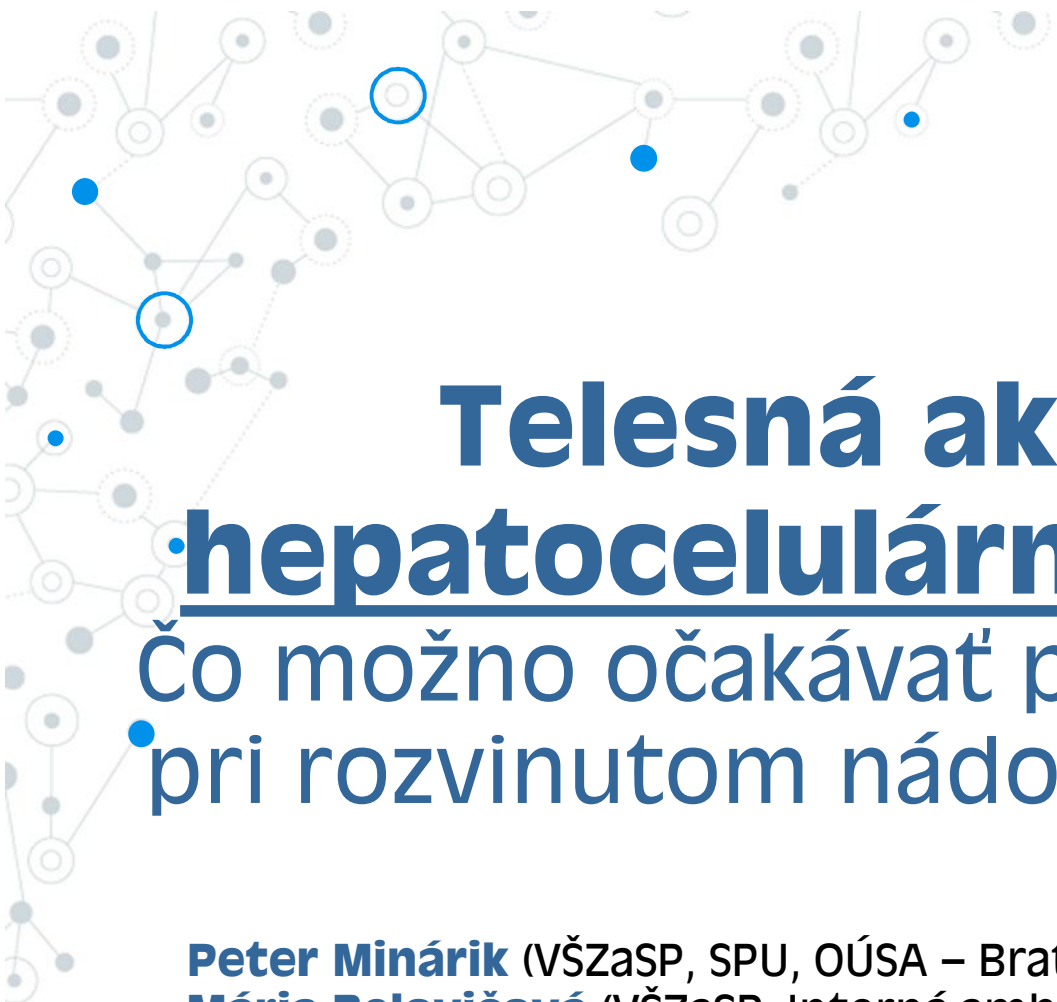




Telesná aktivita a hepatocelulárny karcinóm

Čo možno očakávať pri prevencii a čo pri rozvinutom nádorovom ochorení

Peter Minárik (VŠZaSP, SPU, OÚSA – Bratislava, Nitra)

Mária Belovičová (VŠZaSP, Interná ambulancia – Bardejovské kúpele)

Daniela Mináriková (FaFUK – Bratislava)

45. Májové hepatologické dni
Donovaly / 20.05.2017





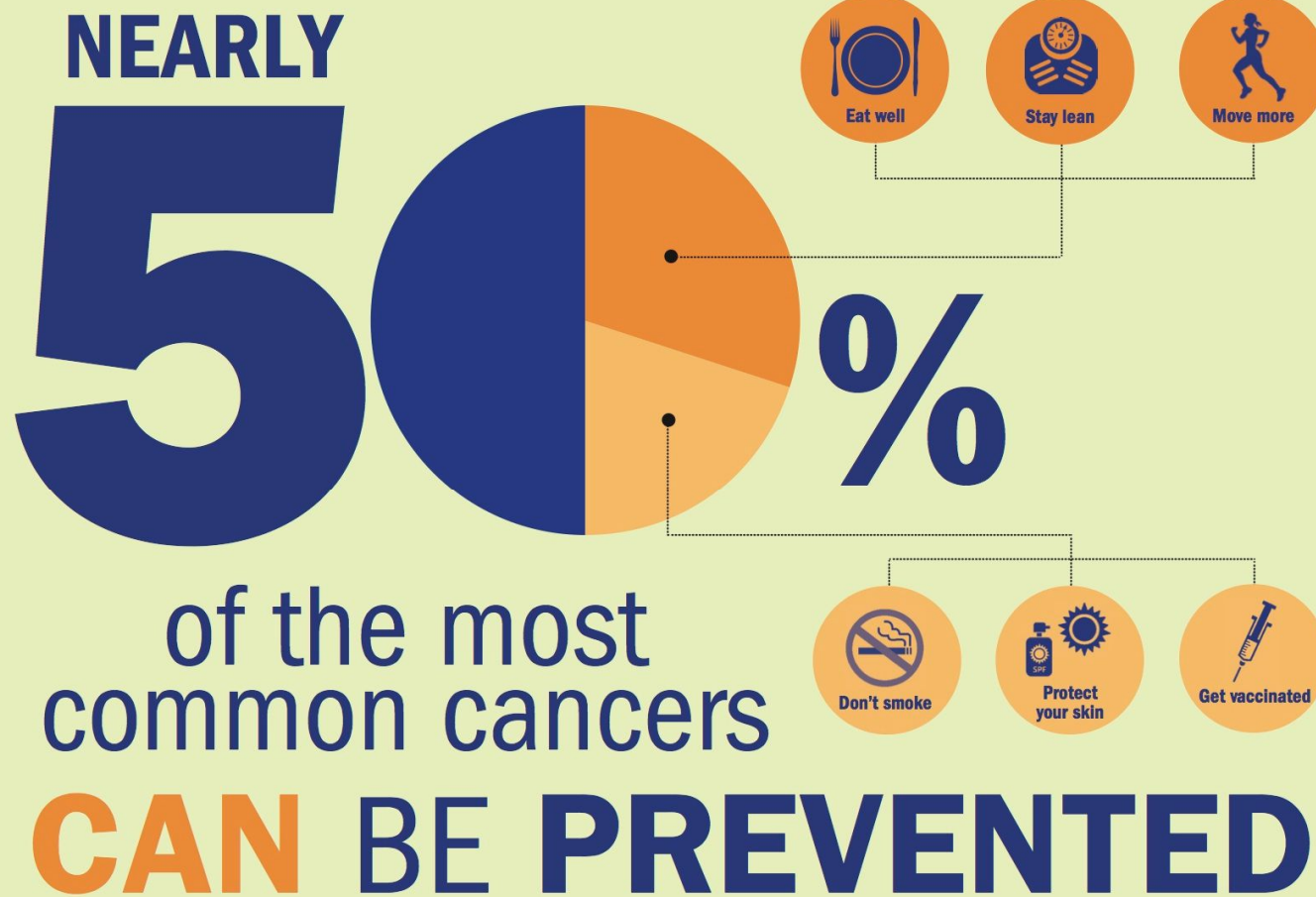
Vedecké odhady konštatujú, že **jednej tretine** najčastejších zhubných nádorov sa dá predíť:

▣ **Zdravou stravou**

▣ **Telesnou aktivitou** < nad 30 minút denne >

▣ **Zdravou telesnou hmotnosťou**

Ak sa **nefajčilo** – odvrátilo by sa ešte väčšiemu množstvu prípadov rakoviny.



SOURCES: Colditz GA et al. Sci Transl Med. Applying what we know to accelerate cancer prevention. Sci Transl Med. 2012 Mar 28;4(127); AICR/WRCF's, *Food, Nutrition, Physical Activity and the Prevention of Cancer: a Global Perspective* (2007), *Policy and Action for Cancer Prevention* (2009), Continuous Update Project reports (ongoing).

 American Institute for Cancer Research

1759 R Street, NW • Washington DC • 20009

Phone: 202.328.7744 • Email: Communications@aicr.org • www.aicr.org



AICR, 2017



American
Institute for
Cancer
Research

We
can!

Move More

to Reduce Your Cancer Risk



An initiative of the
American Institute for Cancer Research.



American
Institute for
Cancer
Research

Start Where You Are



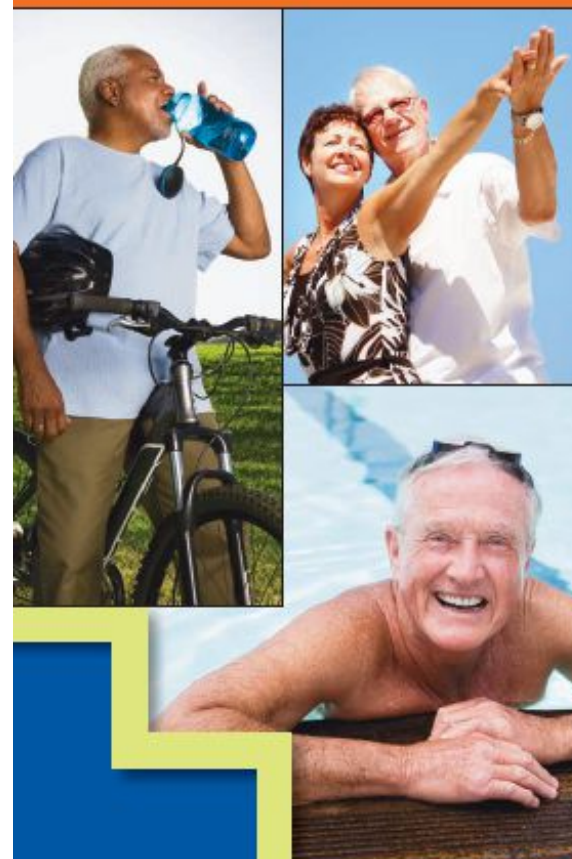
SIMPLE STEPS FOR
PHYSICAL ACTIVITY

STEP 1



AMERICAN INSTITUTE for
CANCER RESEARCH

Mix It Up



SIMPLE STEPS FOR
PHYSICAL ACTIVITY

STEP 3

A decorative network diagram in the top-left corner, consisting of various sized circles (nodes) connected by thin lines (edges). Some nodes are solid grey, while others are hollow with a grey outline. The network is dense and irregular.

1.

Telesná aktivita a zhubné nádory

A decorative network diagram in the bottom-right corner, similar to the one in the top-left, featuring a cluster of interconnected nodes and lines.

Ako funguje vzťah medzi telesnou aktivitou a rakovinou?

Existujú vedecké dôkazy o väzbách medzi telesnou aktivitou a zhubnými nádormi.

◎ Zápal

◎ Imunita

◎ Oxidačný stres a oprava defektov DNA

◎ Pohlavné a metabolické hormóny

◎ Adipocytokíny a ďalšie faktory ...

Mechanizmy vplyvu telesnej aktivity na riziko rakoviny

Vedecké dôkazy sa získali:

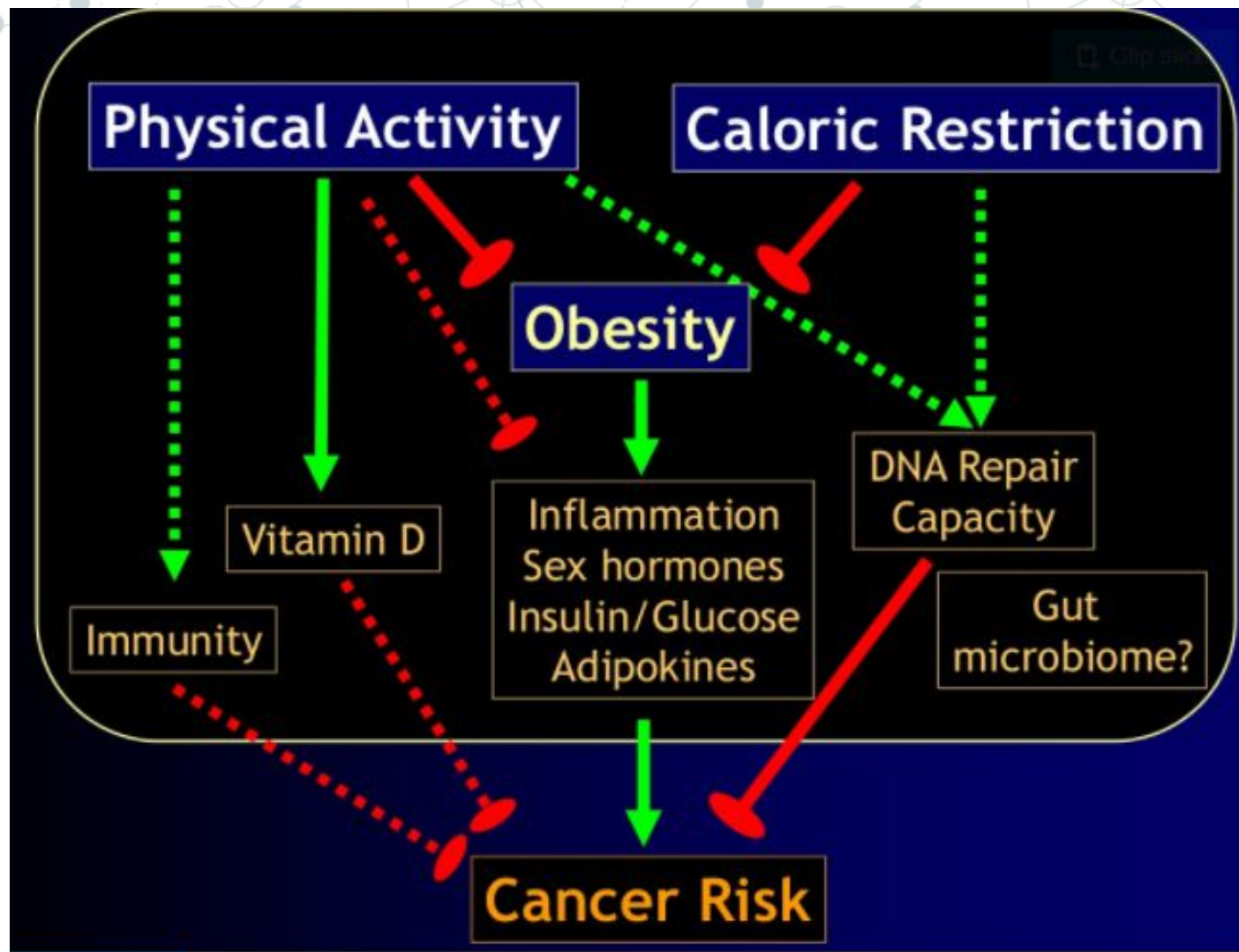
◎ **Modelové štúdie na zvieratách** (študujú priame účinky v živých tkanivách a biologických vzorkách)

◎ **Epidemiologické observačné štúdie**

- (porovnávajú biologické markery s úrovňou TA)
- (príklad: typ tréningov a kapacita reparácie DNA)

◎ **Humánne intervenčné štúdie**

- (RCT umožňujú priame meranie účinkov a kauzality)
- (Biologické markery sa využívajú na sledovanie účinnosti TA) ♦ (napr. zvýšenie CRP pri kolorektálnom Ca)



Ulrich, 2013
National Center for Tumor Diseases
German Cancer Research Center
Fred Hutchinson Cancer Research Center, Seattle

Ulrich, WCRF
London, 2013

TABLE 1

Summary of observational epidemiologic evidence on the association between physical activity and cancer

Cancer site	Consistency of evidence for decreased risk ¹	Strength of risk association		Dose-response ²	Overall level of scientific evidence ³
		Range of risk estimates	Average risk reduction		
Colon	43 of 51	0.3–1.0	40–50%	25 of 29	Convincing
Breast	32 of 44	0.3–1.6	30–40%	20 of 23	Convincing
Prostate	17 of 30	0.5–2.2	10–30%	9 of 13	Probable
Endometrium	9 of 13	0.1–1.0	30–40%	5 of 6	Possible
Lung	8 of 11	0.4–1.3	30–40%	4 of 5	Possible
Testis	3 of 9	0.5–3.3	10–30%	3 of 3	Insufficient
Ovary	3 of 7	0.3–2.5	20–30%	2 of 2	Insufficient
Kidney	2 of 6	NA ⁴	NA	1 of 1	Insufficient
Pancreas	3 of 3	NA	NA	2 of 2	Insufficient
Thyroid	2 of 2	NA	NA	NE ⁵	Insufficient
Melanoma	2 of 2	NA	NA	1 of 1	Insufficient

¹ Of the total studies, number of studies demonstrating a reduction in risk of cancer with increased levels of physical activity.

² Of the total studies examining trend, number of studies demonstrating a dose-response for decreased risk.

³ Definitions adapted from the World Cancer Research Fund and American Institute for Cancer Research (1). Convincing evidence is defined as evidence that is conclusive; probable evidence indicates evidence is strong enough to conclude that a causal relation is likely; possible evidence indicates a causal relation may exist; insufficient evidence indicates evidence is suggestive but too sparse to make a more definitive judgment.

⁴ NA, not applicable. Too few studies conducted to estimate a range in risk estimates.

⁵ NE, not examined.

Najpresvedčivejšie dôkazy o antikarcinogénnom vplyve TA sú pri:

☞ **Karcinóme hrubého čreva**

☞ **Karcinóme prsníka**

1

- **Nedostatok telesnej aktivity**
- **Pasívny - sedavý životný štýl**

2

- Úbytok svalovej hmoty
- Pribúdanie tukovej hmoty (abdomen, kostrové svaly)

3

- Infiltrácia viscerálneho tuku zápalovými bunkami
- Chronická systémová inflamácia

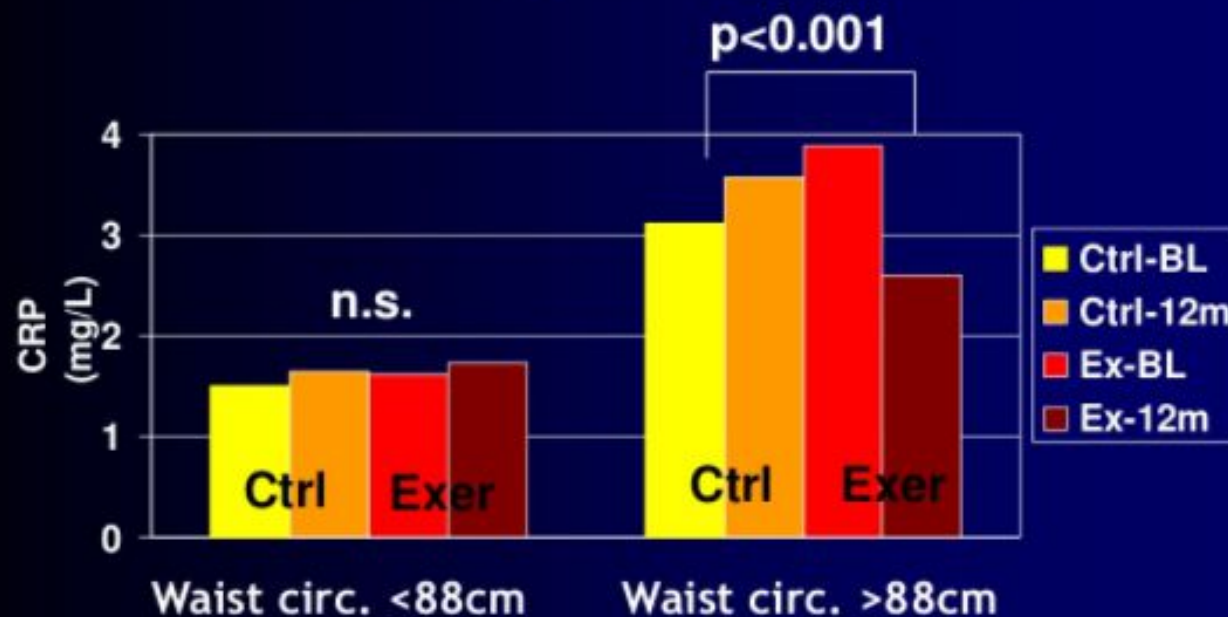
4

- Inzulínová rezistencia | ateroskleróza
- Proliferácia buniek a rast tumorov | porucha tvorby kostí

5

- Diabetes mellitus 2, kardiovaskulárne choroby, osteoporóza
- **Zhubné nádory**

12m exercise reduces C-reactive protein among obese women



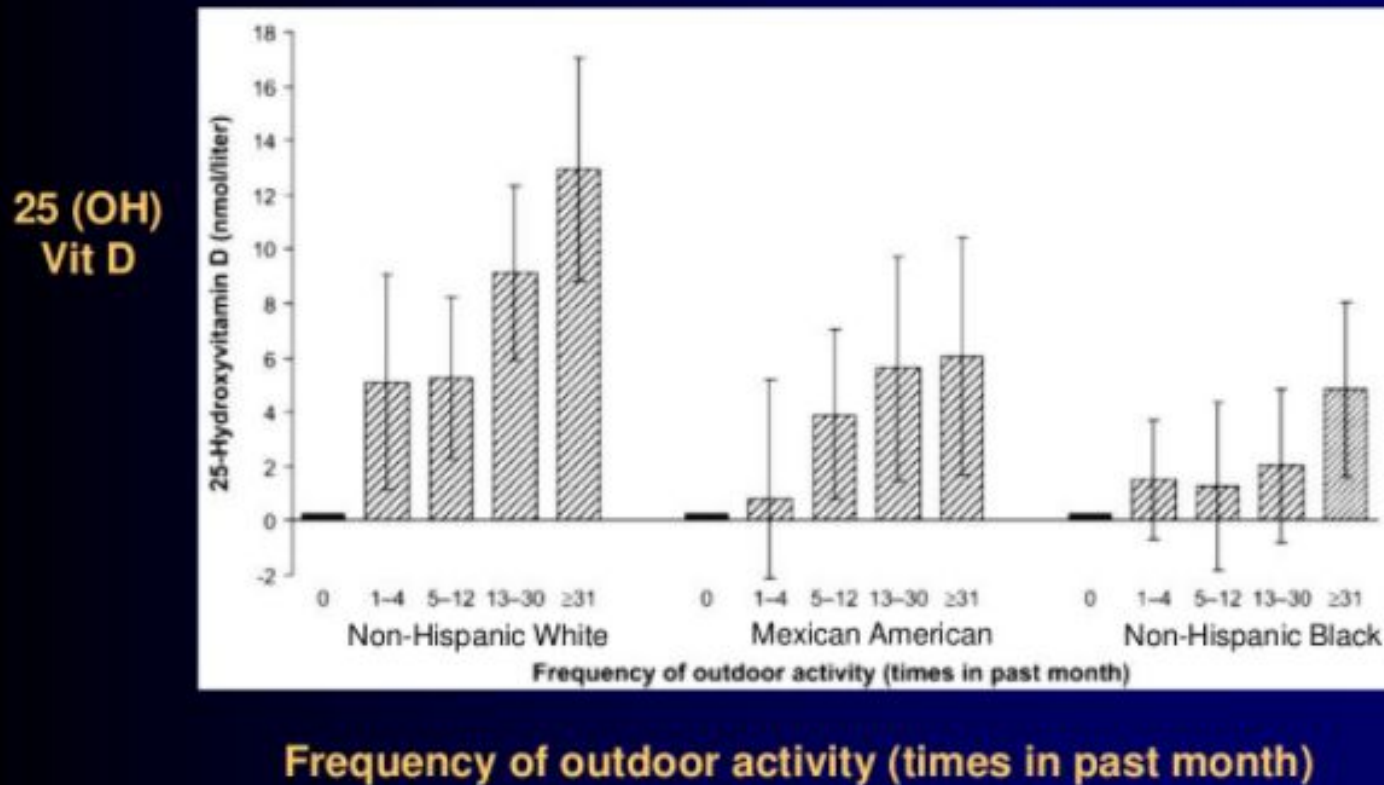
P. Campbell, Medicine Sports Science Exerc 2009

12 mesačné cvičenie znižuje CRP u obéznych žien

Campbell, 2009

Ulrich, WCRF
London, 2013

Physical activity is highly correlated with vitamin D levels (NHANES)

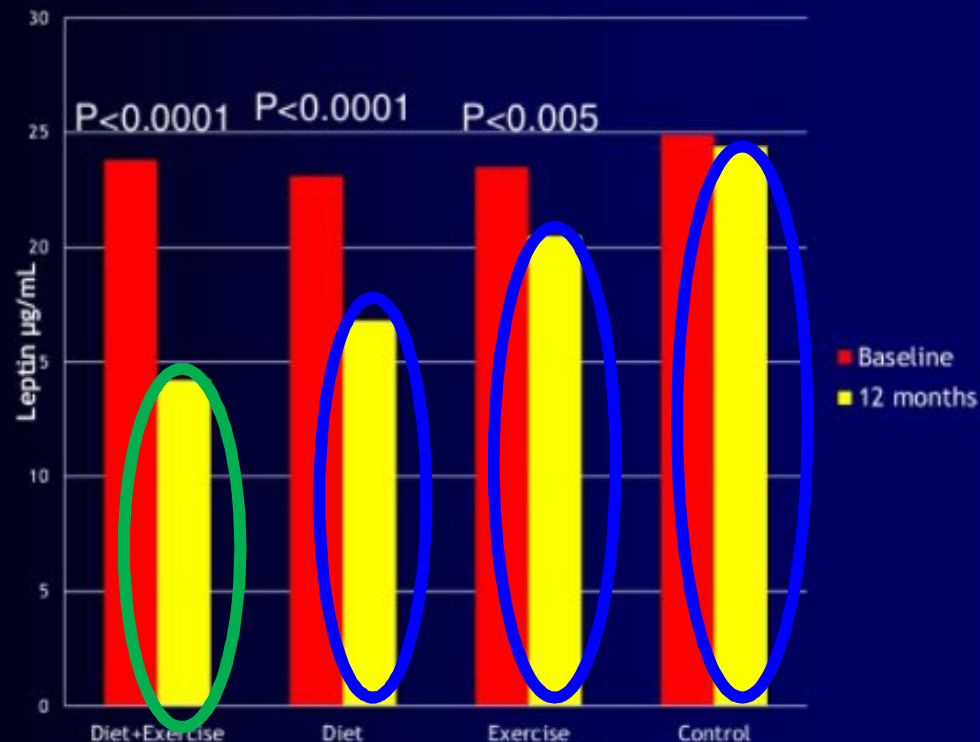


Telesná aktivita dobre koreluje s hladinou vitamínu D v sére [25(OH)vitamín D]

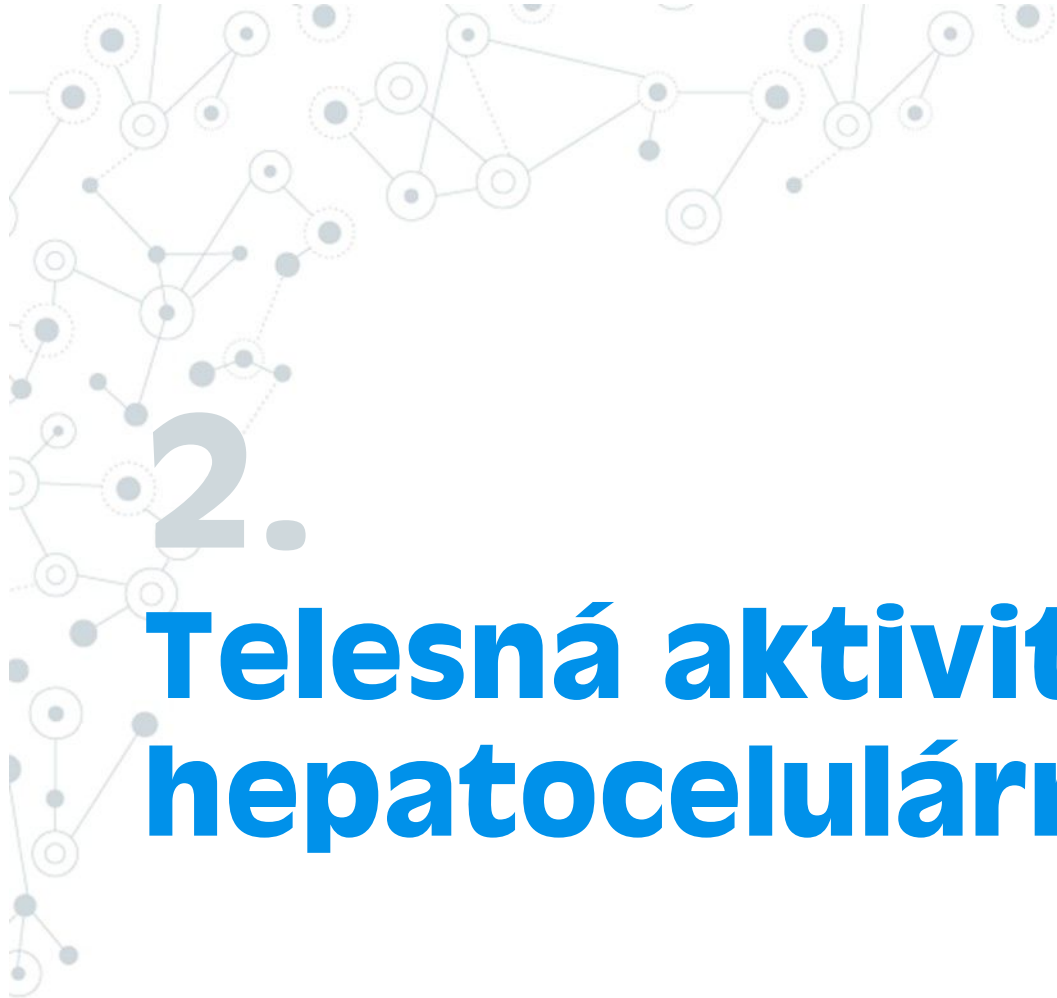
Scragg & Camargo. Am J Epi. 2008

Ulrich, WCRF
London, 2013

NEW: Diet & Exercise interventions decrease serum leptin levels among postmenopausal women (n=439)



- ▣ **Leptín:** je peptidový adipocytokín, má proinflatórne účinky a uznáva sa ako marker nádorového rizika.
- ▣ **Redukčná diéta a telesná aktivita:** znižujú sérovú hladinu leptínu
- ▣ **Najväčší pokles leptínu:** sa pozoroval u obéznych postmenopauzálnych žien pri kombinácii diétnej a pohybovej intervencie

A decorative network diagram in the top-left corner, consisting of interconnected nodes (some solid grey, some hollow white) and lines, forming a complex web-like structure.

2.

Telesná aktivita a hepatocelulárny karcinóm

A decorative network diagram in the bottom-right corner, similar to the one in the top-left, with interconnected nodes and lines.

Životný štýl a HCC

Saran, U. a kol. 2016

Journal of Hepatology 2016
vol. 64 j 203–214



Review



EASL | JOURNAL OF
HEPATOLOGY

Hepatocellular carcinoma and lifestyles

Uttara Saran^{1,2}, Bostjan Humar³, Philippe Kolly^{1,2}, Jean-François Dufour^{1,2,*}

¹Hepatology, Department of Clinical Research, University of Berne, Berne, Switzerland; ²University Clinic of Visceral Surgery and Medicine, Inselspital Berne, Berne, Switzerland; ³Department of Visceral & Transplantation Surgery, University Hospital Zürich, Zürich, Switzerland

Research Article

Short-Term Diet and Moderate Exercise in Young Overweight Men Modulate Cardiocyte and Hepatocarcinoma Survival by Oxidative Stress

Marcellino Monda,¹ Giovanni Messina,¹ Ilaria Scognamiglio,²
Angela Lombardi,² Giuseppe A. Martin,³ Pasquale Sperlongano,⁴
Marina Porcelli,² Michele Caraglia,² and Paola Stiuso²

¹ Department of Experimental Medicine, Second University of Naples, 80138 Naples, Italy

² Department of Biochemistry, Biophysics and General Pathology, Second University of Naples, 80138 Naples, Italy

³ Department of Veterinary Medicine and Animal Reproduction, Federico II University, 80138 Naples, Italy

⁴ Unit of General and Geriatric Surgery, School of Medicine, Second University of Naples, 80137 Naples, Italy

Correspondence should be addressed to Paola Stiuso; paola.stiuso@unina2.it

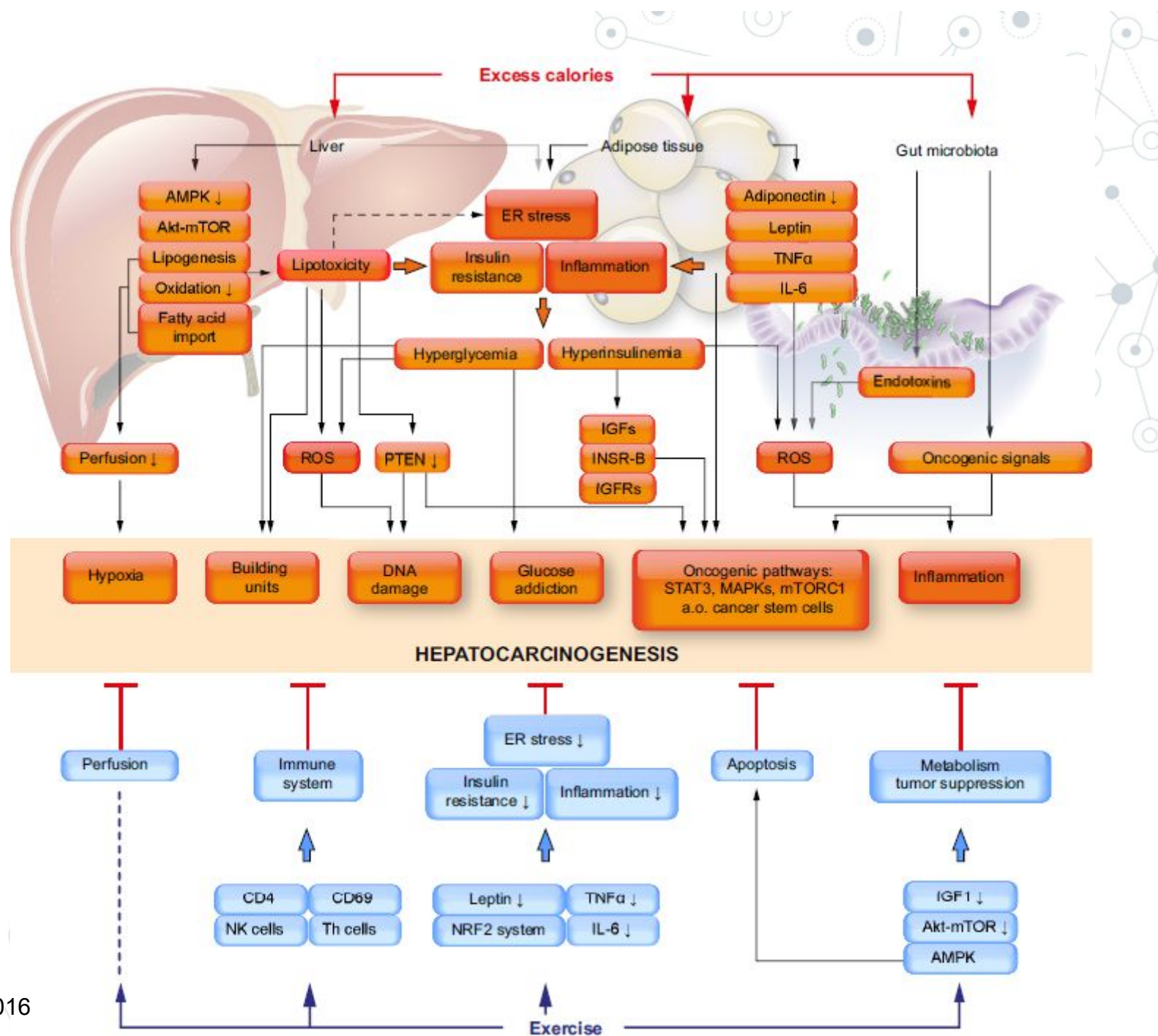
Received 2 April 2014; Revised 4 July 2014; Accepted 5 July 2014; Published 13 August 2014

Monda, M. a kol. 2014

Životný štýl a HCC

- © **Obezita** a **DM** majú úzky vzťah k **NAFLD** a prispievajú tým k zvýšenému riziku **HCC**.
- © **Výsledky humánnych štúdií, aj štúdií na zvieracích modeloch potvrdili inverznú asociáciu medzi telesnou aktivitou a HCC.**
- © **Fajčenie** zvyšuje riziko vzniku HCC.
- © **Pitie kávy** sa asocjuje so zníženým rizikom vzniku HCC.
- © Medzi **molekulárne mechanizmy**, ktoré sú podkladom účinkov životného štýlu a HCC, patria najmä:
 - **Zmeny v imunitnom systéme**
 - **Zápalové reakcie**
 - **Aktivácia AMPK**

Priaznivé účinky telesnej aktivity znižujú riziko HCC



Nadbytočný energetický príjem zvyšuje riziko vzniku HCC nezávislé od cirhózy pečene

- ▣ Nadbytočný energetický príjem vedie k **akumulácii tuku** v hepatocytoch v dôsledku **zvýšenej lipogenézy, zníženej β -oxidácii** a importovaním MK z tukového tkaniva.
- ▣ Nadbytok tuku v hepatocytoch indukuje **lipotoxicitu, oxidačný stres, inzulínovú rezistenciu a zápal**.
- ▣ Následná **hyperinzulínémia** a **hyperglykémia** podporujú procesy karcinogenézy a zvyšujú riziko vzniku HCC.
- ▣ **Deregulácia signálnych impulzov adipokínov** z tukového tkaniva podporuje ešte navyše zápal a inzulínovú rezistenciu.
- ▣ Zápalové a onkogénne signály podporuje aj **zmenená črevná mikrobióta**.

Priaznivé účinky telesnej aktivity znižujú riziko HCC

Čo má za následok zvýšený energetický výdaj pri telesnej aktivite?

▣ **Zvýšený výdaj energie pri telesnej aktivite pôsobí opačným** spôsobom ako nadmerný energetický príjem a znižuje tak jeho prokancerogénne dôsledky.

▣ **Navyše cvičenie znižuje riziko vzniku HCC** prostredníctvom **viacerých mechanizmov**, ktoré sú čiastočne nezávislé od dôsledkov energetického príjmu (**zvýšená perfúzia, zvýšené imunitné funkcie, metabolické zmeny (zvýšenie β -oxidácie), aktivácia tumorových supresorov, zníženie systémového zápalu a zvýšenie inzulínovej senzitivity.**

▣ **Kostrové svalové sú hlavným cieľom cvičenia a telesnej aktivity.**

▣ Cvičenie a TA majú vplyv na mnoho telesných orgánov a systémov, za **hlavný zdroj prospievajúci k zvýšeniu inzulínovej rezistencie a k zvýšeniu protizápalových podmienok sa pokladajú kostrové svaly.**

Glutamine →

Saran, U. a kol. 2016

U. a kol. 2016

Hepatocelulárne signálne dráhy, na ktoré môže mať vplyv telesná aktivita

- ▣ Zvýšený príjem energie a živín zvyšuje hladinu cirkulujúceho **inzulínu** a **rastových faktorov**, čím sa aktivizuje signálna dráha **PI3K-Akt**.
- ▣ Cvičenie indukuje aktiváciu **AMPK**, ktorý spúšťa ďalšie reakcie, ktoré znižuje aktivitu **PI3K-Akt**.
- ▣ Cvičenie a reštrikcia energetického príjmu inhibujú expresiu **SIRT1** v pečňových bunkách, čo následne vedie k zvýšenej aktivite signálnych dráh **AMPK**, **SIRT1** a **SIRT3** a k inhibícii **SIRT4**.
- ▣ Inhibícia SIRT4 zvyšuje hepatálnu inzulínovú senzitivitu prostredníctvom zvýšenej oxidácii lipidov.
- ▣ Aktivácia AMPK sa silne asociuje s účinkami tumor supresorov.
- ▣ Antikarcinogénne účinky ďalších energetických senzorov (SIRT1/3/4) vyžaduje ďalší výskum.

Telesná aktivita a hepatocelulárny karcinóm

Výhody telesnej aktivity pred stanovením diagnózy HCC

Primárna prevencia HCC

▣ **Pravidelná telesná aktivita znižuje negatívne dôsledky** prejedania sa energeticky nadmerne denznou stravou (zmenšuje inzulínovú rezistenciu a tlmí neprimeraný nárast telesnej hmotnosti a vznik obezity).

▣ Výsledky kohortnej štúdie z Taiwanu¹ potvrdili postupnú **koreláciu medzi znižovaním rizika HCC a úrovňou telesnej aktivity**. K podobným výsledkom došla aj štúdia NIH².

▣ Pre primárnu prevenciu platí, že **mortalita asociovaná s HCC sa znižuje u pacientov** (pred stanovením diagnózy HCC), ktorí dodržiavajú režim **stredne intenzívnej až silne intenzívnej telesnej aktivity** (>7 hodín/týždeň)³ [RR 0,71; 95% confidential interval, 0,52 – 0,98]

¹Wen a kol. 2012 / ²Behrens a kol. 2013 / ³Arem a kol. 2014

Telesná aktivita a extrahepatálne zhubné nádory

Výhody telesnej aktivity po stanovení diagnózy nádorov Terciárna prevencia

▣ Telesná aktivita **priaznivo vplýva aj na výsledky liečby** po stanovení diagnózy niektorých zhubných nádorov.

▣ Pri extrahepatálnych nádorových ochoreniach (Ca prostaty, Ca prsníka a Ca kolorekta) výsledky výskumov potvrdzujú **u telesne aktívnych pacientov** oproti telesne pasívnym pacientom:

- **zlepšenie kvality života** pacientov po stanovení nádorovej diagnózy;
- **zníženie rizika nádorovej recidívy**, a
- **zníženie rizika nádorovej mortality** až do 50 % (prostata, prsník, KRK)

▣ **U mužov s včasným Ca prostaty** dokáže silne intenzívne cvičenie (> 3 hod/týždeň) znížiť nádorovú mortalitu o 61 % a progresiu o 57 % ^{1,2}.

Telesná aktivita a hepatocelulárny karcinóm

Výhody telesnej aktivity po stanovení diagnózy HCC <?>

Sekundárna prevencia

Terciárna prevencia

▣ Na úrovni sekundárnej prevencie možno predpokladať priaznivé účinky pri pozitívnych zmenách životosprávy u pacientov s **pečeňovou cirhózou**.

▣ Na úrovni terciárnej prevencie odpovede na otázky možnosti priaznivého vplyvu telesnej aktivity u **rozvinutého HCC** zatiaľ nie sú jasné.

▣ Nie sú t.č. dostupné dôkazy o tom, že by cvičenie a telesná aktivita znižovali rekurenciu HCC.

Účinky cvičenia a telesnej aktivity na pečeň

Pravidelná telesná aktivita:

- ▣ Znižuje mieru pečeňovej steatózy.
- ▣ Zlepšuje inzulínovú senzitivitu v pečeni – a to aj bez znižovania nadváhy.
- ▣ Zlepšuje inzulínovú senzitivitu v tukovom tkanive – s následným znížením prísunu mastných kyselín do pečene – a to bez ohľadu na BMI.
- ▣ Má negatívne asociácie s NAFD a NASH.

Účinky cvičenia a telesnej aktivity na pečeň

Zvýšený energetický výdaj:

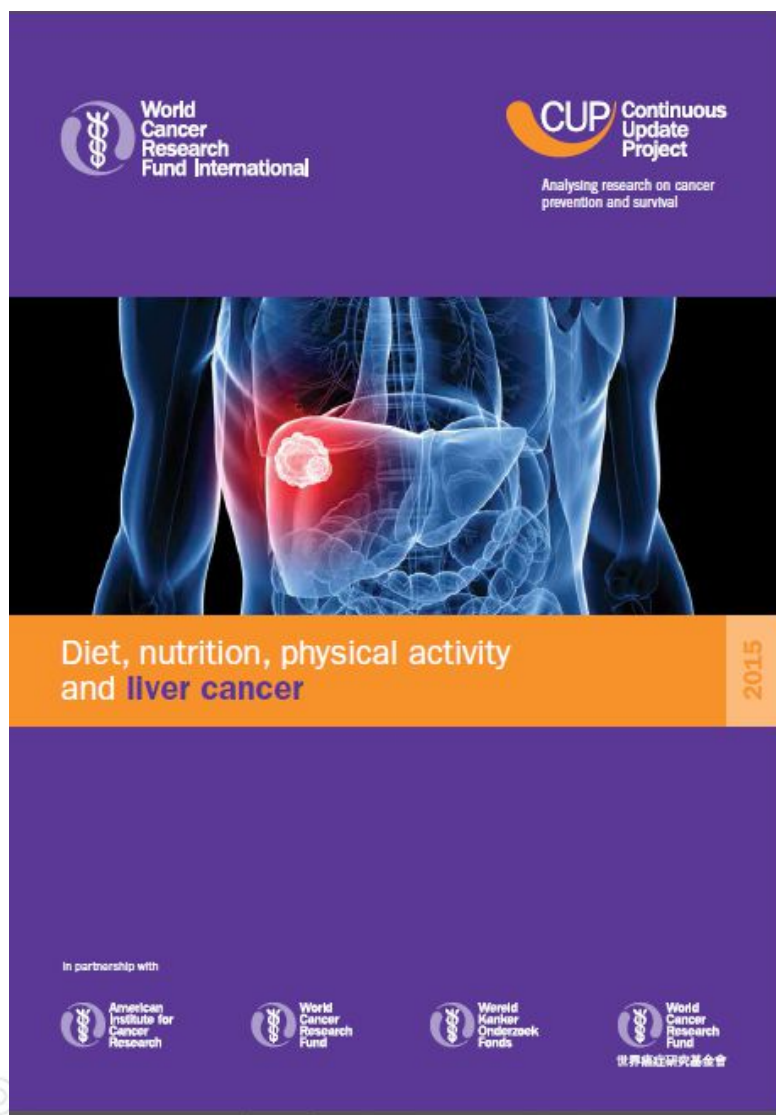
▣ Pravdepodobne zmierňuje prokancerogénne vlastnosti lipotoxicity.

▣ Zvýšená inzulínová senzitivita neutralizuje glukózový fenotyp buniek karcinómu

▣ V experimente na zvieracích modeloch malo pravidelné cvičenie väčší účinok na priaznivé metabolické zmeny v pečeni než **diétne modifikácie**.

▣ Intervenčné programy zamerané na cvičenie a zvýšený výdaj energie dokážu navodiť priaznivé zmeny v tukovom tkanive, znížiť steatózu, inzulínovú rezistenciu, systémový zápal a ďalšie parametre metabolického syndrómu.

WCRF – Continual Update Project - Liver Cancer



DIET, NUTRITION, PHYSICAL ACTIVITY AND LIVER CANCER			
		DECREASES RISK	INCREASES RISK
STRONG EVIDENCE	Convincing		Aflatoxins ¹ Alcoholic drinks ² Body fatness ³
	Probable	Coffee	
LIMITED EVIDENCE	Limited - suggestive	Fish Physical activity ⁴	
	Limited - no conclusion	Cereals (grains) and their products, non-starchy vegetables, fruits, peanuts (groundnuts), meat and poultry, salted fish, tea, green tea, glycaemic index, calcium and vitamin D supplements, vitamin C, water source, low fat diet	
STRONG EVIDENCE	Substantial effect on risk unlikely		

1. Foods that may be contaminated with aflatoxins include cereals (grains), as well as pulses (legumes), seeds, nuts and some vegetables and fruits.
2. Based on evidence for alcohol intakes above around 45 grams per day (about 3 drinks a day). No conclusion was possible for intakes below 45 grams per day. There is insufficient evidence to conclude that there is any difference in effect between men and women. Alcohol consumption is graded by the International Agency for Research on Cancer (IARC) as carcinogenic to humans (Group 1) [2].
3. Body fatness is marked by body mass index (BMI).
4. Physical activity of all types.

WCRF, CUP. Diet, nutrition, physical activity and liver cancer. London, 2015
 Analýza nových kohortných štúdií do roku 2015 / Žiadne metaanalýzy do roku 2015

WCRF – Continual Update Project - Liver Cancer

with findings from the 2005 SLR, but with more studies and cases, and consistent with findings from a published pooled analysis. There was ample evidence suggestive of a non-linear relationship with a statistically significant effect above about 45 grams per day. No conclusion was possible for intakes below 45 grams per day. There was insufficient evidence to conclude that there is any difference in effect between men and women. There is also evidence of plausible mechanisms operating in humans. Alcohol is a known cause of cirrhosis and a known carcinogen. The CUP Panel concluded:

Consumption of alcoholic drinks is a convincing cause of liver cancer. This is based on evidence for alcohol intakes above about 45 grams per day (around 3 drinks a day).

7.5 Physical activity

(Also see *Liver Cancer SLR 2014: Sections 6, 6.1, 6.1.1.2, 6.1.1.4 and 6.1.3*)

The evidence for total physical activity, leisure-time physical activity, walking and vigorous physical activity is presented below and followed by an overall conclusion that incorporates all of these exposures.

The CUP identified four new studies (four publications) [81-84]. The results reported by the individual studies are summarised below. No meta-analysis was conducted in the *Liver Cancer SLR 2014*. No studies were identified in the 2005 SLR.

Total physical activity

One cohort study in Japanese men and women [82] observed a non-significant decreased risk of liver cancer when comparing the highest and lowest levels of activity (RR 0.54 (95% CI 0.23–1.29); $n = 64$).

Leisure-time physical activity

Two cohort studies were identified [81, 83]. The most recent study [83] reported a statistically significant decreased risk of liver cancer when comparing higher levels of activity with lower levels of activity (RR 0.88 (95% CI 0.81–0.95); $n = 169$). The other study reported a non-significant decreased risk of liver cancer mortality in both men and women when comparing the highest levels of activity with the lowest levels of activity (RR 0.88 (95% CI 0.64–1.21) and RR 0.64 (95% CI 0.37–1.11) for men and women respectively) [81].

Walking

One cohort study in Japanese men and women [81] reported a statistically significant decreased risk of liver cancer mortality in both men and women when comparing the highest and the lowest levels of walking per day (RR 0.70 (95% CI: 0.54–0.91); $n = 377$ and RR 0.54 (95% CI 0.37–0.78); $n = 143$ for men and women respectively).

Vigorous physical activity

One cohort study [84] reported a statistically significant decreased risk of liver cancer when comparing vigorous physical activity five or more times per week with no activity (RR 0.56 (95% CI 0.41–0.78); $n = 415$).

Mechanisms

Note: In the future, a full review of mechanisms for this exposure will form part of a larger review of mechanisms (see section 6.1 in this report).

Physical activity may reduce risk of liver cancer through its beneficial effect on insulin sensitivity and body fatness. Regular physical activity helps to achieve and maintain a healthy body weight and improves glucose utilisation, independent of the effect of weight loss on insulin sensitivity [84]. Regular physical activity may also protect against liver cancer by reducing chronic inflammation; some studies suggest that this is mediated through weight reduction. It may also decrease the risk for liver cancer through a mechanism involving reducing oxidative stress, which is associated with inducing liver cancer.

CUP Panel's conclusion:

The evidence was generally consistent and all studies reported a decreased risk of liver cancer with higher levels of physical activity; however, because different types of activity were measured and a variety of measures were used to collect the data, no meta-analyses could be conducted. The CUP Panel concluded:

The evidence suggesting that higher levels of physical activity decrease the risk of liver cancer is limited.

7.6 Body fatness

(Also see *Liver Cancer SLR 2014: Section 8.1.1*)

The Panel interpreted body mass index (BMI) as a measure of body fatness. The Panel is aware that this anthropometric measure is imperfect and does not distinguish between lean mass and fat mass.

Body mass index

The CUP identified 14 new or updated studies (18 publications) [45, 48, 58, 59, 85-98], giving a total of 15 studies (22 publications) on liver cancer (see *Liver Cancer SLR 2014* table 55 for a full list of references). Of 11 studies (13 estimates) reporting on liver cancer incidence, nine reported a positive association when comparing the highest and the lowest categories, of which six were statistically significant; one reported a significant positive association in men and a non-significant positive association in women; and one reported a positive association in men and an inverse association in women, both of which were not significant (see *Liver Cancer SLR 2014* figure 52).



WCRF, CUP. Diet, nutrition, physical activity and liver cancer. London, 2015

Kohortné štúdie: Suzuki. 2007 / Inoue a kol. 2008 / Yun a kol. 2008 / Behrens a kol. 2013



Ďakujem za pozornosť
peterminarik57@gmail.com