af met 12%.

Bescherming door calcium

Bij meta-analyse van de 14 studies naar het effect van de inname van calcium blijkt dat in de groepen met de hoogste inname het risico van colorectalkanker significant lager is (19%) dan in de groepen met de laagste inname. Er zijn slechts drie cohortstudies uitgevoerd waarin het specifieke effect van calcium uit zuivelproducten is onderzocht. Dit effect is niet statistisch significant. In het *Pooling Project* wordt wel een significante bescherming door de calciuminname tegen colorectalkanker gevonden (figuur 4).

Calciumsupplementen beschermen

tegen adenoma recurrence bij patiënten bij wie poliepen verwijderd zijn. De conclusie van de opstellers van het WCRF/IARC-rapport luidt dat er 'consistente bewijzen zijn uit cohortstudies en interventiestudies dat de inname van calcium beschermt tegen colorectalkanker, en dat er evidence is voor plausible mechanismen. Calcium beschermt waarschijnlijk tegen colorectalkanker.'

[Literatuur]

1. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective, 2nd edition, 2007
2. E.Cho, S.A.Smith-Warner, D.Spiegelman et al (2004) Dairy foods, calcium, and colorectal cancer: a pooled analysis of 10 cohort studies. J.Natl.Cancer Inst. 96,1015-102WCRF en AICR publiceren rapport

PRINT - TERUG 

Colofon

Postbus 165
2700 AD Zoetermeer

VoedingsMagazine
21ste jaargang, januari 2008
Tweemaandelijks uitgave

Abonnementen/adreswijzigingen
Dendrite: Antwoordnummer 1412, 1410 VC Naarden
o.v.v. functie/beroep of via
www.VoedingsMagazine.nl

Wetenschappelijke adviesraad
Prof. dr. J. van Binsbergen/*Universiteit Nijmegen*
Prof. dr. F. Kok/*Universiteit & Research Wageningen*
Prof. dr. C. van Weel/*Universiteit Nijmegen*
Prof. dr. W. Saris/*Universiteit Maastricht*

Redactie
Prof. dr. ir. Gert Jan Hiddink, *voedingsdeskundige*
(*hoofdredacteur*)
Ria van de Pol, *diëtist* (*eindredacteur*)
Carla Person, *uitgever* (*project- en eindredactie*)

Gastauteur
Professor dr. Robert-Jan Brummer, *dagvoorzitter*
Symposium Voeding en Darmgezondheid en
Director Nutrition and Health Top Institute Food
and Nutrition Wageningen
Berber Vlieg, *diëtist*

Redactionele medewerkers

Dr. Jan Blom, *wetenschapspublicist*
Dr. ir. Marianne Stasse-Wolthuis, *voedingsdeskundige*
Majorie Former, *diëtist/journalist*
Anneke Geerts, *diëtist/publicist*
Wendy van Koningsbruggen, *diëtist/publicist*

Realisatie

Branding Media Groep, Haarlem
www.brandingmedia.nl

Vormgeving

Plan B Grafmediabureau, Haarlem

Fotografie

Photography & Images

Copyright

Niets uit deze uitgave mag
zonder schriftelijke toestemming
worden overgenomen op welke
wijze dan ook. Auteursrechten
berusten bij de uitgever.

ISSN 0922-8012

www.VoedingsMagazine.nl
www.NutritionMagazine.nl
www.zuivelengezondheid.nl