

DOPORUČENÉ POSTUPY

Primární prevence onkologických onemocnění

Kolektiv autorů



SEKCE
PREVENTIVNÍ
ONKOLOGIE


ambit media®

ONKOLOGICKÁ PROBLEMATIKA V ORDINACI PRAKTICKÉHO LÉKAŘE

Vážená paní doktorko,
Vážený pane doktore,

dovolujeme si Vás pozvat k účasti na vzdělávací akci: „**Onkologická problematika v ordinaci praktického lékaře,**“ která se uskuteční dne **25. dubna 2014** (pátek) v rámci největší české onkologické konference „Brněnské onkologické dny.“ Akce je celodenní a bude probíhat v pavilonu „E“ brněnského výstaviště Veletrhy Brno a.s. (BVV) od 8,45 hod do 18.00 hod.

Připravujeme pro Vás sdělení zaměřená zejména na problematiku **primární onkologické prevence a časného záchytu nádorů, prekanceróz, časných a pozdních následků onkologické léčby, řešení akutních nežádoucích účinků onkologické léčby.** Při všech sděleních je kladen důraz na diskuzi, připraven je i „kulatý stůl“ na závěr programu. Akce je organizována Českou onkologickou společností ve spolupráci s Masarykovým onkologickým ústavem již druhým rokem, přednášky z předchozího ročníku naleznete na internetovém portálu „MojeMedicína.cz“ (<http://www.mojemedicina.cz/videoseminare/brnenske-onkologicke-dny-2013-webcast/#PL>).

Pokud se zaregistrujete k účasti do 8. dubna 2014, je pro Vás vstup ZDARMA.

Registrace je možná elektronicky přes on-line registrační systém: www.registracni-system.cz. Při registraci zvolte „Brněnské onkologické dny“ a vyberte kategorii „praktický lékař“. Pokud nedisponujete internetem, je možná registrace i telefonicky, a to u paní Evy Čechmanové, tel. 543 132 450. **Za účast na semináři bude možnost získat certifikát o účasti a kredity.**

Odborný program bude dostupný na stránkách konference
(www.registracni-system.cz) **od 2. 1. 2014.**

Těšíme se na setkání s Vámi v Brně.

prof. MUDr. Jiří Vorlíček, CSc., dr.h.c.

ředitel Masarykova onkologického ústavu (MOÚ)
předseda ČOS ČLS JEP

MUDr. Milana Šachlová, CSc. et Ph.D.

předsedkyně sekce preventivní onkologie
při České onkologické společnosti ČLS JEP

MUDr. Marek Svoboda, Ph.D.

předseda organizačního výboru BOD
náměstek ředitele MOÚ pro vědu, výzkum a výuku

DOPORUČENÉ POSTUPY

Primární prevence onkologických onemocnění

Čupka J. a kol.
Felblová V. a kol.
Fiala J.
Frič P. a kol.
Králíková E. a kol.
Šnajdr P. a kol.
Vyhlídal T.



SEKCE
PREVENTIVNÍ
ONKOLOGIE



Doporučené postupy Primární prevence onkologických onemocnění

Čupka J. a kol.
Felblová V. a kol.
Fiala J.
Frič P. a kol.
Králíková E. a kol.
Šnajdr P. a kol.
Vyhlídal T.

Ve spolupráci s časopisem Klinická onkologie
vydalo nakladatelství
Ambit Media, a. s.,
Klicperova 604/8, I50 05 Praha 5
www.ambitmedia.cz

Odpovědná redaktorka: Mgr. Simona Nováková, e-mail: simona.novakova@ambitmedia.cz
Grafická úprava: Karel Zlevor

I. vydání, Praha 2013
ISBN: 978-80-905474-1-4

© Ambit Media, a. s.

Primární prevence

Naše poznání o tom, jak nádorové onemocnění vzniká, se postupně rozšiřuje. Přibývá informací i o tom, které vlivy usnadňují vznik nádoru. Známe rizikové faktory, které se podílejí na vzniku nádorového onemocnění a které můžeme změnou životního stylu ovlivnit (např. kouření, obezita, nadměrná konzumace alkoholu, nadměrná expozice slunečnímu záření). Další faktory, jako jsou věk, pohlaví a vrozená dispozice, ovlivnit nemůžeme. Často jsou to onemocnění multifaktoriální, kde se na vzniku nepodílí pouze jediná příčina, ale celý soubor rizik.

Cílem primární prevence je předcházet vzniku onemocnění. Součástí primární prevence je také zlepšování stávajícího zdravotního stavu a ovlivňování špatných návyků. Význam preventivních opatření, která snižují riziko různých onemocnění, je v medicíně dlouhodobě známý. Řada studií opakovaně prokázala, že náklady na prevenci jsou vždy nižší než následná léčba vzniklých chorob. Nejde jen o ekonomické ztráty, ale i o ztráty lidské. Onkologická onemocnění nejsou v potřebnosti primárně preventivních opatření výjimkou, spíše naopak.

Jak můžeme ovlivnit chování populace? Můžeme provádět zdravotně-výchovnou činnost, což je proces dlouhodobý. Můžeme jednorázově organizovat mediálně zajímavé akce, které ale z hlediska změny chování celé populace nebývají tak účinné. Další možností je přijetí takových primárně preventivních opatření, která se promítnou do norem chování celé společnosti. Tady je nutné přesvědčit především ty, kteří zákonné normy schvalují. Bohužel patříme mezi nejvíce onkologicky zatížené populace Evropy, a přitom nemáme vybudovanou a centrálně podporovanou politiku primární prevence nádorových onemocnění, a to ani v případě kouření. V mezinárodních statistikách tak vycházíme jako populace s vysokou prevalencí obezity včetně dětí, vysokým a paradoxně narůstajícím podílem kuřáků a s jednou z nejvyšších spotřeb alkoholu na hlavu v Evropě.

V ambulanci praktického lékaře nebo specialisty jsme v jiné pozici. Máme před sebou konkrétního člověka, známe jeho rodinnou anamnézu, jeho současné choroby a musíme sami aktivně zapátrat po jeho zlozvycích a snažit se je ovlivnit.

Naší publikací jsme se snažili připravit materiál, který by měl být lékaři pomocníkem. Měl by lékaři doplnit znalosti a umožnit mu poradit pacientům, jak ovlivnit životní styl a nevhodné životní návyky. Apelujeme-li na člověka, který považuje svůj životní styl za uspokojivý, setkáme se někdy s nepochopením. Proč by měl člověk něco měnit, když mu zatím nic neschází a žádné zdravotní obtíže nepocituje? Někteří pacienti dokonce tyto rady považují za zásah do své osobní svobody. Lékař by však měl využít setkání s pacientem ke krátkému doporučení, předání písemného materiálu a dalších kontaktů na odborníky v problematice. Pokud má mít lékař autoritu, musí jít také příkladem. Kouřícímu lékaři pacient těžko uvěří, že cigarety jsou škodlivé. Občan by měl vědět, jaké jsou příznaky nádorového onemocnění, čeho si má všímat. Měl by vědět, jaké jsou preventivní screeningové programy, na co má nárok, co je hrazeno ze zdravotního pojištění. Ale měl by také vědět, co pro svoje zdraví může udělat sám, jak může změnit svoje životní návyky.

Závěrem lze říci jen to, že primárně preventivní opatření mají i u nádorových onemocnění svoje místo. Proto je velmi žádoucí je využívat.

*prim. MUDr. Milana Šachlová, CSc.
Gastroenterologické oddělení
Masarykův onkologický ústav, Brno*

OBSAH

Léčba závislosti na tabáku – primární i sekundární prevence v onkologii	7
Králíková E., Kmetová A.	
Kvalitní ošetrovatelská péče zahrnuje odvykání kouření	13
Felbrová V., Kulovaná S., Malá K., Sarna L., Kmetová A., Králíková E.	
Alkohol jako rizikový faktor v etiologii nádorů	16
Čupka J., Jirků M.	
Vliv chronického psychosociálního stresu na výskyt nádorů	23
Šnajdr P., Čupka J.	
Vliv výživy na riziko vzniku nádorových onemocnění	28
Fiala J.	
Vliv obezity na riziko vzniku nádorových onemocnění	36
Fiala J.	
Pohybová aktivita jako prostředek prevence	42
Vyhlídal T.	
Střevní mikrobiota, zánět, kolorektální karcinom a probiotika	46
Frič P., Zavoral M., Suchánek Š.	

**Na tuto publikaci Primární prevence v onkologii navazuje supplementum
Klinické onkologie na téma Prekancerózy a prekancerózní stavy vybraných nádorů,
které vychází 16. 12. 2013.**

Ke stažení na www.eOnkologie.cz a www.linkos.cz.

*Podpořeno ze státního rozpočtu z programu Národní akční plány a koncepce na rok 2013, Priorita: 3.
Prevence nádorových chorob, včasné informace – nástroj úspěšného boje s rakovinou, pod. č. j. 9/13/A.*

LÉČBA ZÁVISLOSTI NA TABÁKU – PRIMÁRNÍ I SEKUNDÁRNÍ PREVENCE V ONKOLOGII

Králíková E.^{1,2}, Kmeťová A.^{1,2}

¹ Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN v Praze

² Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky – kliniky endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

Úvod

Fakt, že kouření je příčinou zhruba třetiny všech onkologických onemocnění, je znám, méně však to, že má velký vliv na dobu přežití, průběh a účinnost léčby i kvalitu života pacientů po stanovení onkologické diagnózy. Snižuje účinnost léčby chirurgické, radiační i chemoterapie, zvyšuje riziko nežádoucích účinků léčby i nádorových duplicit [1–4]. Doporučení přestat kouřit či možnost léčby závislosti na tabáku je však našim onkologicky nemocným kuřákům nabízena málokdy.

Léčba závislosti na tabáku zahrnuje intervenci (především změna denních stereotypů, nekuřácká řešení pro typicky kuřácké situace) a farmakoterapii (v první linii vareniklin, nikotin, bupropion). Podle časových možností může trvat od několika minut v denní praxi až po intenzivní léčbu v Centrech pro závislé na tabáku. Týká se lékařů, ale i sester a farmaceutů, případně dalších pracovníků ve zdravotnictví, kteří se setkají s pacientem [5].

Nekuřácké prostředí, evidence kuřáckého statusu, význam nulové expozice tabákovému kouři, doporučení přestat kouřit pro kuřáky a nabídka léčby závislosti na tabáku by měly být samozřejmou součástí kvalitní onkologické péče ze strany lékařů i sester [6,7].

Onkologický pacient a kouření

Bohužel se často setkáme s pacientem léčeným pro onkologickou diagnózu, který kouří a kterému v rámci zdravotní péče nikdo nedoporučil přestat kouřit – nikdo u praktického lékaře, na pneumologii, na onkologii.

Přístup „teď už to nemá smysl“ je ale chybný. Kouření významně ovlivňuje délku přežití po stanovení onkologické diagnózy, kvalitu života i účinnost onkologické léčby, ať se jedná o chirurgii, nebo chemoterapii a radioterapii [8,9].

Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Eva Králíková, CSc.

Centrum pro závislé na tabáku
III. interní klinika – klinika endokrinologie
a metabolismu 1. LF UK a VFN
Karlovo náměstí 32, 128 00 Praha 2
Eva.Kralikova@lf1.cuni.cz

Chirurgie – kouření zpomaluje pooperační hojení, zvyšuje výskyt zánětů a dalších komplikací včetně těch spojených s anestezií.

Radiační terapie – významně snižuje účinnost, zvyšuje riziko nežádoucích účinků, jako záněty sliznice dutiny ústní, ztráta chuti k jídlu, xerostomie, ztráta hmotnosti, únava, pneumonitis, poškození měkkých tkání a kostí, zhoršení kvality hlasu.

Chemoterapie – kouření snižuje její účinnost, naopak zvyšuje výskyt nežádoucích účinků, jako ztráta hmotnosti i svalové hmoty, kachexie, respirační a kardiovaskulární obtíže.

Sekundární onkologický nález – kouření zvyšuje pravděpodobnost nádorové duplicity i metastatického rozsevu tumoru původního.

Psychická rovnováha – bez významu není ani častější deprese a výskyt sebevražd u kuřáků, snížené sebevědomí a menší životní spokojenost.

Doba přežití – rozdíl mezi dobou přežití po onkologické diagnóze u kuřáků a nekuřáků je většinou významně větší než mezi jednotlivými způsoby léčby. Například u rakoviny prsu je to 15 % na rozdíl od 4 %, jimiž se liší délka života mezi pacienty léčenými cyklofosfamidem a cyklorubicidem a mezi léčenými cyklofosfamidem, metotrexátem a fluorouracilem. Přitom tento 4% rozdíl vedl ke změně doporučení léčby, zatímco 15% rozdíl ignorujeme [10].

Personál na onkologiích a kouření

Personál na onkologiích bohužel často kouří – především zdravotní sestry, které jsou v ČR nad celostátním průměrem, který je kolem 30 % v populaci nad 15 let [11]. Sester kouří průměrně cca 40 %, lékařů cca 15 % [12]. Přitom nekuřácký personál a nekuřácké prostředí jsou předpokladem kvalitní onkologické péče.

Používáme diagnózy F17.2, Z58.7?

Závislost na tabáku není jen zlovyk, ale nemoc – v MKN-10 (10. verze Mezinárodní klasifikace nemocí WHO, [13]) ji najdeme mezi ostatními závislostmi pod číslem diagnózy F 17.0 – „Poruchy duševní a poruchy chování způsobené užíváním tabáku“, v ordinaci bude pravděpodobně nejčastější členění F17.1 – škodlivé použití, F17.2 – syndrom závislosti, případně F17.3 – odvykací stav. Kouření se podílí na vzniku nemocí všech částí lidského těla, tedy souvislosti najdeme v každém oboru, u každého pacienta.

Fakt, že bezpečná dávka tabákového kouře neexistuje, zohledňuje diagnóza Z58.7 – expozice tabákovému kouři, pasivní kouření. Má velký edukační význam, zejména v onkologii – pacient si uvědomí, že i malé množství kouře může poškodit jeho zdraví.

Závislost na tabáku

Závislosti na tabáku není snadné se zbavit, nikotin je návykovější než heroin a psychosociální vazby bývají také silné. Většina kuřáků začíná s cigaretami v dětském věku a v dospělosti toho lituje – sedm z deseti dospělých kuřáků by raději nekouřilo. Pokus bez jakékoli asistence však má úspěšnost (biochemicky validizovaná roční abstinence) jen kolem 3–5 %, krátká intervence lékaře či sestry kolem 8–10 % a intenzivní léčba s farmakoterapií 25–35 % [14–16].

Validizace expozice tabákovému kouři je možná dvěma způsoby – **CO (oxid uhelnatý) ve výdechu** – jednoduchá metoda s okamžitým výsledkem jednak CO (ppm – parts per million, částic na milion) jednak % karboxyhemoglobinu. Nevýhodou je krátká doba od expozice (posledních 12 hod), ale to může být výhodou, pokud hodnoty CO vztáhneme k počtu cigaret za posledních 12 hod – pomůže nám to odhadnout množství nikotinu vstřebané z jedné cigarety, a tak indikaci farmakoterapie. Dostupný je např. přístroj UBLOW – www.eurotexasro.eu.

Tab. 1. Fagerstömův test závislosti na nikotinu (Fagerström Test of Nicotine Dependence – FTND) [17].

1. Jak brzy po probuzení si zapálíte svou první cigaretu?	
• do 5 min	3 body
• za 6–30 min	2 body
• za 31–60 min	1 bod
• po 60 min	0 bodů
2. Je pro vás obtížné nekouřit v místech, kde není kouření dovoleno?	
• ano	1 bod
• ne	0 bodů
3. Kterou cigaretu byste nerad postrádal?	
• první ráno	1 bod
• kteroukoli jinou	0 bodů
4. Kolik cigaret denně kouříte?	
• 0–10	0 bodů
• 11–20	1 bod
• 21–30	2 body
• 31 a více	3 body
5. Kouříte častěji během dopoledne?	
• ano	1 bod
• ne	0 bodů
6. Kouříte i když jste nemocen a upoután na lůžko?	
• ano	1 bod
• ne	0 bodů

Kotinin (metabolit nikotinu) v krvi, moči nebo slinách ukáže expozici během posledních cca 2–3 dnů. Je specifický pro nikotin.

Obecně zahrnuje léčba intervenci (dle časových možností terapeuta) a případně farmakoterapii. Intenzivní léčba je u nás možná ve více než 40 Centrech pro závislé na tabáku. Většina kuřáků se však nikdy intenzivně léčit nebude, zatímco naopak během kalendářního roku navštíví některého lékaře. Jakýkoli klinický kontakt s kuřákem by měl být příležitostí ke krátké intervenci, která tak i při menší úspěšnosti může mít větší celkový dopad než léčba intenzivní.

Závislost je jednak psychosociální, jednak fyzická (drogová). Tou první je potřeba kouřit v určitých situacích, v určité společnosti (naučené chování). Fyzická závislost se týká nikotinu – drogy návykovější než heroin. Protože poločas nikotinu v krvi je kolem 2 hod, je jasným znamením fyzické závislosti potřeba zapálit si do hodiny po probuzení (v noci kuřák spal, nekouřil a ráno potřebuje rychle svou dávku drogy). Jednoduchým testem je šest otázek, které může pacient sám zodpovědět např. v čekárně (Fagerstömův

test nikotinové závislosti, tab. 1 [17]). Bohužel, závislá je naprostá většina kuřáků – kolem 80 %. To je také důvodem toho, že sedm z deseti dospělých kuřáků by raději nekouřilo, kdyby ovšem ještě mohli volit.

Hranice mezi psychickou a fyzickou závislostí navíc nemusí být úplně jasná a dokonce i abstinční příznaky se mohou objevit na základě psychosociálního podnětu – např. překvapí pacienta po měsíční abstinenci v restauraci a s přítelem, s nímž tam pacient vždy kouřil. Tady poločas nikotinu roli už hrát nemůže, touha kouřit je vyvolaná danou situací.

Tedy shrnuto – intervence bude prospěšná u všech pacientů, kteří mají problém přestat kouřit.

Krátká intervence v denní praxi

Ptát se na kouření pacienta při každém klinickém kontaktu a přinejmenším doporučit každému kuřákovi přestat – to je minimální verze krátké intervence, která se vejde do 10 sekund. Může následovat i několikaminutová pomoc (viz dále), případně doporučení do Centra pro závislé na tabáku. Netýká se to jen lékařů, ale i sester [14,16].

Motivace k léčbě

Léčba může být úspěšná jen u těch kuřáků, kteří si přejí přestat. I když je to většina z nich, i tak je možné motivaci vždy posílit. Pokud pacient přestat nechce, měli bychom jej motivovat. Můžeme využít schématu „5R“ podle amerického panelu [14]:

1. RELEVANCE – RELEVANCE, mluvit s pacientem vždy s ohledem na věk, vzdělání, osobní hodnoty. Mladé bude zajímat spíše erekce, akné nebo zápach z úst a zubní kazy, starší finance nebo vliv na průběh chronických nemocí, které sami mají.

2. RISKS – RIZIKA, např. asi pětina všech poruch erekce souvisí s kouřením, kuřačky mají horší pleť a akné, kouření zdvojnásobuje riziko cukrovky a zhoršuje její průběh, kouření zhoršuje psychická onemocnění včetně deprese a snižuje účinek řady léků používaných v psychiatrii – souvislost najdeme vždy.

3. REWARDS – ODMĚNY, např. když přestanete kouřit, již zítra bude vaše riziko infarktu o třetinu menší

4. ROADBLOCKS – BARIÉRY, např. proč nechcete přestat kouřit? Pacient se může obávat např. abstinčních příznaků (pomůže farmakoterapie) nebo

Tab. 2. Schéma krátké intervence – tři kroky [16].

1. Dotaz na kouření.
2. Nekuřák – pochválit, posílit abstinenci.
3. U kuřáka navrhnout postup léčby – intervence dle časových možností, farmakoterapie.

Tab. 3. Schéma motivačního rozhovoru „5R“ [14].

Relevance – použít informace relevantní pro daného pacienta, s osobním dopadem (dle věku, stavu, diagnózy, osobní motivace atd.).

Risks – zdravotní rizika akutní, chronická, pro okolí, v souvislosti s danou diagnózou.

Reward – vyzdvihnout odměnu z nekouření (co získá, co se zlepší).

Roadblocks – bariéry pokusu přestat kouřit (čeho se obává, co jej svádí ke kouření).

Repetition – opakování motivace, nabídky pomoci.

zvyšování hmotnosti (vysvětlit mechanický důvod i to, že nikotin zvyšuje bazální metabolismus).

5. REPEAT – OPAKOVAT při každém klinickém kontaktu, ovšem empaticky.

Léčba závislosti na tabáku

Psychosociální závislost – intervence – dle časových možností lékaře či sestry, minimálně poradit: „Připravte si předem nekuřácká řešení pro situace, kdy typicky kouříte.“ Pokud máme více času, můžeme pacientovi pomoci tato řešení pro jeho konkrétní situace najít. Typické je kouření:

- u kávy nebo v kuřácké společnosti (zvážit, zda pít kávu nebo do takové společnosti jít, případně se na tyto situace připravit předem);
- po jídle (nosit kartáček na zuby a pastu, po jídle si vyčistit zuby);
- ve stresu (subjektivně cigareta pomůže – vyplavením dopaminu s odpoutáním pozornosti, ale zároveň se vyplaví stresové hormony a stav se zhorší, tedy najít si jinou relaxaci – např. dechová cvičení);
- při odpočinku (napláňovat si jinou odměnu, např. miska malin, sudoku, časopis atd.);
- v autě (auto vyčistit, nemít v něm cigarety, ale naopak např. láhev s vodou).

Fyzická závislost – farmakoterapie – třemi léky první linie jsou vareniklin, nikotin a bupropion.

Vareniklin – parciální agonista alfa4beta2 acetylcholin-nikotinových receptorů, působí jednak jako agonista (naváže se na receptory a dojde k vyplavení dopaminu v nucleus accumbens podobně jako po cigaretě, ale dlouhodoběji – pacient nemá významné abstinenci příznaky včetně nutkové potřeby drogy), jednak jako antagonist (po potažení z cigarety se nikotin nemá kam navázat, protože receptory jsou obsazené a nedojde k dalšímu vyplavení dopaminu – pacientovi chybí obvyklá „odměna“ po potažení, cigareta chutná jinak, „jako seno“). Trojnásobuje úspěšnost, vázaný na recept, bez preskripčního omezení.

Nikotin (NTN, náhradní terapie nikotinem) – dodání drogy v čisté podobě z náplasti, žvýkačky, pastilky nebo inhalátoru. Zdvojnásobuje úspěšnost, volně prodejné v lékárně. Žvýkačka, pastilky a inhalátor jsou vhodné především u slaběji závislých, při správném použití se vstřebá maximálně pětina nikotinu z inhalátoru (necelé 2 mg, tedy zhruba jako z jedné cigarety) a necelá polovina ze žvýkaček a pastilek. U silněji závislých je vhodná náplast, případně kombinace náplasti s inhalátorem nebo žvýkačkou.

Bupropion – antidepresivum, blokuje zpětné vychytávání dopaminu a noradrenalinu v synapsích. Zdvojnásobuje úspěšnost, vázaný na recept, s příspěvkem od psychiatra, neurologa, sexuologa, jinak hradí pacient. Možné kombinovat s jakoukoli formou NTN.

Ve všech případech by léčba měla trvat nejméně tři měsíce, raději déle (úspěšnost je pak vyšší). Všechny léky si pacienti hradí sami. Jejich cena je však podobná ceně krabičky cigaret denně [14,16].

Schéma krátké intervence v denní praxi

Výše uvedenou léčbu můžeme aplikovat podle svých časových možností v rozsahu od několika sekund až minut do tří základních bodů: zeptat se na kouření, kuřákovi jasně doporučit přestat a nabídnout léčbu (tab. 2). Případně je možné zvýšit motivaci – mluvit vždy o konkrétním riziku, konkrétní diagnóze, např. podle schématu (tab. 3).

Intenzivní léčba – Centra pro závislé na tabáku

Intenzivní intervence a léčba znamená dlouhodobou (optimálně nejméně 12 měsíců trvající) dispenzari-

zaci, léčbu a sledování na specializovaném pracovišti – v Centru pro závislé na tabáku.

V roce 2005 začalo fungovat první Centrum pro závislé na tabáku v rámci nemocnice – bylo to při III. interní klinice 1. LF UK a VFN v Praze. Toto pracoviště je dodnes jediným v republice, které se celou pracovní dobu věnuje pouze kuřákům, i když jejich poboček dnes funguje více a zabývají se rovněž onkologickými pacienty [18].

Schéma návštěv

Úvodní návštěva (screeningová) trvá zhruba hodinu, pacient absolvuje vstupní vyšetření, je stanovena míra závislosti na cigaretách/nikotinu. Měříme CO ve vydechaném vzduchu včetně stanovení procent karboxylhemoglobinu, což ve vztahu k počtu cigaret vykouřených během posledních 12 hod slouží k posouzení míry intenzity kouření, a následuje stanovení farmakoterapie. Zvláštní pozornost věnujeme depresivním příznakům, antropometrickým datům včetně subjektivního vnímání či respiračním symptomům. Typicky máme kromě plicních onemocnění vysoký záchyt psychických poruch, především deprese, ale i dyslipidemie, hypertenze, hyperglykemie či tyreopatie.

Druhá návštěva, během níž probíhá vstupní intervence, trvá zhruba dvě hodiny. Podstatnou část času zabírá psychobehaviorální stránka – princip závislosti, uvědomění si vazeb kouření na určité situace, pomoc k přípravě vlastních náhradních řešení bez cigarety, jak změnit denní návyky, prožívání dne. Uvedeme příklady nekuřáckého prožití těchto situací, typicky spojených s cigaretou (káva, jídlo, stres, relaxace atd.), upozorníme na riziko zvyšování hmotnosti. Vzhledem k tomu, že naši pacienti jsou prakticky vždy výrazně závislí na nikotinu, doporučíme k potlačení abstinenci příznaků většinou farmakoterapii (nikotin, vareniklin nebo bupropion či jejich kombinaci). Abstinenci příznaky jsou především nutkání kouřit, špatná nálada/deprese, podrážděnost/zlost, poruchy spánku, nesoustředěnost, neschopnost odpočívat, úzkost, zvýšená chuť k jídlu. Zdůrazníme, že léky nezabraňují kouřit, ale abstinenci usnadňují právě potlačením abstinenci příznaků.

Kontrolní návštěvy bývají kolem 30 min, poslední po roce, v průměru celkem 6–7 návštěv.

Centra pro závislé na tabáku vznikají vždy při nemocnicích či lůžkových zařízeních (ná vaznost péče, standardní kvalita péče). Nyní jich existuje v republice téměř 40, garantem je Společnost pro léčbu závislosti na tabáku (SLZT) ve spolupráci s Pracovní skupinou pro prevenci a léčbu závislosti na tabáku při ČLS JEP. Aktuální seznam a kontakty jsou na webu Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku www.sltz.cz. Zde jsou také kontakty na více než 200 vyškolených ambulantních lékařů, další weby s kontakty a poradnami jsou www.odvykanikoureni.cz nebo www.stop-koureni.cz.

V Centru je vždy nejméně jeden vyškolený lékař (speciální kurz garantovaný certifikátem ČLK) a nejméně jedna vyškolená sestra (sesterská sekce SLZT ve spolupráci s Českou asociací sester). Samozřejmostí je nekuřácký personál i nekuřácké prostředí. Většina Center je při pneumologických, interních či kardiologických klinikách. Péče v Centrech je hrazena ze zdravotního pojištění, ale žádný ze tří léků 1. linie není bohužel pacientům hrazen – momentálně na léky přispívají pouze dvě pojišťovny, a sice 207 částkou 4 000 Kč a 211 částkou 1 000 Kč (jednorázově, po předložení účtenek z lékárny a potvrzení o léčbě v Centru pro závislé na tabáku). To má logiku v tom, že intenzivní intervence významně zvyšuje účinnost farmakoterapie. Ovšem stále připomínáme, že cena farmakoterapie se rovná zhruba ceně krabičky cigaret denně.

Vzorem pro tento systém léčby je Nicotine Dependence Center na Mayo Clinic, Rochester, USA, se kterým naše referenční Centrum spolupracuje.

Kromě vzdělávání lékařů se u nás od roku 2007 velmi dobře rozvíjí i vzdělávání sester – sesterská sekce SLZT pořádá celodenní semináře o roli sestry v odvykání kouření, o které je velký zájem, již bylo vyškoleno více než 500 sester. Blíže na www.sltz.cz a v dalším článku tohoto vydání Doporučených postupů.

Nekuřácká nemocnice

Centra také poskytují v rámci svých možností poradenství a služby potřebné k implementaci nekuřáckého statutu zařízení, v němž působí. Řídí se zásadami Evropské sítě nekuřáckých nemocnic. Tuto síť u nás podporuje i MZ ČR.

V současné době zákon 379/2005 Sb., kouření ve zdravotnických zařízeních sice zakazuje, ale ponechává možnost kouřit na místech k tomu vyhrazených a v uzavřených odděleních psychiatrie a detoxů. Navíc

tento zákon není vždy dodržován, což souvisí s malou připraveností a informovaností personálu i pacientů.

Cesta ke skutečně nekuřácké nemocnici je dlouhá a komplexní. Dobrou osnovou k ní je základních 40 bodů v 10 okruzích podle Evropské sítě nekuřáckých nemocnic (podrobně je dotazník na uvedeném webu):

Standard 1 – Souhlas s principy a odpovědnost za plnění programu, určení zodpovědného pracovníka z řad managementu a osoby pověřené implementací opatření v oblasti kontroly tabáku v rámci nemocnice, vyčlenění prostředků.

Standard 2 – Informovanost zaměstnanců i pacientů nemocnice o nekuřáckých opatřeních a možnostech léčby závislosti na tabáku.

Standard 3 – Vzdělávání a trénink personálu v krátké intervenci k odvykání kouření a vzdělávání klíčových pracovníků v technice motivačních rozhovorů a dalších na důkazech založených (evidence-based) postupech užívaných v léčbě závislosti na tabáku.

Standard 4 – Zjištění prevalence kouření mezi personálem i pacienty a podpora odvykání kouření.

Standard 5 – Kontrola užívání tabáku – nekuřácká nemocnice, tj. úplný zákaz kouření v areálu či minimálně jasné značení nekuřáckých prostor nemocnice.

Standard 6 – Prostředí bez tabáku, jasné označení zákazu kouření, nevystavování personálu pasivnímu kouření, zákaz prodeje tabákových výrobků v prostorách nemocnice.

Standard 7 – Zdravé pracoviště – veškerý personál by měl být informován o nekuřácké politice nemocnice, užívání tabáku personálem by mělo být monitorováno, služby v oblasti odvykání kouření by měly být personálu plně dostupné.

Standard 8 – Podpora zdraví – organizace by se měla účastnit lokálních, národních či mezinárodních aktivit v oblasti kontroly tabáku/odvykání kouření alespoň 1krát ročně.

Standard 9 – Kontrola plnění cílů – každoroční vnitřní kontrola aktivit v rámci projektu a jejich hodnocení.

Standard 10 – Podpora implementace – zavádění jednotlivých postupů do praxe, organizace každoročně znovu vyplňuje příložený sebehodnotící dotazník.

Podrobnější informace k Nekuřácké nemocnici včetně sebehodnotícího dotazníku a kontaktů jsou na www.sltz.cz.

Linka pro odvykání kouření

Je u nás dostupná na čísle +420 844 600 500, ve všední dny za poloviční hovorné z celé republiky.

Závěr

Kuřácký status včetně expozice pasivnímu kouření je třeba zjistit u každého pacienta. Nabídka pomoci pro ty se zájmem o odvykání by měla být standardní součástí onkologické léčby [19]. Vhodná je informace o zlepšení prognózy, zvýšení účinnosti terapie a snížení jejích nežádoucích účinků, zvýšení doby přežití i zlepšení psychického stavu. Při nedostatku času lze pacienta vždy odeslat do některého z Center pro závislé na tabáku (aktuální seznam k dispozici na www.slzt.cz).

PRAKTICKÁ DOPORUČENÍ

Denní praxe

Zeptat se na kouření i na expozici pasivnímu kouření u každého pacienta, zaznamenat do dokumentace.

- Nekuřák (nikdy nekouřil), není exponován – pochválit, zdůraznit význam.
- Nekuřák (nikdy nekouřil), je exponován – doporučit vyloučení této expozice.
- Bývalý kuřák – pochválit, prevence relapsu, vyloučení expozice tabákovému kouři.
- Kuřák – jasně doporučit přestat kouřit a vyloučit expozici tabákovému kouři, nabídnout pomoc – intervence v rámci časových možností, farmakoterapie, případně doporučení nejbližšího Centra pro závislé na tabáku dle www.slzt.cz nebo Linky pro odvykání kouření (+420 844 600 500), dát letáky o léčbě závislosti na tabáku (lze získat přes www.slzt.cz).

Léčba

Každému kuřákovi jasně doporučit přestat a nabídnout léčbu podle jeho časových možností.

Centra pro závislé na tabáku – vhodná pro pacienty, kteří si přejí přestat, bývají více závislí, mají za sebou neúspěšné pokusy či přestat nikdy nezkoušeli. Kontakty na www.slzt.cz.

Souvislost kouření, resp. zanechání kouření s onkologickou léčbou

Je třeba vyhnout se jakékoli expozici tabákovému kouři, včetně pasivní.

Přestat kouřit znamená delší dobu přežití, zlepšení kvality života včetně psychického stavu, ušetření peněz.

Nekuřáci mají lepší výsledky chirurgické, chemoterapeutické i radiační léčby.

Nekuřáci mají méně nežádoucích účinků léčby.

Podpořeno granty IGA MZ ČR č. NT12170-5 a PRVOUK P25/LF1/2.

Literatura

1. Warren GW, Cummings KM. Tobacco and lung cancer. Am Soc Clin Oncol Educ Book 2013; 359–364.
2. Poghosyan H, Sheldon LK, Leveille SG et al. Health-related quality of life after surgical treatment in patients with non-small cell lung cancer: a systematic review. Lung Cancer 2013; 81(1): 11–26.
3. Hymowitz N. Smoking and cancer: a review of public health and clinical implications. J Natl Med Assoc 2011; 103(8): 695–700.
4. Petros WP, Younis IR, Ford JN et al. Effects of tobacco smoking and nicotine on cancer treatment. Pharmacotherapy 2012; 32(10): 920–931.
5. WHO.int [homepage on the Internet]. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic M-POWER 2008, 2009. Available from: <http://www.who.int/tobacco/mpower/en/>.
6. Weaver KE, Danhauer SC, Tooze JA et al. Smoking cessation counseling beliefs and behaviors of outpatient oncology providers. Oncologist 2012; 17(3): 455–462.
7. Schroeder SA. An update about tobacco and cancer: what clinicians should do know. J Cancer Educ 2012; 27(1): 5–10.
8. Peppone LJ, Mustian KM, Morrow GR et al. The effect of cigarette smoking on cancer treatment-related side effects. Oncologist 2011; 16(12): 1784–1792.
9. Wender R, Fontham ET, Barrera E Jr et al. American Cancer Society lung cancer screening guidelines. CA Cancer J Clin 2013; 63(2): 107–117.
10. Warren GW, Reid ME, Cummings KM et al. Author's reply to: Smoking at diagnosis and survival in cancer patients. Int J Cancer 2013; 132(4): 992.
11. Sovinová H, Sadílek P, Csémy L. Prevalence kuřáctví v dospělé populaci ČR. In: Králíková E (ed.). Závislost na tabáku – epidemiologie, prevence a léčba. Břeclav: Adamira 2013: 63–64.
12. Králíková E. Kouření zdravotníků. In: Králíková E (ed.). Závislost na tabáku – epidemiologie, prevence a léčba. Břeclav: Adamira 2013: 63–64.
13. WHO.int [monograph on the Internet]. World Health Organization. WHO: International Classification of Diseases, 10th edition. Geneva: WHO 1992.
14. Fiore MC, Bailey WC, Cohen SJ et al. Treating Tobacco Use and Dependence: 2008 Update. Clinical Practice Guideline. US Department of Health and Human Services. Public Health Service; May 2008. Available from: www.surgeongeneral.gov/tobacco/default.htm.
15. Králíková E, Býma S, Cífková R et al. Doporučení pro léčbu závislosti na tabáku. Čas Lék Čes 2005; 144(5): 327–333.
16. McRobbie H, Bullen C, Glover M et al. New Zealand smoking cessation guidelines. N Z Med J 2008; 121(1276): 57–70.
17. Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC et al. The Fagerstrom Test for Nicotine Dependence: a revision of the Fagerstrom Tolerance Questionnaire. British Journal of Addictions 1991; 86: 1119–1127.
18. Šebestová M, Jakubičková B, Skříčková J. Léčba závislosti na tabáku. Klin Onkol 2013; 26(3): 219–220.
19. Nayan S, Gupta MK, Strychowsky JE et al. Smoking cessation interventions and cessation rates in the oncology population: and updated systematic review and meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg 2013; 149(2): 200–211.

KVALITNÍ OŠETŘOVATELSKÁ PÉČE ZAHRNUJE ODVYKÁNÍ KOUŘENÍ

Felbrová V.¹, Kulovaná S.¹, Malá K.², Sarna L.³, Kmeťová A.^{1,4}, Králíková E.^{1,4}

¹ Centrum pro závislé na tabáku III. interní kliniky – kliniky endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN v Praze

² Katetrizační sál, kardiologické oddělení Interní kliniky 1. LF UK a ÚVN – VFN Praha

³ UCLA School of Nursing, Los Angeles, USA

⁴ Ústav hygieny a epidemiologie 1. LF UK a VFN v Praze

Ptát se na kouření by podle mezinárodních doporučení i WHO měli všichni zdravotníci při každém klinickém kontaktu – nejen lékaři, ale i sestry či farmaceuti [1]. Sestra má často s pacientem bližší kontakt než lékař a její role v této léčbě u nás zatím není využívána.

Nemoc, kterou ignorujeme

Pokud kuřák přestane sám, bez pomoci, je to nejjednodušší – to se ale podaří jen zhruba čtvrtě ze sta, jinak řečeno, úspěšnost takového pokusu je malá. Naopak intenzivní léčba v Centrech pro závislé na tabáku (kontakty na www.slzt.cz) bývá až 10násobně úspěšnější. Závislost na tabáku se podobá závislosti na heroinu, nikotin je dokonce návykovější než heroin. Však má také svou diagnózu: F17.0 – poruchy duševní a poruchy chování způsobené užíváním tabáku. Fakt, že bezpečná dávka tabákového kouře neexistuje, zohledňuje další diagnóza: Z58.7 – expozice tabákovému kouři, tedy pasivní kouření. Také v lékařské i ošetrovatelské dokumentaci či v hodnocení výsledků onkologické léčby údaje o kouření často chybí, ačkoli to ve výsledcích hraje podstatnou roli [2]. Blíže článek Králíková et al tohoto vydání.

Kouření je příčinou třetiny všech nádorů – přesto se v onkologické péči věnuje kouření jen malá pozornost, často slyšíme po onkologické diagnóze „teď už nemá smysl přestat“. Opak je pravdou!

Odložení cigaret znamená pro onkologického pacienta významně delší dobu přežití, zlepši se kvalita života, v neposlední řadě bude mít víc peněz. Kouření ale také významně zvyšuje komplikace po operaci a zpomaluje hojení, snižuje účinek radioterapie i chemoterapie a zvyšuje výskyt nežádoucích účinků [3]. Tedy také onkologický pacient by měl přestat kouřit, ani by neměl být v zakouřeném prostředí (diagnóza Z58.7!) – bez-

Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Eva Králíková, CSc.

Centrum pro závislé na tabáku
III. interní klinika – klinika endokrinologie
a metabolismu 1. LF UK a VFN
Karlovo náměstí 32, 128 00 Praha 2
Eva.Kralikova@lf1.cuni.cz

pečná dávka kouře neexistuje. To platí i pro jiná než onkologická onemocnění. Pro pacienty v terminálním stadiu může být kouření také problémem bezpečnostním.

Krátká intervence

Zdravotníci včetně zdravotních sester mají významný vliv na pacienty – kuřák ve zdravotnickém zařízení spíše vnímá doporučení těch, do jejichž péče se svěřil. Má nějaký zdravotní problém, proto přišel. To jsou ideální podmínky pro intervenci: nejen lékař, ale i sestra by se měla ptát na kouření a kuřákovi jasně doporučit přestat, např.: „Pro vaše zdraví je nutné přestat kouřit.“ To může trvat 20 sekund a nemůžeme se vymlouvat, že 20 sekund tomu nemůžeme věnovat.

Pokud se pacienta na kouření nezeptáme, odchází z ordinace s pocitem, že kouření asi s jeho zdravotním stavem nesouvisí – vždyť se mne ani neptali. A pokud kuřákovi nedoporučíme přestat, odchází s pocitem, že asi přestat nemá – vždyť mi to nikdo neřekl.

Zájem o kouření bychom měli projevit vždy. Často předpokládáme, že ti, kdo pacienta ošetřovali před námi, to udělali. Tak se stane, že pacienta s karcinomem plic se na kouření neptal ani jeho praktický lékař, ani pneumolog, který mu karcinom diagnostikoval, ani onkolog, který indikuje terapii. Odradit od dotazu

a intervence by nás nemělo ani to, že se jiní již zeptali – právě opakování při každé návštěvě zvyšuje význam krátké intervence.

Kouření způsobuje nemoci všech částí těla, v rámci všech medicínských oborů – souvislost nikdy není těžké najít, zejména v onkologii.

Intervence sestry

Pokud je k dispozici více času než 20 sekund, můžeme nabídnout pomoc s odvykáním – zdůraznit potřebu změny denních rituálů a stereotypu prožívání dne. Zeptat se na nejčastější kuřácké situace a pomoci hledat nekuřácká řešení, která si kuřák musí najít sám a předem, aby jej situace nezaskočila. Závislým na nikotinu může sestra doporučit některou formu náhradní léčby nikotinem – náplast, žvýkačku, inhalátor nebo pastilku. Všechny jsou volně prodejné v lékárně. A navíc, tato léčba je zároveň prevencí nádorových onemocnění.

Účinnost intervencí sester, která roste s intenzitou, byla opakovaně prokázána i u onkologických pacientů, a to i v akutní fázi jejich onkologické léčby [4]. Samozřejmě to platí i pro jiná než onkologická onemocnění.

Těm, kdo by potřebovali intenzivnější léčbu, může sestra doporučit nejbližší Centrum pro závislé na tabáku podle kontaktů na www.sltz.cz. To je stránka Společnosti pro léčbu závislosti na tabáku (SLZT), která má i sesterskou sekci.

Společnost pro léčbu závislosti na tabáku

Sesterská sekce je významnou částí SLZT. Na jejím webu je ke stažení doporučený standard ošetrovatelské péče o kuřáky [5]. V roce 2007 začaly sestry této sekce s celodenními kurzy o roli sester v odvykání kouření a o tom, jak intervenovat u kuřáků. Těmito kurzy prošlo již více než 500 českých sester.

Sestry mohou dále využít projekt Nekuřácké nemocnice (info na webu SLZT), v jehož rámci byly vyškoleny sestry šesti klinik VFN v Praze. Je ovšem třeba najít podporu projektu ve svých nemocnicích – iniciátorem, případně administrátorem může být sestra.

Sestry mají za sebou každoročně i několik akcí pro veřejnost, které většinou zahrnují měření oxidu uhelnatého ve výdechu a rozdávání letáků a informací o odvykání kouření.

Mezinárodní společnost sester v onkologické péči

Sesterská sekce SLZT již dva roky spolupracuje s Mezinárodní společností sester v onkologické péči, International Society for Nurses in Cancer Care (ISNCC), www.isncc.org.

Tato mezinárodní společnost (ISNCC) rozšiřuje povědomí o tom, že intervence u kuřáků by měla být samozřejmým standardem ošetrovatelské péče v onkologii. Jednou z překážek, proč běžně není, je právě nedostatečná edukace sester v tom, jak pacientům pomoci přestat kouřit [6,7].

V rámci projektu podpořeného Bristol-Myers Squibb „Bridging Cancer Care“ vedla skupina českých sester dva celodenní workshopy o roli sester v kontrole tabáku, jeden z nich při 17. mezinárodní konferenci o ošetrovatelství v onkologii (17th International Conference on Cancer Nursing), která se konala v roce 2012 v pražském Hiltonu. Účastnice workshopu měly možnost požádat o minigranty na školení dalších svých kolegyně na svých pracovištích po celé republice. Prezentace je možné zhlédnout na webu, odkaz je v sesterské sekci SLZT nebo zde: <http://www.youtube.com/playlist?list=PLjZglXyC9iCiccEeyA8NVedliXuhX11Q5>.

Projekt bude pokračovat i v letech 2014–2015, kdy by mělo být vyškoleny 200 sester v ČR a 300 sester v Polsku. Informace jsou rovněž na webu SLZT v sesterské sekci a zájem z řad sester, zejména onkologických, je velmi vítán.

Kouření sester

Samozřejmým standardem zdravotníků, tedy lékařů i sester, by mělo být nekuřáctví [7]. Bohužel, prevalence kouření mezi našimi sestrami je zhruba 2násobná ve srovnání s prevalencí mezi ženami v běžné české populaci. Kouří 40 % sester, mezi ženami v populaci něco málo přes 20 % [8]. To je velká výzva. Nejenže se jedná o zdravotní riziko pro sestry, ale sestry-kuřáčky mají menší tendenci intervenovat u kouřících pacientů.

Pomocí může být zmíněný projekt Nekuřácké nemocnice – ve VFN v Praze je díky němu stále více pacientů Centra pro závislé na tabáku z řad sester. Informace k Nekuřácké nemocnici jsou na www.sltz.cz.

Potenciál zdravotních sester v odvykání kouření

Už jen dotaz na kouření a doporučení přestat mají velký význam. I když úspěšnost bude menší než při

intenzivní léčbě, má krátká intervence daleko větší význam v celkovém dopadu – tím, že by se týkala velkého počtu pacientů. Kdyby každá z 90 000 českých sester oslovila každý rok vždy jen 10 kuřáků a jen jeden z nich by přestal kouřit (to je zhruba reálná úspěšnost krátké intervence), znamenalo by to každoročně 90 000 bývalých kuřáků! Doufejme, že tento potenciál budou naše sestry využívat stále více.

Částečně podpořeno UCLA School of Nursing, Los Angeles, USA.

Literatura

1. WHO.int [monograph on the Internet]. World Health Organization. WHO Report on the Global Tobacco Epidemic M-POWER 2008, 2009. Available from: <http://www.who.int/tobacco/mpower/en/>.
2. Gritz ER, Dresler C, Sarna L. Smoking, the missing drug interaction in clinical trials: ignoring the obvious. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(10): 2287–2293.
3. Sarna L, Evangelista L, Tashkin D et al. Impact of respiratory symptoms and pulmonary function on quality of life of long-term survivors of non-small cell lung cancer. *Chest* 2004; 125(2): 439–445.
4. Cooley ME, Lundin R, Murray L. Smoking cessation interventions in cancer care: opportunities for oncology nurses and nurse scientists. *Annu Rev Nurs Res* 2009; 27: 243–272.
5. Malá K, Felbrová V, Kulovaná S et al (eds). Pracovní postup: Léčba závislosti na tabáku. Česká asociace sester a Společnost pro léčbu závislosti na tabáku, 2009. Dostupné z: <http://www.slzt.cz/odborna-doporuceni>.
6. Sarna LP, Brown JK, Lillington L et al. Tobacco interventions by oncology nurses in clinical practice: report from a national survey. *Cancer* 2000; 89(4): 881–889.
7. Sarna L, Wewers ME, Brown JK et al. Barriers to tobacco cessation in clinical practice: report from a national survey of oncology nurses. *Nurs Outlook* 2001; 49(4): 166–172.
8. Králíková E. Kouření zdravotníků. In: Králíková E et al (eds). *Závislost na tabáku – epidemiologie, prevence a léčba*. Břeclav: Adamira 2013: 63–64.

ALKOHOL JAKO RIZIKOVÝ FAKTOR V ETIOLOGII NÁDORŮ

Čupka J.^{1,2}, Jirků M.^{2,3}

¹ Sekce preventivní onkologie ČOS ČLS JEP

² Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

³ Praktická lékařka, Benátky nad Jizerou

Podle WHO i Mezinárodní agentury pro výzkum rakoviny (IARC) je zvýšená spotřeba ethylalkoholu prokázaným významným rizikovým faktorem pro incidenci nádorů. Definovaná konsenzuální a relativně bezpečná maximální dávka alkoholu 24 g/den u mužů a 12 g/den u žen se v Evropě a České republice často překračuje [1]. **Ethylalkohol patří mezi nejvýznamnější karcinogenní faktory** a významně zvyšuje riziko řady nádorů již při relativně nízké konzumaci [2]. Nejvýrazněji byl potvrzen vliv alkoholu na vznik nádorů v ústní dutině a faryngu [2–4], laryngu [2,3,5], jícnu [2,6] a v játrech [2,6,7], přičemž v těchto lokalizacích je riziko výrazně potencováno kombinací s kouřením. Dále je zvýšení rizika kauzálně sledováno u kolorektálního karcinomu [2,8–14] a nádorů prsu [2,6,15–20], možné zvýšení rizika je u nádorů plic [2,21].

Již v roce 1981 provedli Doll a Pett kvalifikovaný odhad podílu jednotlivých faktorů, ve kterém je nevhodné výživě jedince přisuzováno přispění k 35 % všech nádorů, stanovené ovšem v širokém možném rozmezí 10–70 %. Rovněž došli k závěru, že alkohol způsobuje cca 3 % všech nádorů a environmentální karcinogeny jiné než tabák jsou relativně méně důležité. V průběhu dalších analýz a výzkumů docházelo následně k určité revizi kvantifikace podílu těchto vlivů na vznik nádorů [2].

V roce 2011 byly publikovány výsledky v rámci multicentrické prospektivní kohortní studie EPIC (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) zahrnující vzorek 109 118 mužů a 254 870 žen ve věku 37–70 let z osmi zemí (Francie, Itálie, Španělsko, Velká Británie, Nizozemsko, Řecko, Německo, Dánsko) vycházející z údajů z roku 2008. Oproti ostatním studiím byl započítán efekt nejen současné, ale i bývalé konzumace alkoholu. Ve zmíněných zemích EU bylo za předpokladu kauzality mezi příjmem alkoholu

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Jozef Čupka

Praktický lékař pro dospělé

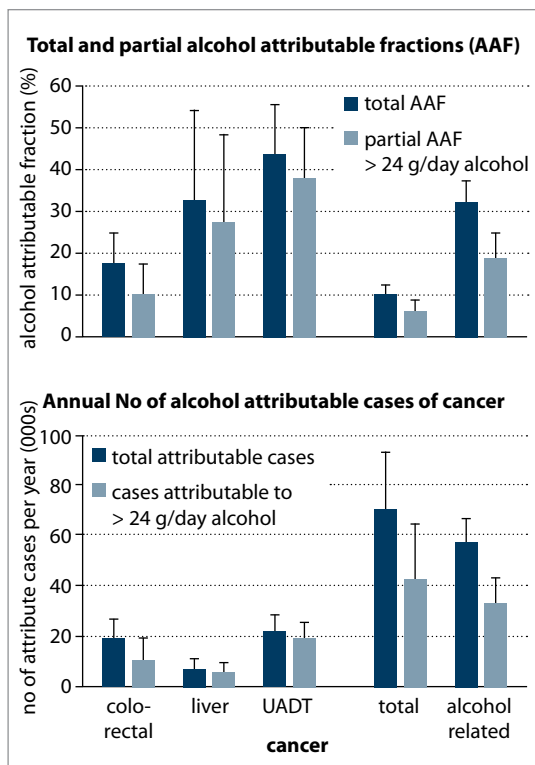
Mediciman s.r.o.

Suchbolské nám. 445/7

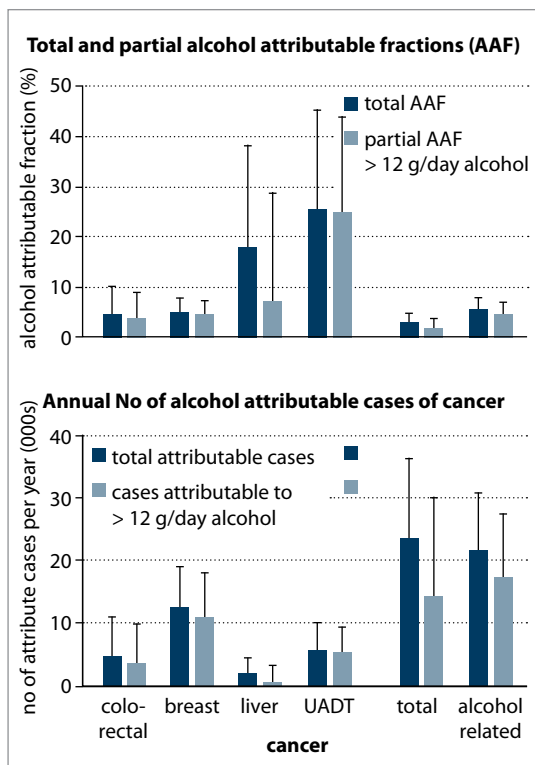
165 00 Praha

svl.cz@seznam.cz

a vznikem nádorů zaznamenáno jako důsledek konzumace alkoholu u mužů průměrně 10 % z celkového výskytu rakoviny. Jednalo se o nádory horního trávicího a dýchacího traktu (upper aerodigestive tract – UADT) kolem 44 %, nádory jater 33 %, kolorektální karcinom 17 %. U žen byl jako důsledek konzumace alkoholu z celkového výskytu rakoviny průměrně 3 %. Z toho cca 25 % pro nádory UADT, 18 % pro játra, 4 % u kolorektálního karcinomu a 5 % pro rakovinu prsu. Podstatná část případů nádorů byla spojena s konzumací alkoholu vyšší, než je doporučená horní hranice: patřilo mezi ně 33 037 případů z 178 578 souvisejících s alkoholem u rakoviny mužů a 17 470 případů z celkových 397 043 případů souvisejících s alkoholem u žen. V západní Evropě byl tedy zaznamenán významný podíl případů rakoviny, který může souviset s konzumací alkoholu, zejména spotřeby vyšší než doporučená horní dávka (graf 1, 2) [1,22]. Obecně se riziko zvyšuje s množstvím konzumovaného alkoholu a bylo zjištěno, že prakticky neexistuje bezpečná hranice [2,23]. Zvláště u nádorů prsu se riziko významně zvyšuje již při velmi nízké konzumaci alkoholu, takže již příjem 20 g etanolu denně zvyšuje riziko nádoru prsu o 25–30 % [2,24–29]. Riziko tedy zvyšuje jakýkoliv alkohol v libovolném nápoji bez ohledu na druh a koncentraci [2,30]. Alkoholické nápoje jsou klasifi-



Graf 1. Množství a podíl nádorů spojených s vlivem alkoholu u mužů [1,22].



Graf 2. Množství a podíl nádorů spojených s vlivem alkoholu u žen [1,22].

kovány jako karcinogeny I. třídy – tj. karcinogenní pro člověka [2,6].

Ve studii publikované v roce 2013 v USA byl proveden aktuální odhad úmrtí na rakovinu a ztracených let potenciálního života. Konzumace alkoholu v USA způsobí 18200–21300 úmrtí na rakovinu (tj. 3,2–3,7 % všech úmrtí na rakovinu v USA). Ženy zemrou ve spojitosti s alkoholem nejčastěji na nádory prsu cca v 60 %, muži nejčastěji na nádory horních dýchacích cest a jícnu více než v cca 60 %.

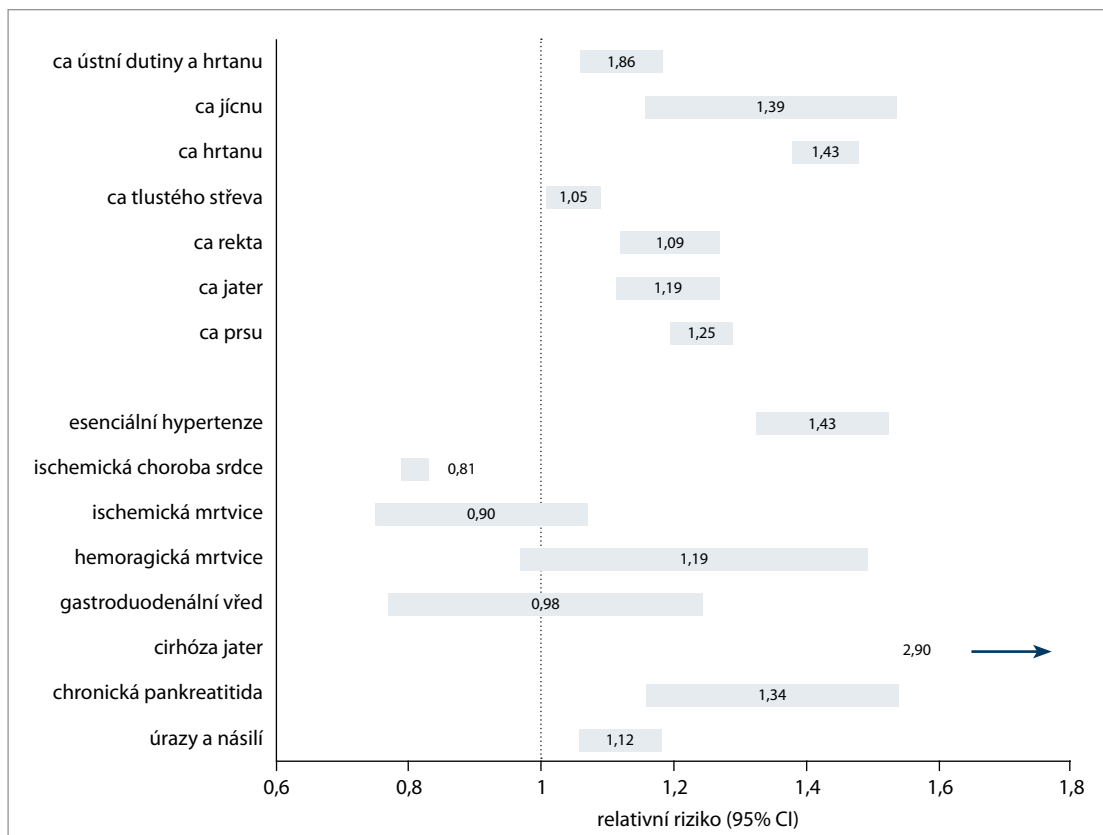
Rakovině způsobené alkoholem bylo možné přiřadit 17–19,1 roku ztracených nemocí na každé úmrtí. Spotřeba 20 g alkoholu denně představovala 26–35 % úmrtí na rakovinu přispatelných alkoholu (tab. 1) [23].

Podobně v kanadské studii mezi osobami do 65 let věku bylo zjištěno zvýšení úmrtnosti vzhledem ke konzumaci alkoholu. V roce 2005 bylo v Kanadě 3 970 úmrtí a 134 555 let života ztraceno vlivem alkoholu, což představuje 7,7 % všech úmrtí a 8 % všech

ztracených let života v souvislosti s úmrtími na nádory zaviněnými vlivem alkoholu [32].

V řecké studii z roku 2012 zkoumající vliv různých rizikových faktorů na vznik nádorů hrtnu byl prokázán vliv nejen kouření, ale i alkoholu – relativní riziko 3,94 % ($p = 0,006$). Riziko stoupalo u silných spotřebitelů, ale nebyl pozorován rozdíl v délce trvání užívání alkoholu. V této studii byla potvrzena též důležitá role dalších faktorů, např. kávy a výfukových plynů z naftových motorů – na vznik tumorů laryngu [33].

Mechanismus účinku je na více úrovních a zahrnuje jednak přímý efekt na jednotlivé cílové tkáně či orgány, jednak nepřímý efekt systémový. Přímý efekt uplatňující se zřejmě zejména u nádorů epitelového původu v zažívacím traktu zahrnuje změnu propustnosti a metabolismu jiných karcinogenů, dále i na obecnější úrovni tvorbu DNA-adduktů, volných radikálů, inhibici reparačních enzymů či genů a jiné mechanismy. Nepřímý systémový efekt zahrnuje změny



Tab. 1. Vliv alkoholu na riziko nádorů a jiných nemocí [31].

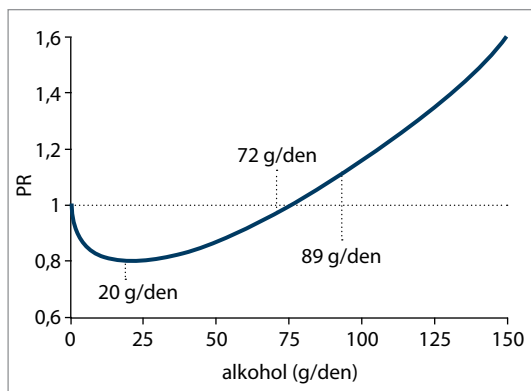
jaterních funkcí, hladin estrogenů a případně některé nutriční deficience [2,30].

Z etanolu se tvoří pomocí enzymu alkoholdehydrogenázy acetaldehyd a reaktivní forma kyslíku, které genotoxicky působí na buňky. Enzym aldehyddehydrogenáza pak převádí acetaldehyd na méně toxické sloučeniny acetátu. Polymorfismus těchto enzymů způsobuje jejich rozdílnou aktivitu. U lidí proto polymorfismus genů kódujících alkoholdehydrogenázy (ADH) a aldehyddehydrogenázy (ALDH) v kombinaci s různou mírou konzumace alkoholu hrají roli v rozvoji nádorů horních cest dýchacích a horní části trávicího traktu [34]. Alkohol zvyšuje karcinogenní účinky cigaretového kouře v dutině ústní, hltanu, hrtanu a jícnu [35,36]. Zánětlivé reakce, jako je hepatitida a cirhóza, vedou ke zvýšení incidence nádorů jater, interference s metabolismem folátů přispívá k rozvoji kolorektálního karcinomu a změna plazmatické hladiny pohlavních hormonů k nádorům prsu [34]. Studie z roku 2012 v USA se

zabývala poškozením jater alkoholem vlivem epigenetických změn spojených s regulací transkripce klíčových regulačních genů buněk – mikro RNA (miRNA-34a). Hodnotila se role metylace mikro RNA, kde po příjmu alkoholu dochází k up-regulaci mikro RNA, zvýšená exprese mikro RNA snižuje ethanolem indukovanou apoptózu hepatocytů a cholangiocytů. Aktivace mikro RNA ethanolem je spojena s hypometylací mikro RNA promotoru. Ovlivněny jsou tím i buněčné transportní systémy (kaspázy, sirtuin) a metaloproteázy, které se účastní na jaterní přestavbě při jaterní fibróze [37].

Kardiologický paradox

Údaje o vlivu alkoholu na vznik nádorů jsou částečně v protikladu s údaji o preventivním účinku mírných dávek u kardiovaskulárních nemocí, kdy např. v doporučení WHO z roku 1997 [2,38] je popisována „redukce koronárního rizika při jedné dávce alkoholu obden“. Proto je zatím kompromisem akceptování



Graf 3. Křivka popisující souvislost mezi rizikem ICHS a konzumací alkoholu [31].

konzumace při stanovení horních limitů, také vzhledem k těžké udržitelnosti výzvy k úplné abstinenci v populaci. Přesto lze postupně pozorovat zpřísnění limitů oproti dřívějším doporučením vzhledem k nádorovému riziku, kde např. Evropský kodex proti rakovině v roce 1995 doporučoval pouze „umírněnou konzumaci“ nepřekračující tři dávky denně pro muže a dvě dávky denně pro ženy (graf 3) [2,39].

Konzumace alkoholu se z onkologického hlediska nedoporučuje vůbec. Pokud se přesto někdo ke konzumaci rozhodne, má být omezena – pro muže na méně než dvě dávky/den a pro ženy na méně než jednu dávku/den [2,30]. Jako jedna dávka se definuje 250 ml piva, sklenka 100 ml vína nebo 25 ml lihoviny (tab. 2). Zejména ženy s vyšším rizikem rakoviny prsu by se měly rozhodnout k úplné abstinenci [2,30]. **Snižování spotřeby alkoholu v populaci je důležitá strategie pro primární prevenci nádorů** (USA 2013, Kanada 2005) [23,32].

Morbidity/mortalita vs ekonomické náklady

Rehm et al (2009) prezentovali studii, kde se alkoholu přiřítá celosvětově 3,8 % všech úmrtí a 4,6 % let ztracených v důsledku nemoci. V zemích s vysokými příjmy tvořily škody způsobené alkoholem více než 1 % HDP [40]. Fillmore et al (2006) přiřítají alkoholu u mužů v EU ztrátu každého 6. roku života kvůli nemoci nebo smrti. Na této ztrátě se nejvíce podílely tři skupiny příčin – jednak neúmyslně způsobená zranění, jednak KV nemoci a nádory [41]. Dánská studie (Thygesen et al, 2005) prokázala signifikantně zvý-

Tab. 2. Orientační obsah alkoholu v různých nápojích [31].

Nápoj	Objemová % alkoholu (nejčastější hodnoty)	Hmotnostní obsah ethylalkoholu ve 100 ml	Obsah v servíro- vaném množství
pivo			
10°	4,1 %	3,2 g	V = 0,5 l: 16,2 g
11°	4,5 %	3,6 g	17,8 g
12°	5 %	3,9 g	19,7 g
14°	6,1 %	4,8 g	24,1 g
víno			
	9,5–12,5 %	7,5–9,9 g	V = 0,2 l: 15,0–19,7g
destiláty			
38 %		30,0 g	V = 0,05 l: 15,0 g
40 %	40 %	31,6 g	15,8 g

šený výskyt nádorů u pracovníků pivovarů, kteří dostávali domů šest piv denně oproti srovnatelné populaci. Autoři výše uvedené vysvětlují nejen účinkem alkoholu, ale i obsahem kancerogenního nitrosaminu. Rakovina se vyskytovala častěji v dutině ústní, v trávicím systému, v respiračním systému, v močovém systému, v tlustém střevě a v konečníku [42]. Skutečnost, že ČR patří mezi země s nejvyšším výskytem nádorů kolorekta a zároveň s nejvyšší spotřebou piva na jednoho obyvatele na světě byla dána do spojitosti i v práci Nešpora et al (2004) [43].

Interakce alkoholu

Mnoho interakcí mezi alkoholem a léky probíhá nerozpoznáno, často si pacient obtíže s alkoholem nespojí, či není motivován o interakci informovat lékaře (tab. 3) [44].

Autoři Nešpor a Matanelli dělí tyto interakce na známé interakce alkoholu s léčivým přípravkem a na neznámé, které zejména u nových léků ještě nebyly popsány, a proto vycházíme pouze z kazuistik. Navíc u pacientů, kteří užívají různé kombinace více léků, mohou být interakce těžko předvídatelné a v případě užívání alkoholu lze pak spíše očekávat nežádoucí účinky [44]. Bez ohledu na interakce s léky existují stavy, kdy by pacient měl zcela abstinovat od alkoholu, zejména lidé závislí na alkoholu, nemocní s chorobami zhoršovanými alkoholem (epilepsie, onemocnění jater či pankreatu, aj.), řidiči automobilů a lidé

Tab. 3. Interakce vybraných léků – projevy (upraveno dle [45]).

antibiotika, antituberkulotika, chemoterapeutika, např. furazolidon, griseofulvin a metronidazol	zčervenání, nevolnost, zvracení, bolesti hlavy, bušení srdce, prudké změny krevního tlaku (podobně jako reakce s disulfiramem), může se objevit tachykardie, poškození jater, srdeční či mozková příhoda
některá antidiabetika	prudký pokles glykemie, zčervenání, nevolnost, zvracení, bolest hlavy, bušení srdce, prudké změny krevního tlaku, dekompenzace diabetu a pády
nitroglycerin	tachykardie, prudké výkyvy krevního tlaku, závratě, mdloby a srdeční nebo mozkové příhody
některá antihypertenziva	závratě, mdloby, arytmie
diazepam	prohloubení útlumu, ale i riziko potencování agrese
ranitidin a cimetidin	tachykardie, prudké změny krevního tlaku
cytostatika (cyklofosamid, busulfan, vinblastin, cytarabin, vincristin, cisplatina, metotrexát atd.)	nebezpečné gastrointestinální a imunosupresivní komplikace (útlum hematopoezy v řadách erytrocytů, leukocytů i trombocytů s potenciálně fatálním koncem)
hypolipidemika	jaterním poškození (steatóza až jaterní selhání)

Tab. 4. Zesílení nežádoucích účinků při interakci s alkoholem – zvýšení rizika (upraveno dle [15]).

haloperidol	srdeční zástavy
haloperidol a jiná antipsychotika	maligní neuroleptický syndrom
některá antidepresiva, opiáty, benzodiazepiny (lorazepam – zástavy dechu a srdce), clomethiazol, hydralazin, guanetidin, barbituráty; kombinace alkoholu s antialergiky a alkoholu s myorelaxancii	zesílení tlumivého efektu alkoholu a jiných látek na centrální nervový systém (těžké otravy)
většina legálních i nelegálních psychoaktivních látek (vč. marihuany)	dopravní nehody, úrazy, otravy, život ohrožující komplikace
interferon	oslabení účinku interferonu, zhoršení průběhu chronické virové hepatitidy C
nesteroidní antirevmatika	ulcerace, krvácení do GIT, těžká poškození jater
tabák	zvyšuje riziko některých typů rakoviny ještě více než by odpovídalo součtu rizik pro tyto látky, zvyšuje riziko vývoje peptického vředu gastroduodena a je spouštěčem bažení po jiných psychoaktivních látkách

v rizikových činnostech, se zhoršeným sebeovládáním, sklony k násilí, těhotné ženy i ženy plánující těhotenství (plod je nejcitlivější v 1. trimestru), děti a dospívající, děti rodičů závislých na alkoholu (ty by měly abstinovat i v dospělosti), závislí na jiných drogách, patologičtí hráči (ethyl zhoršuje sebeovládání, rychle se rozvíjí závislost). Do zvláště farmakologicky složitěho terénu (častá polypragmázie) vstupuje alkohol u seniorů, kteří mají také sníženou schopnost odbourávat toxiny, navíc i vyšší riziko pádů. U dospívajících

je důvodem nevhodnosti užívání alkoholu zvýšení rizika sebevražedných tendencí ve spojitosti s nasazením antidepresiv, méně zkušeností i tendence riskovat zesílená alkoholem či v kombinaci s další látkou. Vzhledem k metabolismu alkoholu lze očekávat silnější interakce s dalšími léky u žen. Často bývá nedostatečně výrazně uveden obsah alkoholu v řadě léků a doplňků výživy, které jsou pak rizikem u pacientů se zaléčenou závislostí, kdy mohou vést k recidivě. Odbourávání alkoholu je relativně pomalé, proto je

potřeba v případě možné interakce s léky s dlouhým poločasem eliminace (jako jsou benzodiazepiny) počítat i s dobou nutnou k odbourání alkoholu či delší dobou eliminace po skončení užívání léku – interakce nehrozí jen přímo během doby užívání [44].

U warfarinu, fenytoinu a některých antidiabetik pozorujeme při akutní intoxikaci alkoholem zpomalení metabolismu léku a alkoholu (vlivem kompetitivní inhibice) s vyšším rizikem předávkování a nežádoucích účinků. Při opakovaném zneužívání alkoholu u těchto léků a také u některých přípravků pro celkovou anestezii naopak pozorujeme nižší efekt léčiva.

Závažné jsou dále interakce působení alkoholu s léky a s kouřením cigaret [45]. Přibližně 80 % pacientů závislých na alkoholu kouří cigarety. Závislost na nikotinu se objevuje častěji u pacientů s anamnézou alkoholové závislosti. Muži, kteří kouří a pijí alkohol, mají téměř 38krát vyšší riziko nádoru hlavy a krku (zejména nádorů hrtanu) než ti, kteří tak nečiní. Častěji se u nich objevuje mutace v genu *p53*, jehož role v kancerogenezi se předpokládá. Při určitém genotypu (např. *GSTM1* null genotyp) se objevuje vysoký titr protilátek proti oxidovaným bázím DNA (objevuje se zvýšený oxidativní stres). Buněčné mechanismy kombinace kouření a konzumace alkoholu se potencují vlivem oxidačně-redukčních dějů a metabolických dějů zahrnujících např. systém cytochromu P450. Cytochromy P450 (CYP), jako enzymy oxidázy, jsou převážně v játrech a již dlouho jsou považovány za hlavní enzymy zodpovědné za eliminaci a metabolismus řady endogenních látek i xenobiotik včetně léčiv. CYP enzymy jsou ovlivňovány současně jak alkoholem, tak kouřením. CYP2B6 se zvyšuje v různých oblastech mozku kuřáků a alkoholiků. Byla popsána závislost mezi kouřením a ztrátou exprese proteinu metylguanin-DNA-metyltransferázy (MGMT), což se jeví být časnou známkou v kancerogenezi dutiny ústní. Zásadní pro regulaci účinků alkoholu a nikotinu na CNS se ukazuje neurotransmise dopaminu (zvl. v ncl. accumbens v mezokortikolimbickém systému). Alkohol a nikotin působí přes odlišné receptory. Přesto je jasné, že alkohol může mít vliv na aktivaci receptorů pro nikotin a nikotin může zprostředkovávat dopamin aktivující vlastnosti alkoholu. Dalším důležitým neurotransmiterem v interakcích mezi alkoholem a nikotinem v CNS je serotonin [45].

Závěr

Alkohol zůstává hlavním faktorem vedoucím k úmrtnosti na nádory a navyšuje ztracené roky potenciálního života. Vyšší konzumace alkoholu zvyšuje riziko nádorů, přitom však neexistuje žádná zcela bezpečná hranice a i malé dávky zvyšují riziko nádorového onemocnění. ČR patří mezi země s nejvyšší spotřebou alkoholu ve světě. Podle studie (Csémy a Nešpor, 2010) prováděné v neklinické populaci bylo zjištěno mezi muži rizikové a škodlivé pití alkoholu ve 29,2 % (v dotazníku AUDIT skóre 8–19) a mezi ženami v 9,3 % [46]. Vážný problém s pitím vyžadující odbornou pomoc je u dalších 3,8 % mužů (AUDIT skóre více než 20) a 0,3 % žen [47]. V ČR se konzumuje ve formě piva cca 50 % celkové spotřeby alkoholu. Zneužívání alkoholu představuje jedno z nejvýznamnějších zdravotních rizik, jemuž lze předejít [40]. Snižování spotřeby alkoholu je důležitou součástí prevence v oblasti poklesu nádorů v ČR i ve světě. V prevenci škod způsobených vlivem alkoholu je důležité vyšší zdanění alkoholu, jeho vyšší cena a omezování dostupnosti, dále identifikace rizik u jedince, prevence řízení pod vlivem alkoholu a zákaz reklamy na alkohol [48–50].

Literatura

1. Schütze M, Boeing H, Pischon T et al. Alcohol attributable burden of incidence of cancer in eight European countries based on results from prospective cohort study. *BMJ* 2011; 342: d1584.
2. Fiala J, Derflerová Brázdová Z. Výživa v prevenci nádorových onemocnění. *Klin Onkol* 2000; 13 (Speciál 2000): 8–16.
3. Adami HO, McLaughlin JK, Hsing AW et al. Alcoholism and cancer risk: a population-based cohort study. *Cancer Causes Control* 1992; 3(5): 419–425.
4. Chyou PH, Nomura AM, Stemmermann GN. Diet, alcohol, smoking and cancer of the upper aerodigestive tract: a prospective study among Hawaii Japanese men. *Int J Cancer* 1995; 60(5): 616–621.
5. Schmidt W, Popham RE. The role of drinking and smoking in mortality from cancer and other causes in male alcoholics. *Cancer* 1981; 47(5): 1031–1041.
6. IARC. Alcohol drinking. IARC monograph on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC 1988.
7. Austin H et al. The role of tobacco use and alcohol consumption in the etiology of hepatocellular carcinoma. In: Tabor E (ed.). *Etiology, pathology, and treatment of hepatocellular carcinoma in North America*. Houston: Golf Publishing 1991: 962–966.
8. Giovannucci E, Rimm EB, Ascherio A et al. Alcohol, low-methionine low-folate diets and risk of colon cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(4): 265–273.
9. Hirayama T. Association between alcohol consumption and cancer of the sigmoid colon: observations from a Japanese cohort study. *Lancet* 1989; 2(8665): 725–727.
10. Hu JF, Liu YY, Yu YK et al. Diet and cancer of the colon and rectum: a case-control study in China. *Int J Epidemiol* 1991; 20(2): 362–367.

11. Klatsky AL, Armstrong MA, Friedman GD et al. The relations of alcoholic beverage use to colon and rectal cancer. *Am J Epidemiol* 1988; 128(5): 1007–1525.
12. Meyer F, White E. Alcohol and nutrients in relation to colon cancer in middle-aged adults. *Am J Epidemiol* 1993; 138(4): 225–236.
13. Peters RK, Pike MC, Garabrant D et al. Diet and colon cancer in Los Angeles County, California. *Cancer Causes and Control* 1992; 3(5): 457–473.
14. Stemmermann GN, Nomura AM, Chyou PH et al. Prospective study of alcohol in take and large bowel cancer. *Digest Dis Sci* 1990; 35(11): 1414–1420.
15. Garfinkel L, Boffetta P, Stellman SD. Alcohol and breast cancer: a cohort study. *Prev Med* 1988; 17(6): 686–693.
16. Holmberg L, Ohlander EM, Byers T et al. Diet and breast cancer risk: results from a population-based, case-control study in Sweden. *Arch Intern Med* 1994; 154(16): 1805–1811.
17. Levi F, La Vecchia C, Gulie C et al. Dietary factors and breast cancer risk in Vaduz, Switzerland. *Nutr Cancer* 1993; 19(3): 327–335.
18. Longnecker MP. Alcoholic beverage consumption in relation to risk of breast cancer: meta-analysis and review. *Cancer Causes Control* 1994; 5(1): 73–82.
19. Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R et al. Risk of breast cancer in relation to life time alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(12): 923–929.
20. Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L et al. Alcoholic beverage consumption and risk of breast cancer in Spain. *Cancer Cause Control* 1993; 4(4): 345–353.
21. Potter JD, Sellers TA, Folsom AR et al. Alcohol, beer, and lung cancer in postmenopausal women: the Iowa Women's Health Study. *Ann Epidemiol* 1992; 2(5): 587–595.
22. Schütze M, Boeing M, Pischon T et al. Total and partial alcohol attributable fractions with 95% confidence intervals and corresponding number of cases of cancer with 95% confidence intervals in women in selected EPIC countries (France, Italy, Spain, UK, Netherlands, Greece, Germany, Denmark) in 2008. *BMJ* 2011; 342: d1584.
23. Nelson DE, Jarman DW, Rehm J et al. Alcohol-attributable cancer deaths and years of potential life lost in the United States. *Am J Public Health* 2013; 103(4): 641–648.
24. Gapstur SM, Potter JD, Sellers TA et al. Increased risk of breast cancer with alcohol consumption in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1992; 136(10): 1221–1231.
25. Levi F, Franceschi S, Negri E et al. Dietary factors, the risk of endometrial cancer. *Cancer* 1993; 71(11): 3575–3581.
26. Longnecker MP, Newcomb PA, Mittendorf R et al. Risk of breast cancer in relation to lifetime alcohol consumption. *J Natl Cancer Inst* 1995; 87(12): 923–929.
27. Martin-Moreno JM, Boyle P, Gorgojo L et al. Alcoholic beverage consumption and risk of breast cancer in Spain. *Cancer Cause Control* 1993; 4(4): 345–353.
28. Sneyd MJ, Paul C, Spears GF et al. Alcohol consumption and risk of breast cancer. *Int J Cancer* 1991; 48(6): 812–815.
29. van den Brandt PA, Goldbohm RA, van't Veer P. Alcohol and breast cancer results from The Netherlands Cohort Study. *Am J Epidemiol* 1995; 141(10): 907–915.
30. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research: Food nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Washington D.C.: WCR/AKR 1997.
31. Alkohol a jeho vliv na zdraví – pít či nepít? Ústav preventivního lékařství, Lékařská fakulta Masarykovy univerzity. Dostupné z: <http://www.cba.muni.cz/prevencenemoci/modules.php?name=Content&pa=showpage&pid=8&page=1>.
32. Shield KD, Taylor B, Kehoe T et al. Mortality and potential years of life lost attributable to alcohol consumption in Canada in 2005. *BMC Public Health* 2012; 12: 91.
33. Vassileiou A, Vlastarakos PV, Kandiloros D et al. Laryngeal cancer: smoking is not the only risk factor. *B-ENT* 2012; 8(4): 273–278.
34. Čupka J. Alkohol jako rizikový faktor vzniku nádorů. In: Sborník abstrakt. XXXVII. Brněnské onkologické dny a XXVII. Konference pro nelekářské zdravotnické pracovníky. Brno, 18.–19. května 2013. Brno: Masarykův onkologický ústav 2013. s. 34.
35. Barón AE, Franceschi S, Barra S et al. A comparison of the joint effects of alcohol and smoking on the risk of cancer across sites in the upper aerodigestive tract. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2(6): 519–523.
36. Kozák JT. Onkologické riziko: kouření. *Klin Onkol* 2000; 13 (Speciál 2000): 5–7.
37. Meng F, Glaser SS, Francis H et al. Epigenetic regulation of miR-34a expression in alcoholic liver injury. *Am J Pathol* 2012; 181(3): 804–817.
38. The World Health Report. Geneva: WHO 1997.
39. Boyle P, Veronesi U, Tubiana M et al. European Code Against Cancer. *Eur J Cancer* 1995; 31A(9): 1395–1405.
40. Rehm J, Mathers C, Popova S et al. Alcohol and Global Health 1: Global burden of disease and injury and economic cost attributable to alcohol use and alcohol-use disorders. *Lancet* 2009; 373(9682): 2223–2234.
41. Fillmore KM, Stockwell T, Chikritzhs T et al. Moderate alcohol use and reduced mortality risk: systematic error in prospective studies and new hypotheses. *Ann Epidemiol* 2007; 17 (Suppl 5): S16–S23.
42. Thygesen LC, Albertsen K, Johansen C et al. Cancer incidence among Danish brewery workers. *Int J Cancer* 2005; 116(5): 774–778.
43. Nešpor K, Dientstbier Z, Csémy L et al. Pivo a rakovina tlustého střeva a konečníku. *Česk a Slov Psychiat* 2004; 100(4): 247.
44. Nešpor K, Matanelli O. Interakce alkoholu a jiných látek: komplikovaný problém. *Prakt Lék* 2011; 91(11): 532–533.
45. Zygogianni AG, Kyrgias G, Karakitsos P et al. Oral squamous cell cancer: early detection and the role of alcohol and smoking. *Head Neck Oncol* 2011; 3: 2.
46. Csémy L, Nešpor K. Nová data týkající se problémů s alkoholem v české populaci jsou varovná. *Practicus* 2010; 2: 27.
47. Sovinová H, Csémy L. The Czech AUDIT: Internal consistency, latent structure and identification of risky alcohol consumption. *CEJPH* 2010; 18(3): 127–131.
48. Gilmore I. Action needed to tackle a global drink problem. *Lancet* 2009; 373(9682): 2174–2177.
49. Anderson P, Chisholm D, Fuhr DC. Effectiveness and cost-effectiveness of policies and programmes to reduce the harm caused by alcohol. *Lancet* 2009; 373(9682): 2234–2247.
50. Casswell S, Thamarangsi T. Reducing harm from alcohol: call to action. *Lancet* 2009; 373(9682): 2247–2258.

VLIV CHRONICKÉHO PSYCHOSOCIÁLNÍHO STRESU NA VÝSKYT NÁDORŮ

Šnajdr P.¹, Čupka J.^{2,3}

¹ Ordinance praktického lékaře Mediciman s.r.o., Praha

² Sekce preventivní onkologie ČOS ČLS JEP

³ Společnost všeobecného lékařství ČLS JEP

Stres je pojem, který do oblasti biomedicínských věd zavedl endokrinolog Hans Selye (1907–1982). Jde o ne-specifickou stereotypní adaptační odpověď organismu umožňující jeho přežití podle hesla „utíkej, nebo bojuj“ („fly or fight“), bez ohledu na typ podnětu – stresoru. Zjednodušeně lze hovořit o stresorech fyzických (patogeny, toxiny, všechny fyzikální vlivy vnějšího prostředí atd.) a psychických (negativně vnímané události spojené s rodinným, osobním, pracovním či sociálním životem).

V tomto článku se zaměříme na význam stresorů psychických a sociálních. O jejich roli v kancerogenezi se sice dlouhodobě diskutuje, přesto experimentální data, která by tuto skutečnost potvrdzovala, či vyvracela, dlouho chyběla.

Stresová odpověď je zprostředkována aktivací sympatiku v kooperaci s uvolněním noradrenalinu a adrenalinu z dřene nadledvin a aktivací osy limbický systém–hypotalamus–hypofýza–nadledviny. Nadprodukce katecholaminů (noradrenalin, adrenalin, dopamin) a glukokortikoidů při dlouhodobém stresu má negativní vliv na imunitu a zdravotní stav. Zvyšuje se např. riziko rozvoje kardiovaskulárních onemocnění, zpomaluje se hojení, roste riziko infekce [1].

Negativní vliv chronického stresu na imunitní systém je dnes jednoznačně prokázán řadou studií *in vivo* a *in vitro* provedených jak na experimentálních modelech, tak v humánní medicíně [2–4]. Naopak akutní stres (v řádu minut až hodin), jak naznačují některé práce, může imunitní systém aktivovat [5]. To by mohlo vysvětlit určitý paradox, kdy stres je považován i za jeden z etiopatogenetických faktorů startujících některá autoimunitní onemocnění, kdy je imunitní odpověď naopak patologicky aktivována.

Fenomén těsného propojení CNS, endokrinního a imunitního systému vedl k zavedení nového pojmu **psychoneuroimunologie**. Současné objevy molekula-

Adresa pro korespondenci:

MUDr. Pavel Šnajdr, Ph.D.

Praktický lékař pro dospělé

Mediciman s.r.o.

Suchbolské nám. 445/7

165 00 Praha

pavel.snajdr@lf1.cuni.cz

ární medicíny ukazují propojení těchto systémů právě na této úrovni, kdy neurotransmitery (noradrenalin, dopamin, serotonin, acetylcholin), neuropeptidy (endogenní opioidy) a hormony (ACTH, prolaktin, kortizol, adrenalin) ovlivňují aktivitu buněk imunitního systému *in vivo* i *in vitro*. Receptory pro tyto molekuly byly již prokázány např. na lymfocytech či makrofázích.

V tomto kontextu je tedy usilovně zkoumána otázka, zda stres, deprese a další psychické faktory mohou ovlivňovat i vznik a progresi některých typů nádorů [3,6].

Výzkum na experimentálních modelech

Zvířecí modely poskytly mnoho cenných výsledků ohledně vlivu experimentálního stresu na organismus včetně vývoje a progresu nádorových onemocnění a pomohly odhalit i některé biologické mechanismy, které v tomto procesu hrají roli. Výběr z několika prací v tab. 1 [7–10].

Stresem vyvolaná snížená imunitní odpověď obecně může predisponovat k snadnější infekci včetně virů (HPV, HBV, HCV, EBV atd.), které se podílejí na etiopatogenezi nádorů. Glukokortikoidy zvyšují genovou expresi mnoha virů, např. HBV [11], HCV [12] či EBV [13]. Přesto chybí průkazná práce dokumentující vliv stresu na rozvoj nádorů, na kterých se infekce

Tab. 1. Výběr z několika prací, upraveno dle [10].

Experimentální stres	Experimentální model	Biologický efekt	Typ nádoru	Efekt na nádor	Citace
omezení pohybu	potkan	snížení počtu T lymfocytů	ca prsu	zvýšení růstu	[7]
nucené plavání	potkan	zvýšená aktivita NK buněk	leukemie	zvýšená mortalita	[8]
laparotomie	potkan	snížená aktivita NK buněk	ca prsu	zvýšené metastázování do plic	[8]
omezení pohybu + UV ozáření	myš	snížení IL-12, IFN γ , T buněk	dlaždicobuněčný ca kůže	zvýšená incidence a počet ložisek	[9]

podílí. Nevýhodou většiny těchto prací je, že simulovat u zvířat psychický stres, tak jak se vyskytuje a je vnímán v lidské populaci, je značně obtížné. Různé typy experimentálního stresu, které jsou používány, např. imobilizační stres, stres vyvolaný nuceným plaváním, hypotermií, chirurgickým výkonem (např. laparotomií) se mohou svým dopadem lišit (přestože představa určité uniformity stresové odpovědi stále platí, naše znalosti jsou stále parciální). Asi nejbližší typickému psychickému lidskému stresu je stres vyvolaný izolací experimentálního zvířete. Pionýrské práce autorů Sklara a Anismana [14] a dalších [15,16] ukazují, že u myši, kterým jsou inokulovány buňky nádoru prsu, může být izolace významným faktorem ovlivňujícím progresi nádoru, přežití i citlivost k chemoterapii.

U myši chovaných ve skupině a po inokulaci nádoru následně daných do izolace byla aktivita NK buněk snížena a rychlost růstu nádoru vyšší. U myši chovaných individuálně a po inokulaci nádoru chovaných ve skupině byla aktivita NK buněk vyšší a rychlost růstu nádoru nižší než u kontrolních zvířat, která byla po inokulaci ponechána v původním prostředí v chovné skupině. Velmi zajímavým výsledkem jiných studií bylo, že β -blokátory, které tlumí efekt aktivace sympatiku, blokují efekt stresu z izolace na zvýšené šíření metastáz do plic u myši s takto inokulovaným nádorem prsu [17,18].

Výzkum v humánní medicíně

Nejzávažnějšími psychickými stresory, které lze ve studiích relativně snadno sledovat, jsou úmrtí partnera či potomka, rozvod/rozchod s partnerem, ztráta

zaměstnání – tedy události, kde lze jednoznačně určit, zda nastaly, či ne. Hůře se již posuzuje míra např. spánkové deprivace a narušení cirkadiálního rytmu, závažnost traumatu či míra stresu v zaměstnání. Dobře známá je škála životních událostí a posouzení míry jejich stresovosti dle Holmese a Raheho z roku 1967 [19], ve které je seřazeno 43 událostí a dle jejich závažnosti je jim přiřazena i příslušná (spíše relativní) bodová hodnota. Body lze sčítat a míru stresu tak do určité míry i kvantifikovat (tab. 2).

Velmi důležitou komponentou chronického stresu je fenomén, kdy osoby vystavené vyššímu stresu tento stav častěji „kompenzují“ návyky, které samy o sobě jsou prokazatelně rizikové, jako např. kouření, konzumace alkoholu, vyšší příjem tuků atd.

Dovolili jsme si více vyzvednout několik studií o stresu, které vzhledem k metodice či k počtu probandů vnímáme jako zajímavé (viz níže).

V prospektivní studii Lillberga et al [20] bylo v roce 1981 dotazníkem zjišťujícím a hodnotícím přítomnost stresujících událostí (dle Holmese a Raheho – tab. 2) vyšetřeno 10 808 v té době zdravých žen. U 180 z nich byl v průběhu následujících 15 let diagnostikován karcinom prsu. Ženy, které prošly rozvodem/rozchodem s partnerem či jejich partner zemřel, měly zhruba 2krát vyšší riziko rozvoje nádoru oproti kontrolám. Benefitem této studie je skutečná prospektivita – ženy ve studii hodnotily míru stresu ve svém životě v plném zdraví, čili nikoliv zpětně až po potvrzení nemoci či při podezření na nemoc. To je situace, kdy obecně mohou probandi hodnotit stresové faktory ve svém životě zkresleně (dá se předpokládat, že spíše ve smyslu jejich většího zdůraznění).

Jiná studie karcinomu prsu [21] hodnotila míru stresu v předchorobí u 514 žen se suspektním mamografickým nálezem podstupujících biopsii, ze které následně u 239 z nich byl potvrzen ca prsu, u 275 benigní léze. Studie obecně neukázala průkazný vliv stresu na toto onemocnění, nicméně z podskupiny žen uvádějících kombinaci vysokého stresu a nízké intimní emoční podpory okolí (n = 26) bylo nemocných 19 žen, což po přepočtu na věk znamená relativní riziko 7,5 (95% CI, 1,84–30,22).

Svým uspořádáním velmi zajímavá je studie Levava et al [22]. Kohorta 6 284 rodičů v Izraeli, kteří v rozmezí let 1970–1977 ztratili jednoho či dva dospělé syny v důsledku válečných operací (n = 4 469) či nehody (n = 1 815), byla sledována do roku 1994. Z této skupiny onemocnělo nádorem ve sledovaném období 768 jedinců. V porovnání s kontrolní skupinou (n = 1 019 255) bylo zjištěno zhruba 2krát vyšší riziko nádorů lymfohematopoietického systému u skupiny rodičů obětí nehody a cca 1,5krát vyšší riziko těchto nádorů u rodičů válečných obětí, dále zhruba 4,5krát vyšší výskyt melanomu u skupiny rodičů obětí nehody (n = 5; 95% CI 1,93–11,06) a cca 1,7krát vyšší výskyt těchto nádorů u rodičů válečných obětí. Rodiče obětí nehody měli také cca 1,5krát vyšší riziko nádorů dýchacího traktu. Ve skupině 179 rodičů, u kterých bylo nádorové onemocnění známo již v době ztráty, bylo prokázáno vyšší riziko úmrtí než u kontrol. Vyšší úmrtnost nebyla prokázána u rodičů, u kterých se nemoc rozvinula až po této události.

Rozsáhlá byla i dánská studie [23], která porovnávala kohortu 21 062 rodičů, kterým v letech 1980–1996 zemřelo dítě. Do konce sledovaného období – prosinec 1997 – onemocnělo 461 rodičů nádorem (z nich 135 zemřelo). Kontrolní skupinou bylo 293 745 rodičů, z nichž 6 237 onemocnělo ve sledovaném období nádorem (z nich 1 630 zemřelo). V exponované skupině bylo prokázáno v průměru zhruba 1,2krát vyšší relativní riziko nádorových onemocnění než u kontrol, bez výrazné odchylky od této hodnoty u různých typů nádorů (relativní riziko v rozmezí 0,45–1,99).

Další studie v Norsku zkoumala jako stresor úmrtí manžela/partnera či rozvod s ním [24]. Sledovány byly všechny ženy narozené v Norsku mezi roky 1935 a 1954, u nichž bylo v období 1966–1990 diagnostikováno nádorové onemocnění (n = 14 231).

Tab. 2. Tabulka dle Holmesa a Raheho [19].

Životní událost	Hodnota
smrt partnera	100
rozvod	73
rozchod manželů	65
výkon trestu	63
smrt blízkého příbuzného	63
vlastní zranění nebo nemoc	53
sňatek	50
výpověď z práce	47
smíření manželů	45
odchod do penze	45
onemocnění rodinného příslušníka	44
těhotenství	40
sexuální potíže	39
přírůstek nového člena do rodiny	39
změna zaměstnání	39
změna finanční situace	38
smrt blízkého přítele	37
změna pracovního zaměření	36
zabavení zastaveného majetku	30
změna zodpovědnosti v zaměstnání	29
odchod syna nebo dcery z domu	29
problémy s příbuznými ze strany partnera	29
vznikající osobní úspěch	28
manželka začala nebo přestala pracovat	26
zahájení nebo ukončení studia	26
změna životních podmínek	25
změna osobních zvyků	24
problémy s nadřízeným	23
změna bydliště	20
změna školy	20
změna rekreace	19
změna náboženských aktivit	19
změna společenských aktivit	18
změna spánkových návyků	16
změna stravovacích návyků	15
dovolená	13
Vánoce	12
drobné porušení zákona	11

Riziko úmrtí u vdov (n = 335) bylo v průměru takřka shodné (relativní riziko 1,01) s rizikem vdaných žen (n = 11 943) s výjimkou kolorektálního karcinomu, kde bylo riziko úmrtí u vdov cca 2krát vyšší. Rozvedené ženy (n = 1 953) měly v průměru 1,17krát zvýšené relativní riziko (nejvyšší riziko u karcinomu dě-

ložního čípku, plic a prsu). Až na několik výjimek měly ženy s dětmi nižší úmrtnost než ženy, které nerodily (celkově relativní riziko 0,8). Podobná, ale rozsáhlejší švédská studie [25] zhruba 47 000 vdov/vdovců a 60 000 rozvedených mužů a žen ukázala ovdovění a silněji rozvod jako faktor zvyšující riziko vzniku některých typů nádorů (např. oesophagu, dýchacích cest, cervixu uteri). U některých jiných nádorů vyšlo naopak ovdovění a silněji rozvod překvapivě jako protektivní faktor snižující jejich riziko (např. karcinom kůže včetně melanomu, karcinom endometria, karcinom ledvin).

Z hlediska prokázání biologického mechanismu chronického stresu na rozvoj nádoru je zajímavá práce [26] prokazující u pacientek s karcinomem ovaria ($n = 24$) a s lepším sociálním emočním zázemím nižší hladinu VEGF (vascular endothelial growth factor), která koresponduje s lepší prognózou. Tento faktor, klíčový pro angiogenezi, je zásadní pro vaskularizaci, a tím pádem obecně pro růst nádoru.

V poslední době je intenzivně studován také vliv změněného cirkadiálního rytmu na rozvoj nádorů u pracovníků ve směnném provozu (zdravotničtí pracovníci, piloti, letušky, atd.). Množství studií na toto téma ukazuje zvýšené riziko rozvoje karcinomu prsu, tlustého střeva, prostaty [27].

Změna rytmu střídání dne (aktivity) a noci (spánku) kromě klasické stresové odpovědi vyvolává také změnu v produkci melatoninu. Melatonin, hormon epifyzy, jehož maximum je produkováno za tmy, je považován za klíčový regulátor 24hodinového cyklu. Přibývá prací objasňujících přímý biologický efekt melatoninu či jeho roli v regulaci epigenetických mechanismů rozvoje nádoru [28].

Klinická perspektiva

Psychosociální intervence formou náviku relaxačních a kognitivně behaviorálních technik ovlivňujících náladu moduluje aktivitu autonomního nervového systému i osy limbický systém–hypotalamus–hypofýza–nadledviny [29].

Intervence tohoto typu mohou zvyšovat účinnost konvenční terapie a zvyšovat přežití pacienta. Přesto jiné klinické studie toto zcela nepotvrzují a ukazují mimo jiné na problematičnost individuální interpretace míry/hodnoty psychosociálního stresu [30–32].

Jak bylo již uvedeno výše, β -blokátory snižovaly některé negativní efekty stresu u myši. Ve studii pacientů s karcinomem prostaty užívajících antihypertenziva pacienti užívající β -blokátory měli relativní riziko mírně snížené (na 0,8–0,9 dle délky užívání léku), zatímco u pacientů užívajících jiné skupiny antihypertenziv bylo riziko beze změny – tento výsledek je ale na hraně statistické významnosti [33]. Ve studii případů a kontrol 975 žen s diagnostikovaným invazivním karcinomem prsu s 1 007 kontrolami pro žádnou skupinu antihypertenziv včetně β -blokátorů nebyla potvrzena statisticky významná změna relativního rizika vzniku karcinomu [34]. V jiné studii hodnotící vliv β -blokátorů u ovariálního karcinomu [35] byly sledovány všechny ženy, které v Dánsku onemocněly mezi roky 1999 a 2010 ($n = 6\,626$) karcinomem ovarii. Z nich 373 (5,6 %) byly současné uživatelky β -blokátorů, 87 (1,3 %) je užívalo v minulosti (více než před 90 dny) a 6 166 (93,1 %) β -blokátory neužívalo. Nebyl nalezen žádný vztah mezi užíváním β -blokátorů a změněnou (sníženou) mortalitou těchto pacientek.

Závěr

Navzdory výraznému pokroku poznání v posledních letech je nutný další výzkum a objevy podrobných molekulárních, genetických i epigenetických mechanismů zprostředkujících vliv stresové odpovědi na organismus a jejich možný vliv při vzniku a rozvoji nádorů. Množství současných výsledků razantně podporuje hypotézu, že psychoneuroimunologické a neuroendokrinní vlivy hrají roli v mnoha fázích nádorového onemocnění, včetně rychlosti růstu primárního tumoru či schopnosti a míry metastazování. Ačkoli zatím chybí jednoznačně interpretovatelná experimentální data prokazující, že psychosociální stres přímo vyvolává nádorové onemocnění, mnoho studií ukazuje, že stres má *výrazný* vliv na některé biologické děje, o nichž víme, že při vzniku a vývoji nádoru hrají svou roli (např. aktivita NK buněk, produkce VEGF, exprese onkogenů, reparace DNA, aktivita proteáz, atd.).

V kontextu systémového psychoneuroimunologického pohledu na terapeutické i preventivní paradigma nádorového onemocnění má rozvaha o vlivu stresu a behaviorálním či farmakologickým zásahů snižujícím jeho patologický efekt na organismus své oprávnění.

Jednoznačné doporučení ke zdravému životnímu stylu má smysl v každé fázi jakékoli choroby (speciálně onkologické nebo psychosomaticky podmíněné) či prevenci onemocnění. Patří sem důraz na pravidelný a dostatečný spánek, přiměřenou fyzickou aktivitu, kvalitní stravování dle pyramidy zdravých potravin, neužívání různých psychostimulantů či drog, nácvik relaxačních technik, dobré mezilidské vztahy a v neposlední řadě i pochopení smyslu vlastního života.

Literatura

1. Glaser R, Kiecolt-Glaser JK. Stress-induced immune dysfunction: implications for health. *Nat Rev Immunol* 2005; 5(3): 243–251.
2. McEwen BS. Sex, stress and the hippocampus: allostasis, allostatic load and the aging process. *Neurobiol Aging* 2002; 23(5): 921–939.
3. Reiche EM, Nunes SO, Morimoto HK. Stress, depression, the immune system, and cancer. *Lancet Oncol* 2004; 5(10): 617–625.
4. Kemeny ME, Schedlowski M. Understanding the interaction between psychosocial stress and immune-related diseases: a stepwise progression. *Brain Behav Immun* 2007; 21(8): 1009–1018.
5. Dhabhar FS. Enhancing versus Suppressive Effects of Stress on Immune Function: Implications for Immunoprotection and Immunopathology. *Neuroimmunomodulation* 2009; 16(5): 300–317.
6. Spiegel D, Giese-Davis J. Depression and cancer: mechanisms and disease progression. *Biol Psychiatry* 2003; 54(3): 269–282.
7. Steplewski Z, Vogel WH, Ehya H et al. Effects of restraint stress on inoculated tumor growth and immune response in rats. *Cancer Res* 1985; 45(10): 5128–5133.
8. Ben-Eliyahu S, Page GG, Yirmiya R et al. Evidence that stress and surgical interventions promote tumor development by suppressing natural killer cell activity. *Int J Cancer* 1999; 80(6): 880–888.
9. Saul AN, Oberyszyn TM, Daugherty C et al. Chronic stress and susceptibility to skin cancer. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97(23): 1760–1767.
10. Antoni MH, Lutgendorf SK, Cole SW et al. The influence of bio-behavioral factors on tumour biology: pathways and mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2006; 6(3): 240–248.
11. Chou CK, Wang LH, Lin HM et al. Glucocorticoid stimulates hepatitis B viral gene expression in cultured human hepatoma cells. *Hepatology* 1992; 16(1): 13–18.
12. Magy N, Cribier B, Schmitt C et al. Effects of corticosteroids on HCV infection. *Int J Immunopharmacol* 1999; 21(4): 253–261.
13. Glaser R, Kutz LA, MacCallum RC et al. Hormonal modulation of Epstein-Barr virus replication. *Neuroendocrinology* 1995; 62(4): 356–361.
14. Sklar LS, Anisman H. Social stress influences tumor growth. *Psychosom Med* 1980; 42(3): 347–365.
15. Rowse GJ, Weinberg J, Emerman JT. Role of natural killer cells in psychosocial stressor-induced changes in mouse mammary tumor growth. *Cancer Res* 1995; 55(3): 617–622.
16. Strange KS, Kerr LR, Andrews HN et al. Psychosocial stressors and mammary tumor growth: an animal model. *Neurotoxicol Teratol* 2000; 22(1): 89–102.
17. Stefanski V, Ben-Eliyahu S. Social confrontation and tumor metastasis in rats: defeat and b-adrenergic mechanisms. *Physiol Behav* 1996; 60(1): 277–282.
18. Melamed R, Rosenne E, Shakhar K et al. Marginating pulmonary-NK activity and resistance to experimental tumor metastasis: suppression by surgery and the prophylactic use of a beta-adrenergic antagonist and a prostaglandin synthesis inhibitor. *Brain Behav Immun* 2005; 19(2): 114–126.
19. Holmes TH, Rahe RH. The Social Readjustment Rating Scale. *J Psychosom Res* 1967; 11(2): 213–218.
20. Lillberg K, Verkasalo PK, Kaprio J et al. Stressful life events and risk of breast cancer in 10,808 women: a cohort study. *Am J Epidemiol* 2003; 157(5): 415–423.
21. Price MA, Tennant CC, Butow PN et al. The role of psychosocial factors in the development of breast carcinoma: part I and II. *Cancer* 2001; 91(4): 679–697.
22. Levav I, Kohn R, Iscovich J et al. Cancer incidence and survival following bereavement. *Am J Public Health* 2000; 90(10): 1601–1607.
23. Li J, Johansen C, Olsen J. Cancer survival in parents who lost a child: a nationwide study in Denmark. *Br J Cancer* 2003; 88(11): 1698–1701.
24. Kvikstad A, Vatten LJ, Tretli S. Widowhood and divorce in relation to overall survival among middle-aged Norwegian women with cancer. *Br J Cancer* 1995; 71(6): 1343–1347.
25. Hemminki K, Li X. Lifestyle and Cancer: effect of widowhood and divorce. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003; 12(9): 899–904.
26. Lutgendorf SK, Johnsen EL, Cooper B et al. Vascular endothelial growth factor and social support in patients with ovarian carcinoma. *Cancer* 2002; 95(4): 808–815.
27. Davis S, Mirick DK. Circadian disruption, shift work and the risk of cancer: a summary of the evidence and studies in Seattle. *Cancer Causes Control* 2006; 17(4): 539–545.
28. Korkmaz A, Sanchez-Barcelo EJ, Tan DX et al. Role of melatonin in the epigenetic regulation of breast cancer. *Breast Cancer Res Treat* 2009; 115(1): 13–27.
29. Andersen BL, Farrar WB, Golden-Kreutz DM et al. Psychological, behavioral, and immune changes after a psychological intervention: a clinical trial. *J Clin Oncol* 2004; 22(17): 3570–3580.
30. Goodwin PJ, Leszcz M, Ennis M et al. The effect of group psychosocial support on survival in metastatic breast cancer. *N Engl J Med* 2001; 345(24): 1719–1726.
31. Spiegel D. Effects of psychotherapy on cancer survival. *Nature Rev Cancer* 2002; 2(5): 383–389.
32. Fawzy FI, Canada AL, Fawzy NW. Malignant melanoma: effects of a brief, structured psychiatric intervention on survival and recurrence at 10-year follow-up. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60(1): 100–103.
33. Perron L, Bairati I, Harel F et al. Antihypertensive drug use and the risk of prostate cancer. *Cancer Causes Control* 2004; 15(6): 535–541.
34. Li CI, Malone KE, Weiss NS et al. Relation between use of antihypertensive medications and risk of breast carcinoma among women ages 65–79 years. *Cancer* 2003; 98(7): 1504–1513.
35. Johannesdottir SA, Schmidt M, Phillips G et al. Use of β -blockers and mortality following ovarian cancer diagnosis: a population-based cohort study. *BMC Cancer* 2013; 13: 85.

VLIV VÝŽIVY NA RIZIKO VZNIKU NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

Fiala J.^{1,2}

¹ Ústav preventivního lékařství LF MU, Brno

² Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně

Globální význam výživy a její specifika

Vliv výživy na riziko vzniku nádorových onemocnění je obecně považován za velmi významný, ne-li vůbec nejvýznamnější ze všech zevních faktorů. Výživovým faktorům bývá přisuzován podíl 30–35 % na celkové nádorové úmrtnosti (včetně vlivu obezity), zatímco u kouření je to 25–30 % [1]. Posuzování konkrétní, resp. individuální míry ovlivnění rizika je ovšem poněkud komplikovanější záležitostí, neboť se projevuje vliv odlišného charakteru různých faktorů. Například vlivu výživy je obecně exponována celá populace bez výjimky, zatímco vlivu kouření vždy jen určitá část. Zatímco při hodnocení vlivu kouření, ale i mnoha dalších relevantních faktorů můžeme tedy relativně snadno odlišit exponovanou a neexponovanou populaci, u výživy jako celku to pochopitelně nelze (všichni jsou exponováni). Větší možnosti nabízí až hodnocení vlivu jednotlivých živin či jiných komponent stravy. V reálném životě je stejně výživa vždy komplexní záležitostí, kdy se živiny vzájemně ovlivňují, doplňují, k příslušnému efektu je nutné spolupůsobení jiných faktorů. Navíc zde musíme zvažovat na jedné straně vliv možných škodlivých výživových faktorů, tedy v našem případě zvyšujících nádorové riziko, ale stejně tak i vliv ochranných složek, které naopak riziko snižují. Tyto všechny aspekty způsobují, že správná identifikace „nádorově významných“ složek výživy je velmi nesnadnou epidemiologickou úlohou. A ještě obtížnější jsou pokusy kvantifikovat reálný preventivní potenciál ovlivnění určitých parametrů výživy, neboť výchozí reálná expozice prakticky nikdy není nulová. Například při hodnocení vlivu zeleniny na riziko se zpravidla bude porovnávat populace s velmi nízkou konzumací zeleniny oproti populaci s konzumací vysokou. Příslušné číselné vyjádření rozdílné míry rizika ale nemůžeme jednoduše použít pro odhad míry snížení rizika při zvýšení konzumace, neboť ve vyspělých zemích aktuálně není skutečně až tak nízká, a pro zvýšení tedy nemusí být takový prostor, aby bylo zásadní.

Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Jindřich Fiala, CSc.
Ústav preventivního lékařství LF MU
Kamenice 5
625 00 Brno
jfiala@med.muni.cz

Členění výživových faktorů

Přestože bývá kvantifikován i globální vliv výživy na nádorové riziko, jako by se jednalo o jeden faktor, při jakémkoliv pokusu o detailnější analýzu a popis se projeví nutnost nejen detailního, ale rovněž hierarchického členění výživových faktorů, neboť vzhledem k jejich množství a charakteru nevystačíme jen s triviální úvahou jít až na nejnižší úroveň ve formě jednotlivých chemických látek. Reálně se naopak takto jednotlivě (izolovaně) ve výživě tyto látky zpravidla nevyskytují, a proto je třeba hodnotit i vliv širších kategorií, např. „potravin“ nebo ještě širších „potravinových skupin“. Následující řádky uvádějí členění, které bývá při popisu výživových faktorů aplikováno:

1. Elementární nutriční složky

Patří sem hodnocení jednotlivých chemických látek jakožto složek stravy, tedy základních živin (ve skupinovém značení tedy sacharidů, tuků, bílkovin, vitamínů, minerálních látek a dalších komponent jako antioxidanty, fytochemikálie apod.).

2. Potraviny

Člověk nekonzumuje jednotlivé živiny, ale jejich složité směsi, které označujeme jako potraviny. Protože se složky vzájemně ovlivňují, může být výsledný efekt potravin odlišný od předpokladu dle hodnocení elementárních složek. Zároveň je toto důvodem, proč je tak nesnadné určit, která chemická látka je zodpo-

vědná za efekt, který působí určitá potravina. V potravinách navíc mohou být i cizorodé složky, ať již kontaminačního charakteru (rezidua), či záměrně přidávané (aditiva).

3. Nápoje

Analogie jako v případě potravin. Dále je podstatné dělení na alkoholické a nealkoholické nápoje. V případě alkoholických nápojů je rozhodující vlastní etanol (který bývá někdy hodnocen jako samostatná kategorie, resp. jako kategorie alkoholické nápoje).

4. Vlivy výroby potravin, jejich uchovávání, zpracování a kuchyňské přípravy

Zde se jedná o širokou a různorodou kategorii, která zahrnuje řadu subkategorií. V zásadě se tato kategorie snaží zahrnout zejména průniky cizorodých látek, ke kterým může docházet v nejrůznějších fázích – od průniků ze zemědělské půdy do rostlin či z vody do ryb přes různé stupně potravního řetězce, dále průniky z obalů, napadení škůdci při skladování (plísňe) až po kuchyňskou přípravu, zejména tepelnou, která sama je zdrojem potenciálních škodlivin. Patří sem i látky uměle přidávané z konzervačních či jiných důvodů.

5. Energie a související faktory

Jde o efekt energetického příjmu s jeho nejrůznějšími důsledky na metabolismus, růst (buněčný, tělesný), množství tělesného tuku a obecně tělesné složení.

Kvalita důkazů o efektu

Otázka vlivu výživy na nádorové riziko je ze své podstaty velmi atraktivní, a to pro různé zájmové skupiny. Jednak je atraktivní z výzkumného hlediska, při hledání příčin nádorů a následně možností ovlivnění rizika úpravou výživy. Je atraktivní i pro běžné obyvatelstvo, vzhledem ke každodennosti a všeobecnosti výživy, kdy tedy každý jedinec svým každodenním výběrem stravy má nejen možnost svoje riziko ovlivňovat, ale dokonce je takto determinuje, ať chce, nebo ne. A v neposlední řadě je tato problematika velice zajímavá z komerčního hlediska, kdy lze prodej určitých potravin, potravinových doplňků či přímo preparátů úspěšně podporovat odkazem na potenciál snížení rizika rakoviny.

Na druhé straně, nebo spíše právě proto, v málo které oblasti týkající se nádorového rizika existuje ta-

kový informační zmatek, jako je tomu v případě výživy. Je to dáno i častou nesprávnou interpretací výsledků zkoumání, většinou způsobenou nedostatečnými znalostmi, zejména co se týče principů epidemiologie. Například je to problém tzv. kauzality neboli příčinnosti. Jestliže se prokáže vztah, korelace, mezi nějakým výživovým faktorem a výskytem nádorů, nemusí to ještě vůbec znamenat, že příslušný faktor je skutečně příčinou, že jde o vztah kauzální. Může jít docela dobře o faktor pouze související, přidružený. Pokud tomu tak skutečně je, potom význam vynikne zejména při úvahách o možnosti využití pro prevenci, resp. pro využití pro výživová doporučení. Smysl má snažit se ovlivnit vlastní příčiny, tedy kde je prokázána kauzalita. Podobný problém se týká zevšeobecnování dílčích výsledků. Jako příklad lze uvést výsledek *in vitro*, kdy se u určité složky výživy projeví karcinogenní (nebo naopak antikarcinogenní) efekt v pokusu na zvířatech nebo buněčných kulturách. Takový výsledek ale nelze ani zdaleka interpretovat tak, že stejný výsledek lze automaticky očekávat při působení v reálné lidské výživě. A uvedeme ještě jeden příklad, kdy se vychází pouze z obsahu látek s domnělým antikarcinogenním účinkem (např. antioxidantů) v nějaké součásti výživy, a z toho se vyvozuje, že konzumace takových komodit má automaticky protirakovinný účinek, což je naprosto nepodložené. V současnosti našťástí již ohledně tzv. zdravotních tvrzení toto do značné míry řeší evropská legislativa, kdy může být deklarován pouze takový účinek potravin či potravinových doplňků, který na základě dostatečných důkazů schválil EFSA, tedy Evropský úřad pro bezpečnost potravin [2,3]. Tato kontrola zdravotních tvrzení se ale týká zejména komerčních produktů, nikoliv obecných informací, které i nadále mohou být zcestné.

Obecně platí, že je třeba brát v potaz celkovou kvalitu důkazů o příslušném efektu. Zřejmě nejlépe pracovaný systém hodnocení používá AICR [5], Americký institut pro výzkum rakoviny (tab. 1). Podle kvality jsou důkazy zařazeny do jedné z pěti kategorií. Kritéria pro zařazení jsou pro každou kategorii jednoznačně daná, rovněž tak interpretace vyplývající z kategorie. Jako oprávnění k využití v konkrétních cílech a doporučeních pro primární prevenci rakoviny lze přitom využít pouze první dvě kategorie důkazů, tedy „přesvědčivé“ a „pravděpodobné“. Pokud jsou výzkumné výsledky

Tab. 1. Kategorie důkazů o efektu na riziko.

Kategorie důkazů o efektu na riziko	Interpretace	Kritéria pro zařazení
<p>presvědčivé (convincing)</p>	<p>důkazy jsou dostatečně silné k učinění závěru o příčinném vztahu; současně to opravňuje k využití v konkrétních cílech a doporučeních pro primární prevenci rakoviny</p>	<ul style="list-style-type: none"> • důkazy z více než jednoho typu studií • důkazy nejméně ze dvou nezávislých kohortových studií • žádná podstatná nevysvětlená heterogenita uvnitř nebo mezi studii • dostatečně kvalitní studie k vyloučení možnosti, že asociace je způsobena náhodnými nebo systematickými chybami, včetně selekčních bias • přítomnost biologického gradientu „dávka–účinek“ • silné experimentální důkazy, ze studií na lidech nebo ze zvířecích modelů
<p>pravděpodobné (probable)</p>	<p>důkazy dostatečně silné u učinění závěru o pravděpodobném příčinném vztahu; zpravidla opravňují k využití v cílech a doporučeních pro prevenci</p>	<ul style="list-style-type: none"> • důkazy nejméně ze dvou kohortových studií, nebo nejméně pěti case-control studií • žádná podstatná nevysvětlená heterogenita • dostatečně kvalitní studie k vyloučení možnosti, že asociace je způsobena náhodnými nebo systematickými chybami, včetně selekčních bias • přítomnost přijatelného biologického vysvětlení efektu (mechanismus)
<p>omezené – nasvědčující (limited – suggestive)</p>	<p>důkazy jsou příliš limitované k učinění závěru o pravděpodobném nebo přesvědčivém příčinném vztahu, ale jsou celkově slibné; nedostatky mohou být metodologické, limitované množství studií apod; neopravňují k využití při formulaci doporučení!</p>	<ul style="list-style-type: none"> • důkazy nejméně ze dvou kohortových studií nebo nejméně pěti case-control studií • směr efektu je celkově konzistentní, i když určitá heterogenita se může vyskytnout • přítomnost přijatelného biologického vysvětlení efektu (mechanismus)
<p>omezené – bez závěrů (limited – no conclusions)</p>	<p>důkazy jsou tak limitované, že to neumožňuje učinit závěry</p>	<ul style="list-style-type: none"> • je dostatek údajů k tomu, aby faktor byl vážně brán v potaz z hlediska možného efektu, ale jsou nedostatečné důkazy k přesnějšímu zařazení
<p>podstatný efekt na riziko je nepravděpodobný (substantial effect on risk unlikely)</p>	<p>důkazy jsou dosti silné k učinění závěru o tomto</p>	<ul style="list-style-type: none"> • důkazy z více než jednoho typu studií • důkazy nejméně ze dvou nezávislých kohortových studií

v jakékoli nižší kategorii, nelze o popisovaném efektu tvrdit, že existuje (že je prokázáný).

Přehled faktorů s dostatečně prokázaným účinkem

Sumární přehled všech výživových faktorů s prokázaným efektem na ovlivnění nádorového rizika poskytuje tab. 2 a 3 vycházející z hodnocení více než 7 000 studií [4,5]. Tab. 2 shrnuje všechny výživové fak-

tory, pro které jsou přesvědčivé důkazy o efektu na nádorové riziko. Tab. 3 potom shrnuje faktory, pro které důkazy splňují kritéria pro druhou nejvyšší kategorii, tedy „efekt pravděpodobný“.

Efekt jednotlivých potravinových skupin

V následujících odstavcích bude blíže komentován vliv jednotlivých skupin výživových faktorů. Protože

Tab. 2. Přehled výživových faktorů s důkazy v kategorii „přesvědčivé“.

Faktor	Snižuje riziko pro nádor – lokalizaci	Zvyšuje riziko pro nádor – lokalizaci
aflatoxiny		játra
červené maso, masné výrobky		kolorektum
alkoholické nápoje		ústa, hltan, hrtan, jícen, kolorektum (♂), prs (♀)
nadváha a obezita		jícen, pankreas, kolorektum, prs (post-meno), endometrium, ledviny

Tab. 3. Přehled výživových faktorů s důkazy v kategorii „efekt pravděpodobný“.

Faktor	Snižuje riziko pro nádor – lokalizaci	Zvyšuje riziko pro nádor – lokalizaci
strava obsahující vlákninu	kolorektum	
neškrbová zelenina	ústa, hltan, hrtan, jícen, žaludek	
zelenina skupiny Allium	žaludek	
česnek	kolorektum	
ovoce	ústa, hltan, hrtan, jícen, žaludek, plíce	
strava obsahující foláty	pankreas	
strava obsahující karotenoidy	ústa, hltan, hrtan, plíce	
strava obsahující β-karoten	jícen	
strava obsahující lykopen	prostata	
strava obsahující vit. C	jícen	
strava obsahující selen	prostata	
mléko	kolorektum	
strava bohatá na kalcium		prostata
sůl, slané a solené jídlo		žaludek
alkoholické nápoje		játra, kolorektum (♀)
kalcium (suplementum)	kolorektum	
selen (suplementum)	prostata	
nadváha a obezita	prs (pre-meno)	žlučník

alkoholu a obezitě jsou věnovány samostatné články, nejsou zde popisovány.

Obiloviny (zrny), vláknina stravy

Potraviny z obilovin tvoří jednu z podstatných částí výživy. Obsahují nejen důležité škroby, vitaminy a minerální látky, ale rovněž i nestravitelné části označované jako vláknina. Pojem „celozrnný“ znamená, že obilky jsou méně vymleté, obsahují více slupek, a tím více všech uvedených látek. Obecně jsou takové po-

traviny považovány za prospěšné zdraví. Ve vztahu k nádorovému riziku byla dříve vláknina uváděna jako jednoznačně ochranný faktor. Při revizi poznatků a obecném zvýšení požadavků na kvalitu důkazů, zejména na přelomu tisíciletí, byla tato role vlákniny značně zpochybněna (důkazy z case-control studií nebyly zcela potvrzovány přesnějšími kohortovými studiemi). Hodnocení vlákniny s sebou nese metodologické problémy, tvořené jednak tím, že ve skutečnosti se jedná o dosti nehomogenní skupinu různých

látek (nejen typicky tuhé, objemné konzistence, ale i polotuhého až kapalného charakteru), a také tím, že vláknina jako součást potravin zde bývá spolu s dalšími látkami s potenciálně příznivými vlastnostmi, a není tedy snadné rozlišit samotný efekt vlákniny od efektu ostatních doprovodných látek, ať už v obilovinách, nebo dalších zdrojích vlákniny, např. v zelenině. Přestože důkazy o přímém ochranném vlivu vlákniny zůstávají ne zcela přesvědčivé, v posledních letech spíše opět posílily a vláknina stravy je nyní hodnocena v kategorii „pravděpodobný efekt“ na snížení rizika kolorektálního karcinomu.

Podle současných všeobecných výživových doporučení bychom měli v potravě přijmout každý den alespoň 30 g vlákniny (<http://www.vyzivaspol.cz/rubrika-dokumenty/konecne-zneni-vyzivovych-doporuzeni.html>), např. jedno jablko obsahuje přibližně 4 g, jeden banán 1,5 g, krajíc celozrnného chleba 3g, ale krajíc bílého chleba jen 0,5 g. Je zjevné, že naplnění doporučení lze dosáhnout především pestrostí a rozmanitostí rostlinných potravin.

Zelenina, ovoce, luštěniny, ořechy, bylinky, koření

Poznatky ze studií vedených od poloviny 90. let minulého století poněkud oslabily předchozí přesvědčení a důkazy o tom, že zelenina nebo ovoce chrání před vznikem rakoviny. Ve skutečnosti se nyní žádný z hodnocených efektů nedostal do kategorie „přesvědčivý“, přestože v předchozím souborném hodnocení z roku 1997 tomu tak ještě bylo. Obecně je důvodem to, že kohortové studie nedokázaly potvrdit efekt zjištěný pomocí case-control studií. Přesto jsou potvrzeny o tom, že ovoce obecně spolu s některými typy zeleniny pravděpodobně chrání proti řadě nádorů.

Tzv. „neškrobová zelenina“ (non-starchy vegetables) pravděpodobně chrání proti rakovině úst, hltanu, hrtanu, jícnu a žaludku. Omezené důkazy jsou o tom, že chrání rovněž proti rakovině nosohltanu, plic, kolorekta, ovarií a endometria. Zelenina z tzv. skupiny Allium (kam patří např. cibule, česnek) pravděpodobně chrání proti rakovině žaludku. Česnek pravděpodobně chrání proti kolorektálnímu karcinomu. Ovoce celkově pravděpodobně chrání proti rakovině úst, hltanu, hrtanu, jícnu, žaludku a plic. Omezené důkazy jsou o tom, že rovněž chrání proti rakovině nosohltanu, pankreatu, jater a kolorekta. Jsou omezené důkazy, že mrkev chrání proti rakovině cervixu a že luš-

těniny (včetně sóji a sójových produktů) chrání proti rakovině žaludku a prostaty. To, že zelenina, ovoce a luštěniny chrání proti rakovině, je podporováno rovněž důkazy týkajícími se různých mikronutrientů, které slouží jako markery konzumace zeleniny, ovoce, luštěnin a dalších rostlinných potravin. Potraviny obsahující foláty pravděpodobně chrání proti rakovině pankreatu a jsou omezené důkazy, že chrání rovněž proti rakovině jícnu a kolorekta. Strava obsahující karotenoidy pravděpodobně chrání proti rakovině úst, hltanu hrtanu a plic. Strava obsahující karotenoid β -karoten pravděpodobně chrání proti rakovině jícnu a strava obsahující lykopen, nalézáný v rajčatech a také melounech, guave a meruňkách, pravděpodobně chrání proti rakovině prostaty. Strava obsahující vitamin C, nacházený v některé zelenině, citrusech i dalším ovoci a v bramborách, pravděpodobně chrání proti rakovině jícnu. Jsou limitované důkazy, že potraviny obsahující quercetin, jako jablka, čaj či cibule, chrání proti plicní rakovině. Strava obsahující selen pravděpodobně chrání proti rakovině prostaty, podle omezených důkazů rovněž proti rakovině žaludku a kolorekta. Jsou omezené důkazy, že strava obsahující B vitamin pyridoxin chrání proti rakovině jícnu a prostaty a že strava obsahující vitamin E chrání proti rakovině jícnu a prostaty.

Rostliny obsahují velké množství biologicky aktivních látek, které se obecně označují jako fytochemikálie. Přestože jsou bioaktivní, nejsou ve stravě esenciální a nejsou klasifikovány jako živiny. V mnoha případech tvoří např. typickou chuť určité rostlinné potraviny. Předpokládá se, že ochranný efekt zeleniny a ovoce a rostlinných potravin obecně je přinejmenším z části působen právě přítomností fytochemikálií. Odhaduje se, že to může být 100 000 různých sloučenin. Fytochemikálie jsou děleny podle chemické struktury a funkčních charakteristik a zahrnují skupiny jako flavonoidy, polyfenoly, inhibitory proteáz, monoterpeny, saponiny, fytosteroly, fytoestrogeny a řadu dalších. Většina fytochemikálií dodnes není nejen prozkoumána, ale ještě ani identifikována.

Maso, drůbež, ryby a vejce

Od 2. poloviny 90. let minulého století posílily důkazy o kancerogenním vlivu konzumace masa. Zatímco tehdy byly v kategorii „pravděpodobné“, nyní

jsou hodnoceny jako „přesvědčivé“. Jsou přesvědčivé důkazy, že tzv. červené maso a masné výrobky (processed meat) působí kolorektální karcinom. Důkazy ohledně podobného vlivu drůbeže, ryb a vajec jsou celkově nepodstatné. Jsou ovšem limitované důkazy o tom, že ryby a potraviny obsahující vitamin D chrání proti kolorektálnímu karcinomu. Jsou také limitované důkazy, že červené maso je příčinou rakoviny jícnu, plic, žaludku a prostaty, že masné výrobky jsou příčinou rakoviny jícnu, plic, žaludku a prostaty a že potraviny obsahující železo jsou příčinou kolorektálního karcinomu. Jsou limitované důkazy o tom, že potraviny, které jsou grilované nebo uzené, způsobují rakovinu žaludku. Maso je obecně rovněž bohaté na tuky. Vliv tuků na riziko je hodnocen v samostatném oddíle. Maso a masné výrobky patří rovněž mezi potraviny s vysokým energetickým obsahem, a přispívají tak ke vzniku nadváhy a obezity, což jsou další faktory zvyšující riziko rakoviny. Maso obsahuje řadu složek, které mohou zvyšovat riziko rakoviny. Mutageny a karcinogeny (heterocyklické aminy a polycyklické aromatické uhlovodíky) vznikají při kuchyňské přípravě za použití vysokých teplot. Obsah železa (hem) může vytvářet ve střevě volné radikály, které poškodí DNA. Látky používané při zpracování masných výrobků (např. dusičnany/dusitany a sůl) přispívají k tvorbě nitrosaminů poškozujících DNA. Je také možné, že obsah tuku v mase přispívá k riziku, např. ve stolici může zvyšovat koncentraci sekundárních žlučových kyselin, které mohou být karcinogenní nebo účinkovat jako promotory karcinogeneze. Celkově jsou maso a masné výrobky největším zdrojem celkového a zejména saturovaného tuku a cholesterolu ve stravě. Maso je ovšem výborným zdrojem vysoce kvalitních bílkovin a mnoha důležitých vitaminů a minerálních látek, vzhledem k riziku rakoviny je však vhodné určitě omezení konzumace (na méně než jednu porci, tj. 80g denně), zejména pak omezení masných výrobků (uzenin), kde účinek je ještě horší. Je vhodné částečně konzumaci nahradit rybami a luštěninami a důležité je rovněž používat šetrné způsoby přípravy (vyvarovat se vysokých teplot, samozřejmě ovšem při zachování mikrobiální a parazitární bezpečnosti).

Mléko a mléčné výrobky

Dříve se ohledně mléka vzhledem k nádorovému riziku neuvažovalo o příliš velkém významu. Úro-

veň poznatků v 2. polovině 90. let minulého století vedla k závěrům o možném vlivu mléka a mléčných výrobků na zvýšení rizika rakoviny prostaty a ledvin. Rovněž to vypadalo, že kalcium neovlivňuje riziko kolorektálního karcinomu. Od té doby byly získány nové poznatky, důkazy zesílily a rozšířily se. Nyní jsou závěry takové, že mléko, mléčné výrobky a strava bohatá na kalcium ve vztahu k nádorům působí rozdílnými směry. Mléko pravděpodobně chrání proti kolorektálnímu karcinomu a jsou limitované důkazy, že i proti rakovině měchýře. Ale na druhé straně strava bohatá na kalcium je pravděpodobnou příčinou rakoviny prostaty a dále jsou omezené důkazy, že i přímo mléko a mléčné výrobky zvyšují toto riziko a rovněž že sýry zvyšují riziko kolorektálního karcinomu. Pro údaje o efektu sýrů nebyl identifikován žádný specifický mechanismus, ale riziko kolorektálního karcinomu by mohly zvyšovat nepřímými mechanismy spojenými se saturovanými tuky. Ty zvyšují produkci inzulinu a expresi inzulinových receptorů v enterocytech. Saturované tuky rovněž mohou indukovat expresi některých mediátorů zánětu spojených s karcinogenezí. Epidemiologické důkazy pro sýry jsou v kontrastu s pravděpodobným protektivním efektem mléka.

Tuky a oleje

Dříve se celkový příjem tuku hodnotil jako relativně dosti významný vzhledem k nádorovému riziku. Lze říci, že postupně dochází již dlouhou dobu k oslabování tohoto významu, a to včetně kohortových studií provedených od 2. poloviny 90. let minulého století, které celkově snížily sílu a význam asociace mezi tuky a oleji a rizikem rakoviny. Aktuálně jsou pouze limitované důkazy svědčící o tom, že celkový příjem tuku zvyšuje riziko rakoviny plic a prsu (post-meno) a že strava obsahující živočišný tuk zvyšuje riziko rakoviny kolorekta a že máslo je příčinou plicní rakoviny. Je třeba zdůraznit, že ve všech případech existují mnohem silnější příčiny, např. pro rakovinu plic je hlavní příčinou kouření. Tuky a oleje jsou energeticky vůbec nejvydatnější složkou stravy, proto je třeba je posuzovat i z hlediska jejich příspěvku k nadváze a obezitě. Jako mnohem důležitější než obsah tuku ve stravě se jeví obsah tuku ve vlastním lidském těle (resp. jeho nadbytek).

Cukry a sůl

Sůl a slané potraviny jsou pravděpodobnou příčinou rakoviny žaludku. Jsou limitované důkazy svědčící pro to, že jednoduché cukry jsou příčinou kolorektálního karcinomu.

Voda, ovocné šťávy a další „soft“ (nealko) nápoje, teplé nápoje

Jsou limitované důkazy, že horké nápoje působí rakovinu jícnu. Ve vztahu k rakovině je často řešen čaj, a obzvláště zelenému čaji jsou často přičítány velmi významné, téměř zázračné účinky proti rakovině. Ve skutečnosti se ale takové účinky nepotvrzují. Ještě v předchozí zprávě AICR z přelomu tisíciletí bylo hodnoceno, že zelený čaj snad chrání proti rakovině žaludku, aktuální review ale toto nepodporuje. V předchozí zprávě bylo rovněž hodnocení, že černý čaj nejspíš nemá žádný vztah k rakovině žaludku, pankreatu a ledvin. Současné důkazy ale nejsou dostatečné k odmítnutí takového efektu, resp. k vyslovení jednoznačného hodnocení. Pití černé kávy bylo jeden čas podezíráno z možného efektu k riziku rakoviny s tím, že pití více než pěti šálků denně by snad mohlo zvyšovat riziko rakoviny. V současnosti však již byl nashromážděn dostatek důkazů, že káva nemá podstatný efekt na riziko ať již pankreatu, nebo ledvin a ani na další nádory se efekt nepředpokládá. Nejsou známky toho, že by pití jakýchkoliv dalších nealkoholických nápojů ovlivňovalo významným způsobem riziko rakoviny.

Výroba potravin, uchovávání, zpracovávání, příprava

Tato oblast je dnes velmi široká. V celém mnohaetapovém procesu výroby, uchovávání, zpracovávání a přípravy se do potravin a stravy může dostávat či vznikat celá řada nejrůznějších látek. Rostlinné i živočišné produkty mohou obsahovat rezidua agrochemických přípravků, např. fertilizérů, herbicidů, pesticidů či látek používaných v živočišné výrobě a veterinárním lékařství. Potravinářské produkty musí být určitým způsobem uchovávány – ať již se jedná o zchlazování a zmrazování, pasterizaci, vakuové balení, uložení v nejrůznějších obalech apod. Pro konzervaci jsou používány různé látky. Během skladování může dojít k jejich průniku či k jejich tvorbě v důsledku fyzikálních, chemických nebo biologických vlivů, např. napadení škůdci (hniloba, plísně atd.). Při

zpracování se do potravin přidávají nejrůznější látky upravující jejich vlastnosti – modifikované škroby, přidané cukry či umělá sladidla, hydrogenované tuky, barviva, látky upravující chuť či konzistenci. Vliv je často kombinovaný a přidávání se provádí z více důvodů současně, např. z důvodu konzervace i úpravy sensorických a dalších vlastností – příkladem je výroba uzenin. Na konci celého řetězce je kuchyňská příprava, která ovšem také může velmi významným způsobem zasáhnout, a to obzvláště v rámci tepelné přípravy, kdy vzniká řada nových látek.

Z hlediska posuzování možného efektu a závěru platí to, co platí obecně – tedy že tento efekt může být ve smyslu zvýšení rizika, snížení rizika, neutrální (tj. žádný efekt) či že dosud není možno učinit jednoznačné závěry. Trend posuzování celé této skupiny vlivů je dnes takový, že je snaha, kdekoli je to možné, posuzovat tento vliv nikoliv izolovaně, ale v kontextu konkrétních skupin potravin a nápojů. Proto je toto hodnocení zahrnuto v příslušných kapitolách týkajících se konkrétních skupin potravin. Veškeré tyto vlivy jsou samozřejmě sledovány i izolovaně. Prakticky ve všech případech jde ovšem metodologicky o laboratorní experimenty na zvířatech. Z výsledků tohoto typu studií ale nelze činit závěry o reálné karcinogenitě pro člověka. Jednoznačně prokázaný a dlouhodobě známý je karcinogenní vliv aflatoxinů, které mohou být produkovány plísněmi, kontaminující nejrůznější potraviny. Nepříznivý vliv takových nejrůznějších chemických kontaminant, jako jsou pesticidy a herbicidy, veterinární přípravky apod., nebyl nikterak prokázán. Samozřejmě se to týká i všech aditiv, látek záměrně přidávaných do potravin, tedy populárních „éček“. U žádných z takto používaných a schválených látek nejsou známky, že by mohla zvyšovat riziko rakoviny. Naopak řada karcinogenních látek může vznikat při kuchyňské přípravě, zejména takové, při které jsou používány vysoké teploty. Vaření (ve vodě), vaření v páře, dušení – vznikají teploty do 100 °C. Pečení, opékání – teploty do 200 °C, ale ne přímý plamen. Vysoké teploty jsou ale dosahovány pouze na povrchu, zatímco vnitřní části zůstávají pod 100 °C. Mikrovlnná trouba potraviny vystavuje teplotám do 200 °C. Smažení, grilování, rožnění generuje teploty do 400 °C a někdy využívá přímý oheň. Při procedurách využívajících vysokých teplot vznikají vysoké hladiny karcinogenních sloučenin.

Potravinové doplňky, suplementa

Randomizované kontrolované studie přinesly dostatečné důkazy o tom, že suplementa, tedy potravinové doplňky zpravidla ve formě farmaceutických preparátů, s obsahem vitaminů, minerálních látek či dalších látek, modifikují riziko některých druhů rakoviny. Vysokodávková suplementa mohou mít protektivní účinek, ale mohou také způsobovat rakovinu. Jsou přesvědčivé důkazy, že suplementa β -karotenu způsobují plicní rakovinu u kuřáků. Jsou limitované důkazy, že i suplementa retinolu působí u této skupiny plicní rakovinu. Vápník pravděpodobně chrání proti karcinomu kolorekta. Selen pravděpodobně chrání proti rakovině prostaty. Jsou limitované důkazy, že retinol chrání proti karcinomu kůže ze skvamózních buněk. Také jsou limitované důkazy, že α -tokoferol chrání proti rakovině prostaty a také že selen v určitých dávkách chrání proti kolorektálnímu karcinomu (v dávce 200 μg denně). Jsou limitované důkazy, že suplementa selenu způsobují kožní rakovinu. Je nepravděpodobné, že by suplementa β -karotenu (nebo i strava obsahující β -karoten) měly podstatný vliv na riziko rakoviny prostaty nebo kůže (non-melanomy).

Problém suplement spočívá také v tom, že studie demonstující příslušné efekty nelze zevšeobecnit na široké použití v obecné populaci, kde rovnováha rizik a přínosů nemůže být spolehlivě předpovězena. Obecné doporučení k užívání suplement k prevenci rakoviny by mohlo mít nečekané nepříznivé efekty. Suplementa nejsou pro prevenci rakoviny doporučena, je preferováno zvýšení příjmu relevantních nutrientů běžnou stravou.

Výživová doporučení pro prevenci nádorů

Konkrétní výživová doporučení pro snížení rizika vzniku nádorů vyplývají z předchozího textu a ze-

jména tabulkových shrnutí faktorů s prokázaným efektem. Praktická rada tedy spočívá v doporučení omezení těch potravin a nápojů, kde je prokázán vliv na zvýšení rizika, a naopak v dostatečné konzumaci těch, kde je prokázán vliv ochranný. Velmi podrobně lze tato doporučení dohledat na již zmíněných stránkách Amerického institutu pro výzkum rakoviny a v tam dostupných obsáhlých zprávách [5]. Protože však při vši závažnosti nádorů nás reálně ohrožují i jiná onemocnění se vztahem k výživě, je vhodné se v reálném životě řídit rovněž obecnými výživovými doporučeními. Přestože řada výživových faktorů působí ohledně nádorového rizika značně specificky, zásadní rysy mají nádorová i obecná výživová doporučení podobné. Jako prakticky nejstručnější a přitom nejvýstižnější je možné zmínit požadavek na pestrost, rozmanitost, a současně vyváženost stravy. Aktuální obecná výživová doporučení pro ČR publikovala Česká společnost pro výživu (<http://www.vyzivaspol.cz/rubrika-dokumenty/konecne-zneni-vyzivovych-doporuceni.html>).

Literatura

1. Anand P, Kunnumakara AB, Sundaram Ch et al. Cancer is a preventable disease that requires major lifestyle changes. *Pharm Res* 2008; 25(9): 2097–2116.
2. EFSA – European. Available from: <http://www.efsa.europa.eu/en/topics/topic/nutrition.htm>.
3. Ec.europa.eu [homepage on the Internet]. European Commission for Health and Consumers – Food. Available from: http://ec.europa.eu/food/food/labellingnutrition/claims/health_claims_en.htm.
4. Kushi LH, Byers T, Doyle C et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: Reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(5): 254–281.
5. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington D.C.: AICR 2007: 517.

VLIV OBEZITY NA RIZIKO VZNIKU NÁDOROVÝCH ONEMOCNĚNÍ

Fiala J.^{1,2}

¹ Ústav preventivního lékařství LF MU, Brno

² Mezinárodní centrum klinického výzkumu, FN u sv. Anny v Brně

Definice, měření, kritéria, klasifikace

Nadváha a obezita jsou definovány jako nadbytek tělesného tuku. Ten vzniká ukládáním přebytečné energie do zásoby. Tato schopnost byla evolučně velmi důležitá pro přežití homo sapiens, neboť během přibližně 250 000 let existence tohoto druhu bylo zajištěn příjem potravy velmi nepravidelné a často se vyskytovala období delšího, nežřídka smrtícího hladovění. Schopnost ukládat energii do zásoby byla tedy v této situaci klíčovou pro přežití. Zatímco potravní nejistota endemicky zůstává, zvláště v Africe a Asii, většina lidí na světě, a zejména v jeho tzv. vyspělých částech, má neustálý přístup k mnohem většímu množství energie, než spotřebuje, k čemuž dále výrazně přispívá snížení energetického výdeje v důsledku nedostatečné pohybové aktivity. Nadbytek tuku zcela přestává plnit svoji pozitivní funkci, pro kterou již není uplatnění, a naopak velmi výrazně přispívá ke vzniku chronických neinfekčních onemocnění výrazně zkracujících život a zhoršujících jeho kvalitu. Velmi významně se tento příspěvek týká nádorových onemocnění.

Přestože rozhodující je skutečně obsah tuku v těle, zdaleka nejčastěji se vlastní měření provádí vážením tělesné hmotnosti. Je to z toho důvodu, že přímé stanovení tuku je relativně náročné, vyžadující přístrojové vybavení, a různé přístroje či metody mohou dávat různé výsledky. Hmotnost se dá měřit velmi snadno a přesně, a navíc je dobrým markerem obsahu tělesného tuku, zejména při použití nejčastějšího indexu, BMI, který získáme tak, že hmotnost v kilogramech vydělíme čtvercem výšky v metrech (kg/m^2). Za většiny okolností BMI funguje jako dosti spolehlivý ukazatel tělesného tuku, i když ne vždy tato metoda poskytuje spolehlivé výsledky. Především lidé s výraznou muskulaturou, jako jsou aktivní sportovci či manuálně pracující, mají relativně vy-

Adresa pro korespondenci:

doc. MUDr. Jindřich Fiala, CSc.
Ústav preventivního lékařství LF MU
Kamenice 5
625 00 Brno
jfiala@med.muni.cz

soký BMI i v případech, kdy mají relativně málo tělesného tuku. Přesto pro účely hodnocení vztahu mezi obezitou a rizikem rakoviny je BMI stále jednoznačně nejrozšířenějším měřeným a hodnoceným ukazatelem, přestože je možné použití i jiných metod, jako třeba měření tělesného tuku bioimpedancí či prosté měření obvodu břicha a pasu. Tyto metody na rozdíl od BMI umožňují navíc posuzovat i rozložení tuku, což se i ve vztahu k nádorům ukazuje jako důležitý parametr, zejména abdominální a viscerální lokalizace.

Co se týče kritérií, BMI v rozmezí 18,5–25 je všeobecně považován za zdravý a normální a je takto definována kategorie přiměřené hmotnosti či zdravé, normální váhy. Toto je přibližně ekvivalentní 12–20 % tělesného tuku u dospělých mužů a 17–25 % tuku u dospělých žen. Kategorie nadváhy je definována rozmezím BMI 25–30, což je ekvivalentní přibližně 20–25 % tuku u mužů a 25–30 % u žen. BMI nad 30 určuje obezitu, tedy ekvivalent tělesného tuku nad 25 % u mužů a nad 30 % u žen. Obezita je dále ještě klasifikována podrobněji do stupňů, kdy II. stupeň stanovuje BMI nad 35 a III. stupeň BMI nad 40.

Přestože tento článek je zaměřen výhradně na vliv obezity na riziko vzniku nádorů, zde jen malá poznámka k onkologickým pacientům. Příliš nízký BMI jich má jen asi 9 %. I při vysokém BMI však mohou být v malnutrici, protože mají úbytek svaloviny.

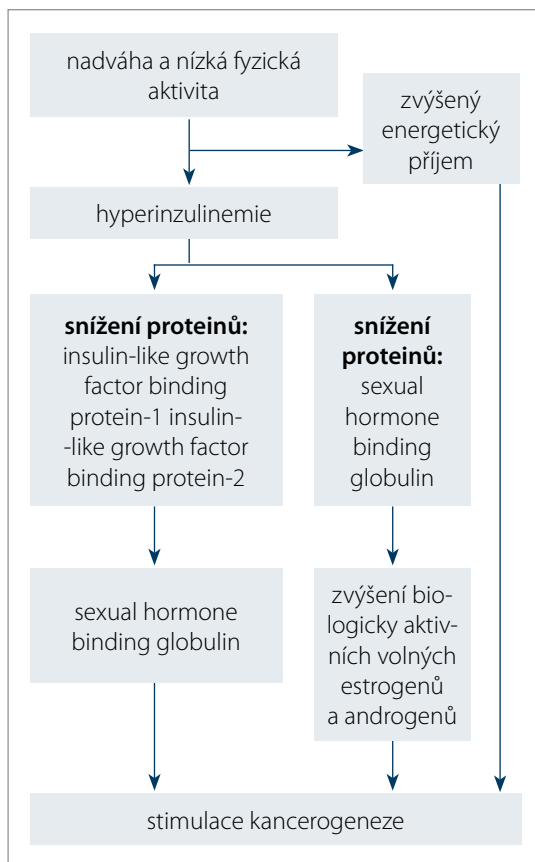


Schéma 1. Patofyziologické souvislosti nadváhy se vznikem karcinomu.

Co se týče využití měření obvodu přes břicho, zde jsou považovány za rizikové hodnoty > 80 cm u žen a > 94 cm u mužů. Od těchto hodnot až do 87 cm u žen a 101 cm u mužů jde o rozmezí odpovídající nadváze, ještě vyšší hodnoty potom odpovídají obezitě. Při hodnocení se nezohledňuje tělesná výška. Je ale třeba upozornit na správné metodické provedení, neměřit jako obvod pasu, ale jako největší obvod přes pupek!

Význam a postavení obezity mezi nádorovými riziky

Obezita patří mezi vůbec nejvýznamnější faktory ovlivňující riziko vzniku nádorů. Odhaduje se, že nadváha a obezita zodpovídají globálně za 14–20 % veškeré nádorové úmrtnosti [1]. Někdy bývá v pořadí reálného významu z hlediska možností ovlivnění ri-

zika rakoviny stavěna hned za kouření. To je poměrně reálné, zvláště pokud si uvědomíme, že obezita je obvykle řazena mezi výživové faktory a pod jejich hlavičkou je uváděna a hodnocena. Jestliže tedy výživovým faktorům je v globále přičítáno 30–35 % nádorové úmrtnosti, pak i z toho je zřejmé, na jak velké části tohoto efektu se nadváha a obezita podílejí. Obezita je nepochybně s výživou spojena velmi silně. V podstatě se jedná o přímý důsledek energetického příjmu (tedy jasně výživového faktoru), ovšem společně s nedostatkem energetického výdeje, realizovaného pohybovou aktivitou. Jakkoliv je podíl obézních značný, není takto exponována ani zdaleka celá populace. Na rozdíl od všudypřítomné všeobecné expozice stravou tedy můžeme populaci rozdělit na obézní a neobézní a navíc to lze učinit na základě jasně definovaných, a dokonce snadno a objektivně měřitelných kritérií. To představuje dobré východisko pro výzkumné sledování (porovnávání obézních s neobézními), a rovněž lze přinejmenším teoreticky zvažovat možnost odstranění tohoto rizikového faktoru v rámci primární prevence. Aktuálně je ale význam obezity dán i její prevalencí, která dosahuje globálně takových hodnot, že se oprávněně používá termín pandemie, a obezita je považována za prakticky nevýznamnější zdravotní hrozbu současnosti. Není také žádným tajemstvím, že Česká republika se nachází na předních pozicích tohoto pomyslného nechvalného žebříčku, a to nejen v evropském, ale i celosvětovém měřítku. Dle recentních dostupných údajů [2] je v ČR obézních 23,9 % mužů a 22,3 % žen. K tomu nadváhu má 42,8 % mužů a 29,2 % žen. Z toho vyplývá, že vyšší než průměrnou váhu má u nás 66,7 % mužů a 51,5 % žen!

Mechanismy účinku

Ovlivnění rizika se děje řadou mechanismů, z nichž některé jsou specifické pro určité nádory (schéma 1). Tyto mechanismy zahrnují efekt na metabolismus tuků a cukrů, imunitní funkce, hladiny hormonů (včetně inzulinu a estradiolu), faktory regulující proliferaci a růst buněk (jako tzv. „inzulinu podobný růstový faktor-1“) a na proteiny, které činí hormony méně či více dostupnými pro tkáň (jako pohlavní hormony vázající globulin). Například v případě adenokarcinomu jícnu je riziko zvyšováno gastroezofageálním refluxem, provázejícím obezitu, tedy zpětným žaludkovo-jícnovým průnikem potravy a především žaludeční kyseliny.

Tab. 1. Nadváha a obezita – kategorie důkazů o vlivu na riziko rakoviny.

Kategorie	Snižuje riziko		Zvyšuje riziko	
	expozice	nádor	expozice	nádor
přesvědčivé			tělesná tloušťka	jícen pankreas kolorektum prs (post-meno)
			abdominální tuk	endometrium ledviny kolorektum
			tělesná tloušťka	žlučník
pravděpodobné	tělesná tloušťka	prs (pre-meno)	abdominální tuk	pankreas prs (post-meno) endometrium
			přírůstek váhy v dospělosti	prs (post-meno)
omezené – nasvědčující			tělesná tloušťka podváha	játra plíce

Obezita a nečinnost vedou ke změnám v metabolismu včetně metabolismu endogenních hormonů, inzulínu, biologicky dostupných pohlavních steroidních hormonů, inzulínu podobného růstového faktoru-1 (insulin-like growth factor-1) a jeho vazebných proteinů.

Obezita a fyzická inaktivita vytvářejí chronickou hyperinzulinemii a inzulínovou rezistenci. Chronická hyperinzulinemie způsobuje snížení tzv. insulin-like growth factor binding protein (IGFBP), snížení koncentrace sex hormones binding globulin (SHBG) a vzestup plazmatické hladiny insulin-like growth factor (IGF-1) a plazmatické hladiny biologicky aktivních (na proteiny nevázaných) pohlavních hormonů.

Obezita vede k tvorbě estrogenů v periferní tukové tkáni z androgenů, a tedy k vyšším hladinám estrogenů u mužů a u žen.

Konečně u některých premenopauzálních žen může obezita a hyperinzulinizmus způsobit ovariální hyperandrogenismus, chronickou anovulaci, a tedy nedostatečnou tvorbu gestagenů vaječníky.

Vyšší hladina estrogenů u postmenopauzálních obézních žen je asi jedním z faktorů způsobujících vyšší incidenci karcinomu prsu. U premenopauzálních žen může být vznik karcinomu endometria dů-

sledkem ovariálního hyperandrogenizmu a nedostatku progesteronu.

Souvislost plazmatických hladin pohlavních hormonů s premenopauzálním karcinomem prsu a karcinomem prostaty je již méně jasná. Zřejmě chronicky zvýšená hladina inzulínu může souviset s vyšším rizikem karcinomu endometria a tlustého střeva. Vyšší výskyt karcinomu endometria, tlustého střeva, pankreatu a ledvin je pozorován u diabetiků 2. typu, kteří mají obvykle vyšší hladiny endogenního inzulínu. Chronická hyperinzulinemie je přímým stimulačním faktorem pro inzulínový receptor a může zvýšit biologickou aktivitu insulin-like growth factor-1 tím, že sníží koncentraci jejich vazebných proteinů (insulin-like growth factor binding globulin). V současnosti se považuje souvislost vyšší hladiny insulin-like growth factor-1 s vyšší incidencí premenopauzálního karcinomu prsu, karcinomu prostaty a karcinomu kolorekta za prokázanou.

Stimulační vliv na karcinogenezi může mít i zvýšená nabídka energie buňkám. Vysoký příjem energie se jeví jako faktor s přímým rizikovým vlivem, což je dáno zřejmě tím, že nadbytek přívodu energie do buňky může zvýšit pohotovost k replikaci, a tím i nádorové riziko. Vysoký příjem energie v dětství (spolu s nízkou pohybovou aktivitou) je jednou z příčin rych-

lého růstu v dětství, vyšší tělesné výšky v dospělosti a časně menarché. Pracovní skupina IARC (Mezinárodní skupina pro výzkum rakoviny) uvádí, že v experimentech na zvířatech mělo omezení přívodu energie inhibiční vliv na vznik rakoviny mléčné žlázy, tlustého střeva, kůže, jater, hypofýzy a lymfomů.

Přehled kvality důkazů o vlivu obezity

Přehled důkazů o vlivu tělesného tuku nádorové riziko shrnuje tab. 1. Potvrzení o tom, že nadbytek tělesného tuku zvyšuje riziko vzniku nádorů, je nyní výrazně silnější než před 10–15 lety. Tehdy byly přesvědčivé důkazy pouze pro rakovinu endometria a důkazy v kategorii „efekt pravděpodobný“ pro rakovinu prsu a ledvin. Některá další hodnocení byla ještě v kategorii „možných“. Nyní je tedy plných šest nádorů v kategorii jasně prokázaného rizika, a navíc rakovina žlučníku v kategorii „efekt pravděpodobný“. Tyto nádory mohou být tedy aktuálně označovány za související příčinně s obezitou. Tabulka kromě toho specifikuje i vliv určitých forem nadbytku tuku (distribuce) či jeho dynamiky (abdominální tuk, přírůstek váhy v dospělosti). V kategorii pravděpodobného efektu se dále objevil opačný účinek, tedy snížení rizika pro premenopauzální rakovinu prsu.

Důkazy pro zvýšení rizika rakoviny jater jsou zatím příliš limitované, takže zde o prokázané kauzální souvislosti hovořit momentálně nelze. Stejně tak jsou limitované důkazy o tom, že podváha by mohla přispívat k riziku rakoviny plic. Zde ale nemohou být vyloučeny matoucí faktory jako kouření a jiná plicní onemocnění.

Nádory související příčinně s nadbytkem tělesného tuku

Jícen

Jsou přesvědčivé důkazy, že nadměrné množství tělesného tuku zvyšuje riziko vzniku adenokarcinomu jícnu. Studie většinou hodnotily tělesný tuk podle měřeného BMI a porovnávaly se skupiny s nejvyšším BMI oproti nejnižším. Souhrnný odhad relativního rizika z case-control studií [3] vychází 1,11 (95% CI 1,07–1,15) na 1 kg/m², což představuje zvýšení rizika o 55 % na každých 5 kg/m² za předpokladu lineárního vztahu (přestože nelineární není vyloučen). Dle jiného zdroje vychází pro americkou studovanou kohortu sumární relativní riziko úmrtí na rakovinu jícnu 1,91 pro muže a 2,64 pro ženy, obojí pro BMI > 30 [4].

Pankreas

Je dostatečné množství studií, v řádu desítek, a to jak case-control, tak kohortových, které přinášejí dostatečné důkazy o efektu. Souhrnný odhad efektu na základě meta-analýzy kohortových studií (relativní riziko) činí 1,14 (95% CI 1,07–1,22) na 5 kg/m² [3]. Dle rozsáhlé americké kohorty je uváděno sumární relativní riziko úmrtí na rakovinu pankreatu 2,61 pro muže (BMI > 30) a 2,76 pro ženy (BMI > 40) [4].

Kolorektum

K dispozici je více než 150 studií, které zkoumaly vztah mezi tělesným tukem a rizikem rakoviny tlustého střeva a konečníku. Meta-analýza 28 kohortových studií ukázala souhrnný odhad relativního rizika 1,03 (95% CI 1,02–1,04) na kg/m², což by mělo představovat zvýšení rizika o 15 % na každých 5 kg/m² [3]. Při stratifikaci podle lokalizace data ukazují na vyšší riziko pro nádory tlustého střeva než pro nádory konečníku. Na základě sledování americké kohorty [4] bylo vypočteno relativní riziko úmrtí na kolorektální karcinom vlivem obezity 1,84 pro muže (BMI > 30) a 1,46 pro ženy (BMI > 40) [4].

Prs

Nádory prsu jsou ve vztahu k riziku danému obezitou zřejmě nejzajímavější, alespoň co se týče kontroverze tohoto vztahu. Zásadní rozdíl je dán předělem menopauzy. Jsou přesvědčivé důkazy o rizikovosti obezity vzhledem k postmenopauzálnímu výskytu. Meta-analýza 17 kohortových studií ukázala souhrnný odhad relativního rizika 1,03 (95% CI 1,01–1,04) na 2 kg/m², což by působilo zvýšení rizika o 8 % na každých 5 kg/m², za předpokladu lineárního vztahu. Meta-analýza 48 case-control studií ukázala souhrnný odhad relativního rizika 1,05 (95% CI 1,05–1,06) na 2 kg/m², což by působilo zvýšení rizika o 13 % na každých 5 kg/m² [3]. Dle výsledků velké americké kohortové studie [4] bylo vypočteno relativní riziko úmrtí na rakovinu prsu vlivem obezity 2,12 (BMI > 40).

Zcela jiná situace je ohledně premenopauzálního výskytu. Zde jsou poměrně silné důkazy o tom, že obezita naopak proti rakovině chrání. Důkazy splňují kritéria kategorie „efekt pravděpodobný“. Meta-analýza bylo možné provést na 14 kohortových studiích a souhrnný odhad relativního rizika je 0,94 (95% CI

0,92–0,95) na 2 kg/m², což by působilo snížení rizika o 15 % na každých 5 kg/m². Rovněž byla provedena meta-analýza 51 case-control studií se souhrnným odhadem relativního rizika 0,97 (95% CI 0,96–0,97) na 2 kg/m².

Zatímco pro efekt ohledně postmenopauzálního výskytu jsou logické vysvětlující mechanismy odpovídající obecně platným mechanismům účinku obezity, pro premenopauzální efekt jsou v této oblasti trhliny. V podstatě jednoznačné a dobře přijatelné vysvětlení mechanismu není. Jsou teorie, že ženy před menopauzou s nadváhou mohou být chráněny, protože bývají častěji anovulační, a tím méně exponovány endogennímu progesteronu. Avšak tuto teorii příliš nepodporují novější výzkumy, které naopak přepokládají, že přirozený progesteron je spíše protektivní a že ženy, které jsou dobře živeny, či dokonce s „nadvýživou“ a které mohou mít lehkou nadváhu, mohou být chráněny svým fertilmím stavem. Jiným možným mechanismem je, že zvýšené hladiny estrogeneru produkovaného tukovou tkání u dětí s nadváhou mohou indukovat časnou diferenciaci prsu a eliminovat tím cíle k maligní transformaci. Jasně ale je, že věkově specifický charakter spojitosti rizika rakoviny prsu s BMI je z velké části vysvětlen prostě souvislostí s endogenními hladinami pohlavních hormonů, které podléhají věkovým změnám.

Endometrium

Nádory endometria patří mezi ty, kde je souvislost s obezitou známa nejdéle a důkazy jsou přesvědčivé. Meta-analýza 15 kohortových studií poskytla souhrnný odhad relativního rizika 1,52 (95% CI 1,35–1,72) a meta-analýza 28 case-control studií ukázala relativní riziko 1,56 (95% CI 1,45–1,66) [3]. Výsledky velké americké kohorty [4] vedou k hodnotě relativního rizika 6,25, což je hodnota extrémně vysoká, byť se týká BMI > 40, a v této souvislosti je ze všech nádorových lokalizací vůbec nejvyšší.

Ledviny

Důkazy pro rakovinu ledvin se řadí mezi ty, které jsou známé poměrně dlouho a postupně dále posílily a posunuly se z kategorie pravděpodobného efektu do kategorie přesvědčivých důkazů. Meta-analýza sedmi kohortových studií ukázala souhrnný odhad relativního rizika 1,31 (95% CI 1,24–1,39) na 5 kg/m²,

odhad z meta-analýzy case-control studií vedl k hodnotě 2,05 (95% CI 1,43–2,92) [3]. Velká americká kohortová studie [4] uvádí relativní riziko úmrtí na rakovinu ledvin vlivem obezity 1,70 u mužů (BMI > 35) a 4,75 u žen (BMI > 40).

Žlučník

Důkazy ohledně vlivu obezity na rakovinu žlučníku zatím nespĺnily kritéria k zařazení do kategorie „přesvědčivé“, nicméně i kategorie umožňují použít formulaci, že „obezita je pravděpodobně příčinnou rakoviny žlučníku“ je dostatečně silná. Meta-analýza čtyř kohortových studií vedla k souhrnnému odhadu relativního rizika 1,23 (95% CI 1,15–1,32) na 5 kg/m² odhad z meta-analýzy case-control studií vedl k hodnotě 1,19 (95% CI 0,81–1,75) na 5 kg/m² [3]. Velká americká kohortová studie [4] uvádí relativní riziko úmrtí na rakovinu žlučníku vlivem obezity 1,76 u mužů (BMI > 30) a 2,13 u žen (BMI > 30).

Kromě obecných mechanismů účinku (uvedených v příslušné kapitole výše) je obezita známou příčinou tvorby žlučových kamenů, kteréžto zvyšují riziko rakoviny žlučníku. Týká se to především kamenů s vysokým obsahem cholesterolu. Vysoký obsah cholesterolu ve žluči může být způsoben inzulinovou rezistencí, která je působena obezitou. Inzulinová rezistence může nezávisle zvýšit cholesterolovou syntézu v játrech a snížit cholesterolovou absorpci. Hladiny cholesterolu ve žluči jsou také pohlavně závislé, ženy vylučují více cholesterolu do žluči než muži. Tvorba žlučových kamenů je také silně asociována s hubnutím dietami, zejména pokud to zahrnuje rychlou ztrátu váhy, jak je možno vidět v případě velmi nízkooenergetických diet nebo bariatrické chirurgie. Uvedené riziko žlučových kamenů je také spojeno s „jo-jo efektem“, s kolísáním váhy (weight cycling), které je častým atributem obezity a diet.

Závěr

Vzhledem k tomu, jak významné riziko pro vznik nádorů, ale samozřejmě i mnoha dalších závažných zdravotních poruch představují nadváha a zejména obezita, je na místě alespoň krátká zmínka o možnostech boje proti obezitě, byť je to téma nejen na samostatný článek, ale spíše knihu. Zdaleka nejúčinnějším prostředkem je prevence, udržování si při-

měřené hmotnosti již od dětství a dále po celý život. Toto je na zodpovědnosti každého jednotlivce, resp. rodin a rodičů v období dětství, a rovněž i školy a základního vzdělání. Ne nadarmo patří doporučení ohledně udržování přiměřené hmotnosti mezi ta nejzákladnější v nádorové prevenci, ale stejně tak v obecných výživových doporučeních a doporučeních zdravého životního stylu. Dále je třeba přiznat si, že jedinou cestou k přiměřené hmotnosti je rovnováha mezi energetickým příjmem a energetickým výdejem (pohybovou aktivitou). A rovněž redukce hmotnosti musí být založena na omezení energetického příjmu a zvýšení energetického výdeje. Z toho jasně plyne, že je především třeba změnit chování dotyčného člověka. Obezita je také mnohem více než čímkoliv jiným poruchou chování, byť se na ní jistě mohou podílet i další faktory, např. individuální typ metabolismu. Pokud vlastní vůle a snaha dotyčného selhávají, potom je možno požádat o pomoc odborníky. Základní by měla jistě být cesta přes obvod-

ního lékaře, jinak existuje pět center pro diagnostiku a léčbu obezity (v Praze, Plzni, Hradci Králové, Brně a Ostravě). Příslušné informace jsou nejlépe soustředěné na stránkách České obezitologické společnosti (www.obesitas.cz). Jinak neřešitelné případy mohou být indikovány až k medikamentózní léčbě či chirurgické bandáži, nicméně na druhé straně, zdaleka ne každou obezitu by mělo řešit odborné specializované pracoviště.

Literatura

1. Kushi LH, Byers T, Doyle C et al. American Cancer Society Guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: Reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 2006; 56(5): 254–281.
2. IASO.org [homepage on the Internet]. International Obesity Taskforce. Available from: <http://www.iaso.org/iotf/obesity>.
3. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington D.C.: AICR 2007: 517.
4. Calle EE, Rodríguez C, Walker-Thurmond K et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied Cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348(17): 1625–1637.

POHYBOVÁ AKTIVITA JAKO PROSTŘEDEK PREVENCE

Vyhlídal T.

Katedra aplikovaných pohybových aktivit, FTKUP v Olomouci

Pohybová aktivita se považuje za jeden z nejdůležitějších pilířů zdraví. Ačkoliv je zdraví značně frekventovaným pojmem každodenní lidské komunikace, jeho význam není jednoduché definovat. Světová zdravotnická organizace [1] pojem zdraví označuje jako stav naprosté tělesné, duševní a sociální pohody. Křivohlavý [2] definuje zdraví jako „celkový (tělesný, psychický, sociální a duchovní) stav člověka, který mu umožňuje dosahovat optimální kvality života a není překážkou obdobnému snažení druhých lidí“. V oblasti zdraví má své nezastupitelné místo pohybová aktivita, přestože její význam a vliv na naše zdraví bývají společností mnohdy opomíjeni.

Pod pojmem pohybová aktivita v širším smyslu tohoto slova rozumíme jakoukoliv lidskou činnost, a to uvědomělou či neuvědomělou, která souvisí s pohybem člověka. Frömel, Novosad a Svozil [3] popisují pohybovou aktivitu jako „komplex lidského chování, které zahrnuje všechny pohybové činnosti člověka. Je uskutečňována zapojením kosterního svalstva při současné spotřebě energie“. Dle Čelikovského [4] je pohybová aktivita definována jako „veškerý motorický projev člověka zahrnující pohybové úkoly každodenního života, lokomoční, pracovní a další účelové pohyby, tělesnou výchovu, sport a pohybovou rekreaci“. Dobrý [5] označuje pohybovou aktivitu jako jakýkoliv vykonávaný pohyb, který je vyprodukovaný svaly a který potřebuje ke své realizaci energii.

Pravidelné pohybové aktivity (PA) jsou vhodným prostředkem pro celkové zdraví a zlepšení kvality života jedinců všech věkových skupin [6,7]. Bohužel se v dnešní době prosazuje stále více sedavý způsob života, který má negativní důsledky na lidské zdraví. Již před mnoha tisíci lety bylo lidstvo vystaveno poměrně značné fyzické aktivitě, např. při získávání potravy. Z důvodu rozvoje zemědělství a průmyslu za posledních 150 až 200 let ale začala potřeba každodenní fyzické aktivity výrazně klesat. Této náhlé změně podmínek se lidský organizmus jen těžko přizpůsoboval. Málokdo ví, že fyzická nečinnost je dnes

Adresa pro korespondenci:

Mgr. Tomáš Vyhlídal

Fakulta tělesné kultury

Univerzita Palackého v Olomouci

Třída míru 115

771 11 Olomouc

vyhlidal.tomas@upol.cz

považována za rizikový faktor mnoha zhoubných nádorů, a proto je alespoň minimální „dávka“ pohybu pro naše zdraví nezbytně nutná [8]. Díky pravidelné pohybové aktivitě dochází v lidském těle k funkčním a morfologickým změnám, které vedou k zamezení vzniku nemoci nebo jejich oddálení [9]. Dle mnoha autorů [1,9–12] má pravidelná pohybová aktivita např. tyto výhody:

- rozvoj kardiovaskulární a svalové zdatnosti,
- zvýšení kardiovaskulárního a metabolického zdraví,
- zvýšení hustoty a odolnosti kostní tkáně,
- zvýšení podílu aktivní svalové hmoty,
- snížení rizika ischemické choroby srdeční a cévní mozkové příhody,
- snížení rizika diabetu mellitu 2. typu,
- snížení rizika rakoviny tlustého střeva a prsu,
- prevence nadváhy a redukce hmotnosti.

Pohybová aktivita patří bezesporu mezi základní pilíře prevence všech civilizačních onemocnění. Otázka prevence je ovšem velmi problematická, a to převážně z toho důvodu, že není systémově řešena. Je velmi důležité, aby se podpora pohybových aktivit stala v politice státu prioritou. Zdravotnické systémy mohou usnadnit a koordinovat PA jako podporu zdraví tím, že z pohybové aktivity vytvoří nezbytnou součást primární prevence.

Značný motivační vliv na pacienta má pak zejména lékař, který svým působením, autoritou či přesvědče-

ním může zájem o fyzickou aktivitu u pacienta vyvolat [8]. Lékaři, zdravotní sestry, fyzioterapeuti a další odborníci v oblasti zdraví mohou poskytovat poradenství v oblasti pohybových aktivit nebo odkazovat na specialisty v oboru. Podpora PA je jedním z nejúčinnějších a nejefektivnějších způsobů, jak předcházet nemocem. Podpora PA je také mnohem ekonomičtější a efektivnější než následná léčba.

Významným strategickým dokumentem v oblasti podpory pohybových aktivit je dokument „EU Physical Activity Guidelines“, který byl vytvořen pracovní skupinou Evropské unie „Sport a zdraví“. Tato doporučení pohybové aktivity se zaměřují mimo jiné také na oblast veřejného zdraví, zdravotní péče a zdravotních pojišťoven.

Regionální kancelář WHO pro Evropu shrnula existující doporučení pro pohybovou aktivitu, kterou využívají členské země Evropské unie. Ve všech případech se doporučuje minimálně 30 min pohybové aktivity alespoň pět dní v týdnu pro všechny dospělé. Tato doporučení vycházela z typu a množství pohybové aktivity, které jsou potřebné pro celkový přínos pro zdraví. Dle dokumentu EU Physical Activity Guidelines [9] se doporučení pro pohybovou aktivitu liší dle cílových skupin populace (děti školního věku, dospělí ve věku 18–65 let, dospělí starší 65 let).

Pro děti školního věku je denně doporučována pohybová aktivita (PA) středně až vysoké intenzity po dobu 60 min. Tuto dávku lze také sestavit z více částí, ale minimální délka jedné části PA by neměla být kratší než 10 min. Především v dětském věku by se mělo jednat o spontánní činnosti herního charakteru.

Pro dospělé ve věku 18–65 let je doporučováno dosažení minimálně 30 min PA střední intenzity po dobu pěti dní v týdnu nebo alespoň 20 min PA vysoké intenzity po dobu tří dnů v týdnu. Centra pro regulaci a prevenci nemocí ministerstva zdravotnictví Spojených států a Americká vysoká škola sportovního lékařství uvádějí za aktivity střední intenzity (spaluje se 3,5–7 kcal/min) např. klidnou jízdu na kolečkových bruslích, chůzi po schodech, chůzi dolů z kopce, chůzi na rovině o rychlosti 4,8–7,2 km/h. Mezi aktivity vysoké intenzity patří např. závodní chůze (rychlost 8 km/h a vyšší), kondiční běh, rychlá chůze do kopce, turistika s batohem, rychlá jízda na kolečkových bruslích.

U dospělých starších 65 let se klade velký význam na silová cvičení a cvičení pro udržení rovnováhy jako prevenci předcházení pádům.

Na doporučení pracovní skupiny EU „Sport a zdraví“ navazuje z července 2011 doporučení významné americké organizace zabývající se oblastí pohybových aktivit ve vztahu ke zdraví American College of Sports Medicine – ACSM. Autoři doporučení zdůrazňují skutečnosti, že výsledky mnoha studií dokazují, že přínos pohybové aktivity pro zdraví vysoce převyšuje případná rizika spojená s jednotlivými cvičeními. Cvičební program každého z nás by měl zahrnovat kardiorepirační cvičení, posilovací cvičení, neuromotorické cvičení a cvičení zvyšující flexibilitu.

U kardiorepiračního cvičení je doporučovaná pohybová aktivita alespoň 150 min týdně. To představuje 30–60 min středně intenzivního cvičení pět dní v týdnu nebo 20–60 min intenzivního cvičení tři dny v týdnu. Doporučuje se progresivní zvyšování velikosti zátěže. Pokud cvičení považujeme za snadné, je potřeba cvičební dobu prodloužit, zvýšit rychlost pohybu nebo velikost zátěže.

U posilovacích cviků se doporučuje zatěžovat každou z hlavních svalových skupin 2–3krát týdně. U cviků zaměřených na zlepšení síly a výbušnosti svalů se doporučuje provádět 2–4 série cviků, jedna série by se měla skládat z 8–12 opakování pro zlepšení síly a výbušnosti, 10–15 opakování pro zvýšení síly a začátečníků a 15–20 opakování pro zvýšení svalové vytrvalosti. Mezi dvěma po sobě následujícími tréninky je doporučen odpočinek v délce 48 hod. Cvičení zaměřená na pružnost (flexibilitu) by byla vhodná realizovat alespoň 2–3krát týdně. Sval by měl být v protažení udržován alespoň 10–30 s a cvik má být proveden 2–4krát. Je důležité dodržet pravidlo, že svaly se protahují, když jsou zahřáté, a cvičení nesmí bolet. Neuromotorické cvičení je doporučováno 2–3 dny v týdnu. Mají být zařazeny cviky pro rozvoj rovnováhy, koordinace a zefektivnění chůze. Vhodné jsou formy cvičení jako např. jóga nebo tai chi [13].

V dnešní době již existuje dostatek vědeckých studií, které potvrzují, že vhodná pohybová aktivita převážně střední a vyšší intenzity má pozitivní vliv na prevenci maligních nádorů. Většina (42 ze 48) vědeckých studií dokazuje [14], že se zvýšením úrovně pohybové aktivity klesá prokazatelně výskyt rizikových faktorů zhoubných nádorů tlustého střeva. Dochází ke snížení rizika výskytu zhoubného nádoru o 40–50 %

Tab. 1. Pohybové aktivity.

Intenzita pohybové aktivity (PA)	Velikost zátěže	Vhodný druh PA
nízká intenzita PA	35–60 % SF _{max} < 3 METs nebo < 4 kcal/min	chůze do 4 km/h, jízda na kole 10 km/h, jóga, strečink, zdravotní gymnastika, tai-chi, kalanetika
	podprahový efekt, cílem uvolnění, regenerace, zvýšení kloubní pohyblivosti min. 60 min každý den	
střední intenzita PA	60–75 % SF _{max} 3–6 METs nebo 3,5–7 kcal/min	chůze 4,8–7,2 km/h, jízda na kole 15 km/h lyžování, cyklistika, chůze, plavání, bruslení, in-line, nordic walking, spinnig, zumba
	udržovací efekt, cílem udržení fyzické zdatnosti min. 30 min 5krát týdně	
vysoká intenzita PA	80–90 % SF _{max} > 6 METs nebo > 7 kcal/min	chůze 8 km/h a více, jízda na kole více jak 19 km/h, sportovní hry, kruhový trénink, aerobik
	rozdávající efekt, cílem zlepšení aerobní zdatnosti min. 20 min 3krát týdně	

a pohybová aktivita má významný vliv na zvýšení imunity a snížení tranzitní doby trávení v tlustém střevě [15].

Snížení rizika pomocí PA u zhoubného nádoru prsu dokazuje 25 ze 36 studií. Riziko se působením PA snižuje o 30–40 %. Za hlavní hypotézu vysvětlující mechanismy snižování rizika se považuje především pokles doby působení estrogenu.

Celková úroveň vědeckých důkazů působení pohybové aktivity na snížení rizika zhoubných nádorů tlustého střeva a prsu se jeví jako přesvědčivá. Pravděpodobná úroveň vědeckých důkazů se jeví u zhoubných nádorů prostaty, kde snížení rizika potvrzuje 14 z 25 studií. Primární vliv má pohybová aktivita na snížení produkce testosteronu. Ke snížení rizika dochází v 10–30 %. U zhoubných nádorů plic a dělohy se předpokládá, že pravidelnou pohybovou aktivitou lze snížit riziko výskytu o 30–40 %. Z hlediska úrovně vědeckých důkazů lze toto tvrzení brát za možné. U zhoubných nádorů plic toto tvrzení potvrzuje 7 z 10 vědeckých studií. Pohybová aktivita v tomto případě zvyšuje funkci plic, zvyšuje imunitní pochody a obranu proti kyslíkovým radikálům [15].

Je důležité si uvědomit, že zodpovědnost za naše zdraví si neseme každý sám. Prevence začíná již v uvědomění si našeho zdraví, ve změně životního stylu a v předcházení rizikovým faktorům vzniku nemoci.

Pohybová aktivita patří společně s předcházením kouření a správnou životosprávou mezi tři klíčové faktory předcházení rakoviny.

Doporučení pohybové aktivity

1. Vnímejte pohybovou aktivitu jako přirozenou součást vašeho života.
2. Vnímejte pohyb jako lék.
3. Pokuste se být co nejvíce pohybově aktivní.
4. Využívejte všech dostupných prostředků k realizaci pohybové aktivity.
5. Dodržujte alespoň 30 min PA střední intenzity po dobu pěti dnů v týdnu nebo 20 min vysoké intenzity po dobu tří dnů v týdnu.
6. Uvědomte si, že nikdy není pozdě začít s pohybovou aktivitou.

Tento příspěvek vznikl v rámci projektu KRTEK V SÍTI, č. 22410220037.

Literatura

1. World Health Organization. WHO global strategy on diet, physical activity and health: European regional consultation meeting report. Copenhagen: Author 2003.
2. Křivohlavý J (ed.). Psychologie zdraví. 1. vyd. Praha: Portál 2003.
3. Frömel K, Novosad J, Svozil Z (eds). Pohybová aktivita a sportovní zájmy mládeže. Olomouc: Univerzita Palackého 1999.
4. Čelíkovský S. Encyklopedie tělesné kultury. 2. vyd. Praha: Olympia 1988.
5. Dobrý L. Dva důležité dokumenty ke srovnání a zamýšlení. Tělesná výchova a sport mládeže 2006; 72(4): 2–6.

6. Freedson PS. Electronic motion sensors and heart rate measures of physical activity in children. *J Sch Health* 1991; 61(5): 220–223.
7. Trost SG, Pate RR, Saunders R et al. A prospective study of the determinants of physical activity in rural fifth grade children. *Prev Med* 1997; 26(2): 257–263.
8. Janíková A, Radvanský J. Pohybová aktivita aneb pohyb jako lék? In: Janíková A, Doubek M et al (eds). *Jak si poradit s nádorovým onemocněním krve?* Praha: Mladá fronta 2012: 79–92.
9. EU Physical Activity Guidelines. Recommended Policy Actions in Support of Health-Enhancing Physical Activity. Brusel 2008.
10. Clapp JF 3rd, Kim H, Burciu B et al. Beginning regular exercise in early pregnancy: effect on fetoplacental growth. *Am J Obstet Gynaecol* 2000; 183(6): 1484–1488.
11. Vondruška V, Barták K (eds). *Pohybová aktivita ve zdraví a v nemoci*. 1. vyd. Hradec Králové: Klinika tělovýchovného lékařství FN a LF UK 1999.
12. Kopřivová J. Význam pohybových aktivit v životě člověka. In: *Sportovní pohybové aktivity ve vztahu ke zdraví a kvalitě života* 2003; 6: 35–40.
13. Gerber CE, Blissmer B, Deschenes MR et al. American College of Sports Medicine position stand. Quantity and quality of exercise for developing and maintaining cardiorespiratory, musculoskeletal and neuromotor fitness in apparently healthy adults: guidance for prescribing exercise. *Med Sci Sports Exerc* 2011; 43(7): 1334–1359.
14. Marrett D, Theis B, Ashbury FD. Workshop report: Physical activity and cancer prevention. *Chronic Dis Can* 2000; 21(4): 143–149.
15. Máček M, Máčková J. Může pohybová aktivita ovlivnit vznik zhoubných nádorů? *Prakt Lék* 2005; 85(2): 78–82.

STŘEVNÍ MIKROBIOTA, ZÁNĚT, KOLOREKTÁLNÍ KARCINOM A PROBIOTIKA

Frič P., Zavoral M., Suchánek Š.

Interní klinika 1. LF UK a ÚVN-VFN Praha

Úvod

Kolorektální karcinom (KRK) je nejčastějším zhoubným nádorem evropské populace (více než 400 000 nových onemocnění a více než 200 000 úmrtí ročně). V České republice se roční počet nových onemocnění pohybuje kolem 8 000 a úmrtí kolem 4 000. Tyto hodnoty patří k nejvyšším v Evropě. Je tragickou skutečností, že toto onemocnění působí tak velké ztráty, třebaže je to jeden z prevencí nejlépe ovlivnitelných a léčitelných malignomů, pokud se zjistí v časném stadiu. Známe významné prekancerózy KRK (adenom, idiopatický střevní zánět) a maligní transformace probíhá roky až desítky let. Velké možnosti má také primární prevence, která zahrnuje faktory prostředí a životní styl. Toto sdělení se zabývá významem střevních mikrobiotů, zánětlivého prostředí a probiotik v patogenezi a prevenci KRK.

Střevní mikrobiota (SM)

Poznatky o významu SM pro lidský organizmus ve zdraví a nemoci jsou poměrně nedávného data. Teprve v 70. letech minulého století bylo zjištěno, že mikroby tvoří 60 % sušiny stolice [1]. V roce 1998 vstoupila gastrointestinální mikrobiologie do nové éry, tzv. metagenomiky [2]. Tehdy byla zavedena detekce střevních mikrobů sekvenční molekulární genetickou metodou s použitím malých podjednotek ribozomální ribonukleové kyseliny (rRNA). Jejím principem je srovnávání sekvencí RNA bezpečně charakterizovaných mikrobiálních izolátů se sekvencemi zkoumaného vzorku, přičemž podobnost sekvencí je interpretována jako fylogenetická příbuznost. Tato metoda prokázala, že systém SM je mnohem větší, než se dosud předpokládalo. Celkový počet SM se odhaduje na 10^{14} , rodů (genera) na 1 800 a druhů (species) na 15 000–36 000. Počet střevních mikrobů je o řád větší než buněk lidského organismu a mikrobiální genom je o dva řády větší než lid-

Adresa pro korespondenci:

prof. MUDr. Přemysl Frič, DrSc.
Interní klinika 1 LF UK a ÚVN-VFN
169 02 Praha 6-Střešovice
premysl.fric@uvn.cz

ský (jaderný a mitochondriální). Dalším významným rozdílem oproti lidskému genomu je rychlá adaptabilita mikrobiálního genomu na podmínky prostředí.

Systém SM je postnatálně získaný orgán, který využívá velký povrch střeva (200 m^2) s množstvím nutričních substrátů. Metabolická aktivita SM je srovnatelná s metabolismem jater. Jeho vývoj v časném dětství je rozhodující pro vývoj a vyzrání **slizničního imunitního systému (SIS)**. SM a SIS společně mají kritický význam pro vývoj **střevní slizniční bariéry (SSB)** tvořené střevními epitelii a tzv. těsnými spojeními mezi nimi. Tyto tři složky vytvářejí vysoce integrovaný komplex, **gastrointestinální ekosystém (GIE)** [3]. GIE zajišťuje nositeli látkovou přeměnu, výživu a regulaci slizniční a systémové imunity.

SM vykazují gradient kvantitativní a kvalitativní, jakož i proximodistální a radiální (lumen – střevo). V jejunu je 10^3 – 10^4 mikrobů/g střevního obsahu a koncentrace vyšší než 10^5 je označována jako **dysbióza**, tj. kvantitativní i kvalitativní odchylka. V ileu je však považována za fyziologickou hodnota 10^7 a v Bauhinské chlopi a těsně nad ní 10^9 . Současně přibývá aborálně anaerobních mikrobiotů, které převažují v tračníku, a v rektu dosahují mikrobiota koncentrace 10^{12} [4,5]. SM významně ovlivňuje prostřednictvím svých metabolitů funkce a vývoj střeva. Epitel je denně exponován komenzálním mikrobiotům, jejichž antigeny vyvolávají fyziologickou zánětlivou odpověď střevní sliznice. Tato odpověď není škodlivá. Indukuje sekreci imunoglobulinu A (IgA)

Tab. 1. Procesy patogeneze karcinomu.

- zánětlivé mikroprostředí
- neomezený replikační potenciál
- trvalá novotvorba cév
- útlum apoptózy
- autonomie růstových signalizací
- útlum protirůstových signalizací
- tkáňová invaze a metastázy

a tzv. orální toleranci, tj. potlačení humorální odpovědi na určitý antigen po předchozím podání téhož antigenu. Tolerance je zprostředkována antigen-prezentujícími buňkami a T lymfocyty. Mezibuněčná signalizace je kritická pro zachování morfologie a funkcí SSB. Poruchy těchto mechanismů vedou k prozánětlivé odpovědi, která je součástí patogeneze chorob zánětlivých, autoimunitních i karcinomu.

Záněť a karcinom

Chronický záněť je rizikový faktor karcinomu zejména ve tkáních, které trvale hostí mikroorganizmy. Zánětlivá složka je však často přítomna i v nádorech, které nejsou v příčinném vztahu k zánětu. Zánětlivé mikroprostředí lze považovat za charakteristický znak karcinogeneze (tab. 1) [6]. Tato koncepce není nová. Postuloval ji již Virchow [7] a molekulární biologie pro ni přináší významné doklady. V některých nádorech předchází zánětlivé prostředí maligní transformaci. V jiných naopak onkogenní změny indukují zánětlivé mikroprostředí, které podporuje vývoj nádoru [8].

Vyvolávající příčiny zánětu jsou infekce, autoimunitní choroby, poškození tkáně, tkáňový stres a porucha funkce. Změny komplexního prostředí hostitele mohou vést k poruchám signalizace nespecifické imunity a vytvoření prozánětlivého prostředí. Podobně může působit geneticky determinovaná porucha funkce vrozené imunity [9,10].

Zánětlivý proces je charakterizován přítomností makrofágů, transkripčních faktorů, prozánětlivých cytokinů a chemokinů, kyslíkových a dusíkových radikálů, cyklooxygenázy (COX2) a NO-syntázy (NOS) [11,12]. Klíčové postavení v regulaci nespecifické imunity má nukleární faktor κB (NF- κB) aktivovaný přítomností mikrobu a tkáňového poškození prostřednictvím signální dráhy MyD88. NF- κB indu-

kuje expresi zánětlivých cytokinů, adhezních molekul, enzymů (COX2, NOS), angiogenních faktorů a antiapoptotických genů (např. *Bcl 2*). Hlavní efektorovou molekulou aktivace NF- κB je multifunkční cytokin IL-6 s prorůstovou a antiapoptotickou aktivitou. IL-6 chrání normální i dysplastický střevní epitel před apoptózou a podporuje proliferaci nádorových buněk. Tumor necrosis faktor (TNF) je další významný pronádorový cytokin. Podporuje růst a invazivitu nádoru, angiogenezu a epiteliální-mezenchymální přeměnu. IL-1 β zvyšuje metastatickou aktivitu spolu s TNF a IL-6 [13].

Významné prozánětlivé působení v nádorovém vazu vykazují makrofágy, které uvolňují cytokiny, růstové a angiogenní faktory a metaloproteinázy. Makrofágy se hromadí v hypoxických lokalizacích nádoru a hypoxie stimuluje uvolňování angiogenních faktorů. Makrofágy spolu s myeloidními supresorovými buňkami působí významně imunosupresivně a způsobují neschopnost hostitele reagovat na progresi nádoru přiměřenou protinádorovou imunitní odpovědí. Na metabolických změnách nádoru se podílí také extracelulární matrix, která působí jako spojovací článek mezi nádorovými buňkami a makrofágy [14].

Velký význam v rozvoji nádoru mají reaktivní kyslíkové a dusíkové radikály považované za mediátory poškození nádorové DNA nebo jejich opravných mechanismů a změn fází buněčného cyklu. Nestabilní genom je základním projevem solidních nádorů. Genetická nestabilita vede k heterogenní buněčné populaci, pokud jde o proliferaci, tkáňovou invazi a únik obranným mechanismům hostitele [8]. Jejím projevem je mikrosatelitní instabilita (MSI), tj. zvýšení replikačních chyb DNA, které opravují tzv. mismatch repair (MMR) enzymy. Záněť tlumí jejich aktivitu a inaktivita tohoto systému je považována za časný projev KRK. Záněť při karcinomu může způsobit také chromozomální instabilitu. Tato se projevuje dysregulací proteinů mitotických fází. Jejím dokladem je neschopnost nádorových buněk zastavit buněčný cyklus do opravy DNA. Chromozomální instabilita je způsobena defektem proteinu p53, který indukuje při poškození DNA apoptózu buňky [15].

Střevní mikrobiota a kolorektální karcinom

Střevní mikrobiota a chronický záněť ovlivňují celý průběh kolorektální karcinogeneze. Uronis et al [16]

prokázali na modelu KRK, že: 1. manipulace mikrobioty mění vývoj KRK, 2. signální dráha MyD88 je nezbytná pro vývoj KRK indukovaného mikroby, 3. tíže střevního zánětu koreluje s vývojem KRK a 4. mikroby indukovaný zánět podporuje vývoj adenomu do invazivního KRK.

Mikrobiota adherující k normální střevní sliznici se liší u osob s adenomy a bez adenomů. U první skupiny jsou významně zvýšeny *Proteobacteria*, *Dorea* spp. a *Fecalibacterium* spp., kdežto *Bacteroides*, *Bacteroidetes* spp. a *Coprococcus* spp. jsou sníženy ve srovnání s osobami bez adenomů. Tyto nálezy umožňují identifikovat rizikové jedince a modifikovat mikrobiota k ovlivnění dalšího vývoje karcinogeneze [17].

Analýza mikrobiální DNA ve stolici prokázala při KRK vyšší zastoupení *Bacteroides/Prevotella* ve srovnání s kontrolami. IL-17 imunoaktivní buňky byly exprimovány významně více v normální sliznici u nemocných KRK než u osob s normální kolonoskopií. Lze proto soudit, že změna složení mikrobiotů ovlivňuje imunitní odpověď sliznice [18].

Marchesi et al [19] potvrdili významné rozdíly mikrobiotů v nádoru a přilehlé nenádorové sliznici. Nádory obsahovaly pravidelně *Coriobacteria* a další potenciálně probiotické species, kdežto potenciálně patogenní *Enterobacteria* byla málo zastoupena. KRK preferuje tedy komenzálům podobné mikroby. Tyto představují pro nádorové mikroprostředí kompetitivní výhodu a pravděpodobně nahrazují dříve přítomné species zúčastněné na vzniku nádoru.

Podrobně se zabývali mikrobiotou v nádoru, přilehlé sliznici a v lumen včetně srovnání se zdravými osobami Chen et al [20]. Potvrdili u KRK nemocných významné rozdíly mikrobiálního spektra v přilehlé sliznici a v lumen střeva. V lumen střeva byly sníženy *Bacteroidetes* a *Proteobacteria*. Naopak zvýšeny byly *Firmicutes*, které poskytují hostiteli další energetické substráty a účastní se metabolické výměny s hostitelem. Spektrum mikrobiotů nádoru bylo užší než nenádorové tkáni. V nádoru převládaly laktobacily a *Fecalibacterium* byly sníženy. V přilehlé sliznici nemocných KRK byly sníženy *Bifidobacteria*, *Fecalibacteria* a *Blautia*. Mikrobiota lumen a sliznice se lišila u KRK nemocných ve srovnání s kontrolami. V lumen byly zvýšeny u nemocných KRK rody *Erysipelotrichaceae*, *Prevotellaceae* a *Coriobacteriaceae*. Autoři

předpokládají, že slizniční mikrobiální populace ovlivňují riziko KRK přímou primární interakcí s hostitelem.

Na úrovni rodu a druhů byl zjištěn v KRK častý výskyt *Fusobacteria* (*F. nucleatum*, *F. varium*) [21]. *F. varium* je považováno za komenzála, ale u nemocných s chronickou ulcerózní kolitidou se chová invazivně a působí časný výskyt aberantních krypt a mutaci proteinu p53 [22]. Častým nálezem je také *Streptococcus gallolyticus* [23,24].

Tyto nálezy ukazují, že KRK je spojen s dynamickými změnami střevních mikrobiotů v nádoru, nepostížené sliznici i lumen [25] a že chronický střevní zánět moduluje složení mikrobiotů i vývoj KRK [26]. Tím se otvírá prostor pro primární prevenci KRK ovlivněním střevních mikrobiotů prostřednictvím nutriční intervence [27].

Probiotika a kolorektální karcinom

Probiotika jsou živé mikroorganizmy, které aplikovány v přiměřeném množství ovlivňují příznivě zdravotní stav příjemce. Hlavní představitelé probiotik jsou species rodu *Bifidobacteria* a *Lactobacilli*. Probiotika je možno kombinovat s prebiotiky, tj. specifickými substráty probiotik. Prebiotika nejsou štěpitelná enzymy trávicí trubice, ale jsou štěpitelná mikrobiálními enzymy. Jde zejména o některé oligo- a polysacharidy (např. oligofruktóza, rezistentní škrob, inulin) a polypeptidy. Preparáty obsahující probiotikum i prebiotikum se nazývají synbiotika a některá z nich poskytují nejen aditivní, ale i synergní účinek. Probiotika poskytují hostiteli významné metabolické substance (viz dále).

Probiotika jsou schopna dočasně upravit dysbiózu, tj. změny distribuce mikrobiálních komunit, jejich metabolických aktivit a udržet homeostázu střevního prostředí na úrovni fyziologického zánětu. Dysbióza se vyskytuje u řady chorob (choroby autoimunitní, alergické, metabolické, bakteriální) a také u KRK. V celé řadě modelových situací bylo prokázáno, že bezmikrobní zvířata mají méně výraznou neoplazii nebo kolitidu než zvířata monoasociovaná nebo konvenční [28]. Probiotika ovlivňují střevní mikrobiota různými mechanismy (tab. 2).

Inaktivace karcinogenů

Dieta ovlivňuje výrazně frekvenci KRK. Nepříznivě působí červené maso a jeho tepelné zpracování. Vysoký obsah zvířecího tuku zvyšuje tvorbu sekundárních žlu-

Tab. 2. Účinky probiotik.

- inaktivace karcinogenů
- kompetice s patogeny a škodlivými mikroby
- posílení imunitní odpovědi hostitele
- antiproliferativní účinky – regulace apoptózy a buněčné diferenciace
- nutriční podpora enzymovou hydrolyzou neštěpitelných potravinových substrátů
- inhibice signálních drah mitogen-aktivované proteinkinázy (MAPK)

čových kyselin, které se vylučují do střeva ve formě glukuronidů. Tato vazba je štěpena β -glukuronidázou a vzniklé aglykony jsou potenciální karcinogeny. Změny střevních mikrobů mohou vytvořit prostředí podporující vznik nádoru s přítomností karcinogenů a imunogenů, některých enzymů a dalších metabolitů (azo- a nitro-reduktázy, arylsulfatázy, fenoly, aminy, nitroso-sloučeniny a indoly). Mikrobiota jsou schopna likvidovat karcinogeny a mutageny různým typem vazby, metabolizací [29] nebo zvýšením aktivity glutathion-S-transferázy [30]. Červené maso je také vydatným zdrojem síry, která podporuje růst mikrobů redukujících síran na sirovodík. Tento je toxický, generuje volné radikály, působí prozánětlivě a pronádorově [31].

Kompetice s patogeny a škodlivými mikroby

Rody *Bacteroides* a *Clostridia* jsou rovněž považovány za rizikové pro vznik KRK. Kombinace probiotik (*Lactobacilli*, *Bifidobacteria*) s oligofruktózou obohacenou inulinem zvyšuje počet probiotických kolonií a snižuje výskyt klostridií u osob s adenomy [32].

Posílení imunitní odpovědi hostitele

Protinádorová imunitní odpověď je významná pro vývoj nádorového procesu. Předpokládá interakci antigen-prezentujících buněk a populací buněk imunitního systému (T, B a NK buněk). V experimentálních studiích posilují probiotika slizniční a systémovou odpověď hostitele. Významné protinádorové účinky vykazují *L. casei*, *L. acidophilus* a *B. longum* [33,34].

Antiproliferační účinky – regulace apoptózy a buněčné diferenciace

Četné experimentální studie na tkáňových kulturách a zvířatech dokládají, že některé druhy lakto-

bacilů a bifidobakterií regulují buněčnou proliferaci a apoptózu prostřednictvím různých signálních drah. *L. reuteri* tlumí aktivaci NF- κ B [35]. Synbiotikum (*B. lactis* a rezistentní škrob) působí antiapoptoticky při experimentálním karcinomu vyvolaném azoxymethanem [36]. *Laktobacily* a *bifidobakterie* inhibují rovněž vývoj buněk KRK s podporují jejich diferenciaci [37]. Tyto nálezy vytvářejí předpoklady k využití vlastností probiotik v primární prevenci KRK.

Nutriční podpora mikrobiální enzymovou hydrolyzou potravinových substrátů

Střevní mikrobiota včetně probiotik vykazují významné metabolické aktivity prospěšné pro hostitele. Jejich enzymové vybavení umožňuje získávat pro hostitele dodatečné energetické substráty, zejména krátké mastné kyseliny (acetát, propionát, butyrát) a jiné metabolity (aminokyseliny, vitaminy, antioxidační). Acetát je primární substrát pro syntézu cholesterolu, propionát snižuje cholesterolemii a butyrát je hlavní energetický substrát kolonocytů [38]. Acetát a propionát produkovaný *Propionobacterium* spp. vyvolávají apoptózu buněk KRK v tkáňové kultuře [39]. Použití synbiotika dále zvyšuje apoptózu interakcí imunomodulačních vlastností obou působků. Probiotika se dále podílejí na tvorbě linoleových kyselin, které působí protizánětlivě a protinádorově [40].

Inhibice signálních drah mitogen-aktivované proteinkinázy

Mitogen-aktivovaná proteinkináza (MAPK) reguluje signální dráhy mnoha růstových faktorů včetně receptoru epidermálního růstového faktoru (epidermal growth factor receptor – EGFR) a jeho homologů. Dva mikroorganizmy (*Saccharomyces boulardii* a *Bacil. polyfermenticus*) inhibují proliferaci buněk KRK supresí MAPK [41,42].

Závěr

Střevní mikrobiota jsou složkou gastrointestinálního ekosystému a dysbióza je úvodním patogenetickým procesem, který pokračuje poškozením zbývajících složek (střevní slizniční imunity a slizniční bariéry) u řady chorob. Patří k nim choroby autoimunitní, alergické, metabolické (obezita, diabetes 2. typu), syndrom dráždivého střeva, idiopatické střevní záněty, alkoholická choroba jater, karcinom kolorekta a pravděpodobně

i jiných lokalizací. Úprava dysbiózy a udržení nízkokoaktivního zánětlivého prostředí (fyziologického zánětu) ve střevě prostřednictvím probiotik (vedle jiných protizánětlivých prostředků) se jeví přirozeným opatřením.

Skutečnost je však zcela odlišná. Experimentální práce prokazující možnosti probiotik velmi předčily počet a úroveň kontrolovaných, randomizovaných a dvojité slepých klinických studií. Například Azcárate-Peril et al [31] uvádějí 28 modelových studií oproti sedmi klinickým publikacím. Také Sanders et al [43] uvádějí jako možnosti použití probiotik u karcinomu pouze vedlejší účinky při chemoterapii a radioterapii KRK a karcinomu děložního čípku.

Vysvětlení je prosté. Probiotika jsou považována za součást zdravého životního stylu. Trh je přeplněn probiotickými přípravky ve formě potravinových doplňků, z nichž jen nepatrná část splňuje požadavky na dosažení fyziologického či terapeutického účinku. Finanční efekt tohoto přístupu je však tak velký, že nutí výrobce kvalitních probiotik, aby podporovali klinické studie odpovídajících parametrů a požadovali registraci svých výrobků jako léčiv. Průlomovou pro terapeutické použití probiotik může být publikace o významném snížení zonulinu při aplikaci probiotik nemocným operovaným pro KRK [44]. Zonulin má klíčový význam v regulaci propustnosti střevní slizniční bariéry. Potvrzení tohoto nálezu by znamenalo vedle úpravy dysbiózy další terapeutický účinek probiotika v reverzibilní fázi selhání gastrointestinálního ekosystému před vznikem systémového onemocnění.

Literatura

1. O'Keefe SJ. Nutrition and immune health. *Curr Opin Gastroenterol* 2008; 24(1): 51–58.
2. Handelsman J, Rondon MR, Brady SF et al. Molecular biological access to the chemistry of unknown soil microbes: a new frontier for natural products. *Chem Biol* 1998; 5(10): R245–R249.
3. McCracken VJ, Lorenz RG. The gastrointestinal ecosystem: a precarious alliance among epithelium, immunity, and microbiota. *Cell Microbiol* 2001; 3(1): 1–11.
4. Quigley EM, Quiera R. Small intestinal bacterial overgrowth: role of antibiotics, prebiotics, and probiotics. *Gastroenterology* 2006; 130 (2 Suppl 1): S78–S90.
5. Quigley EM. Microflora modulation of motility. *J Neurogastroenterol Motil* 2011; 17(2): 140–147.
6. Colotta F, Allavena P, Sica A et al. Cancer related inflammation: the seventh hall-mark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis* 2009; 30(7): 1073–1081.
7. Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001; 357(9255): 539–545.
8. Mantovani A, Allavena P, Sica A et al. Cancer-related inflammation. *Nature* 2008; 454(7203): 436–444.
9. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* 2008; 454(7203): 428–435.
10. Cario E. Microbiota and innate immunity in intestinal inflammation and neoplasia. *Curr Opin Gastroenterol* 2013; 29(1): 85–91.
11. Lin WW, Karin M. A cytokine-mediated link between innate immunity, inflammation and cancer. *J Clin Invest* 2007; 117(5): 1175–1183.
12. Arthur JC, Perez-Channona E, Mühlbacher M et al. Intestinal inflammation targets cancer-inducing activity of the microbiota. *Science* 2012; 338(6103): 120–123.
13. Karin M. Nuclear factor-kappa B in cancer development and progression. *Nature* 2006; 441(7092): 431–436.
14. Sica A, Bronte V. Altered macrophage differentiation and immune dysfunction in tumor development. *J Clin Invest* 2007; 117(5): 1155–1166.
15. Loeb LA, Monnat RJ Jr. DNA polymerases and human disease. *Nat Rev Genet* 2008; 9(8): 594–604.
16. Uronis JM, Mühlbacher M, Herfarth HH et al. Modulation of the intestinal microbiota alters colitis-associated colorectal cancer susceptibility. *PLoS One* 2009; 4(6): e6026.
17. Shen XJ, Rawls JF, Randall T et al. Molecular characterization of mucosa adherent bacteria and associations with colorectal adenomas. *Gut Microbes* 2010; 1(3): 138–147.
18. Sobhani I, Tap J, Roudot-Thoraval F et al. Microbial dysbiosis in colorectal cancer (CRC) patients. *PLoS One* 2011; 6(1): e16393.
19. Marchesi JR, Dutilh BE, Hall N et al. Towards the human colorectal cancer microbiome. *PLoS One* 2011; 6(5): e20447.
20. Chen W, Liu F, Ling Z et al. Human intestinal lumen and mucosa-associated microbiota in patients with colorectal cancer. *PLoS One* 2012; 7(6): e39743.
21. McCoy AN, Araújo-Peréz F, Azcárate-Peril A et al. Fusobacterium is associated with colorectal adenomas. *PLoS One* 2013; 8(1): e53653.
22. Okayasu J. Development of ulcerative colitis and its associated colorectal neoplasia as a model of the organ-specific chronic inflammation-carcinoma sequence. *Pathol Int* 2012; 62(6): 368–380.
23. Abdulmir AS, Hafidh RR, Mahdi LK et al. Investigation into the controversial association of *Streptococcus gallolyticus* with colorectal cancer and adenoma. *BMC Cancer* 2009; 9: 403.
24. Boleij A, Dutilh BE, Kortman GA et al. Bacterial responses to a simulated colon tumor microenvironment. *Mol Cell Proteomics* 2012; 11(10): 851–862.
25. Tjalsma H, Boleij A, Marchesi JR et al. A bacterial driver-passenger model for colorectal cancer: beyond the usual aspects. *Nat Rev Microbiol* 2012; 10(8): 575–582.
26. Arthur JC, Jobin C. The complex interplay between inflammation, the microbiota and colorectal cancer. *Gut Microbes* 2013; 4(3): 253–258.
27. Vippera K, O'Keefe SJ. The microbiota and its metabolites in colonic mucosal health and cancer risk. *Nutr Clin Pract* 2012; 27(5): 624–635.
28. Tlaskalová-Hogenová H, Stěpánková R, Kozáková H et al. The role of gut microbiota (commensal bacteria) and the mucosal barrier in the pathogenesis of inflammatory and autoimmune diseases and cancer: contribution of germ-free and gnotobiotic animal models of human diseases. *Cell Mol Immunol* 2011; 8(2): 110–120.
29. Kumar M, Kumar A, Nagpal R et al. Cancer preventing attributes of probiotics: an update. *Int J Food Sci Nutr* 2010; 61(5): 473–496.
30. Challa A, Rao DR, Chawan CB et al. Bifidobacterium longum and lactulose suppress azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci in rats. *Carcinogenesis* 1997; 18(3): 517–521.
31. Azcárate-Peril MA, Sikes M, Bruno-Bárcena JM. The intestinal microbiota, gastrointestinal environment and colorectal cancer: a putative role for probiotics in prevention of colorectal cancer? *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2011; 301(3): G401–G424.
32. Rafter J, Benett M, Caderni G et al. Dietary synbiotics reduce cancer risk in polypectomized and colon cancer patients. *Am J Clin Nutr* 2007; 85(2): 488–496.

33. Gabrilovich D, Pisarev V. Tumor escape from immune response: mechanisms and targets of activity. *Curr Drug Targets* 2003; 4(7): 525–536.
34. Lee JW, Shin JG, Kim EH et al. Immunomodulatory and antitumor effects in vivo by the cytoplasmic fraction of *Lactobacillus casei* and *Bifidobacterium longum*. *J Vet Sci* 2004; 5(1): 41–48.
35. Iver C, Kosters A, Sethi G et al. Probiotic *Lactobacillus reuteri* promotes TNF-induced apoptosis in human myeloid leukemia-derived cells by modulation of NF-kappaB and MAPK signalling. *Cell Microbiol* 2008; 10(7): 1442–1452.
36. Le Leu RK, Brown IL, Hu Y et al. A synbiotic combination of resistant starch and *Bifidobacterium lactis* facilitates apoptotic deletion of carcinogen damaged cells in rat colon. *J Nutr* 2005; 135(5): 996–1001.
37. Grimoud J, Durand H, de Souza S et al. In vitro screening of probiotics and synbiotics according to anti-inflammatory and anti-proliferative effects. *Int J Food Microbiol* 2010; 144(1): 42–50.
38. Prakash S, Rodes L, Coussa-Charley M et al. Gut microbiota: next frontier in understanding human health and development of biotherapeutics. *Biologics* 2011; 5: 71–86.
39. Jan G, Belzacq AS, Haouzi D et al. Propionibacteria induce apoptosis of colorectal carcinoma cells via short-chain fatty acids acting on mitochondria. *Cell Death Differ* 2002; 9(2): 179–188.
40. Evans NP, Misvak SA, Schmelz EM et al. Conjugated linoleic acid ameliorates inflammation-induced colorectal cancer in mice through activation of PPARgamma. *J Nutr* 2010; 140(3): 515–521.
41. Chen X, Fruehauf J, Goldsmith JD et al. *Saccharomyces boulardii* inhibits EGF receptor signaling and intestinal tumor growth in APC(min) mice. *Gastroenterology* 2009; 137(3): 914–923.
42. Ma EL, Choi YJ, Choi J et al. The anticancer effect of *Bacillus polyfermenticus* on human colon cancer cells is mediated through Erb2 and Erb3 inhibition. *Int J Cancer* 2010; 127(4): 780–790.
43. Sanders ME, Guarner RF, Guerrant R et al. An update on the use and investigation of probiotics in health and disease. *Gut* 2013; 62(5): 787–796.
44. Liu ZH, Huang MJ, Zhang XW et al. The effects of perioperative probiotic treatment on serum zonulin concentration and subsequent postoperative infectious complications after colorectal cancer surgery: a double-center and double-blind randomized clinical trial. *Am J Clin Nutr* 2013; 97(1): 117–126.

