

# Η άσκηση μειώνει τον κίνδυνο ηπατικού καρκίνου και θνητότητας

✦ Κωνσταντίνος Αθ. Βόλακλης

Κλινικός Εργοφυσιολόγος, Κλινική Πρόληψης & Αποκατάστασης, Ιατρική Σχολή, Πανεπιστήμιο Μονάχου, Κέντρο Καρδιακής Αποκατάστασης 7FIT-CardioClinic, Άουγκμπουργκ, Ινστιτούτο Επιδημιολογίας, Ερευνητικό Κέντρο Περιβαλλοντικής Υγείας, Μόναχο

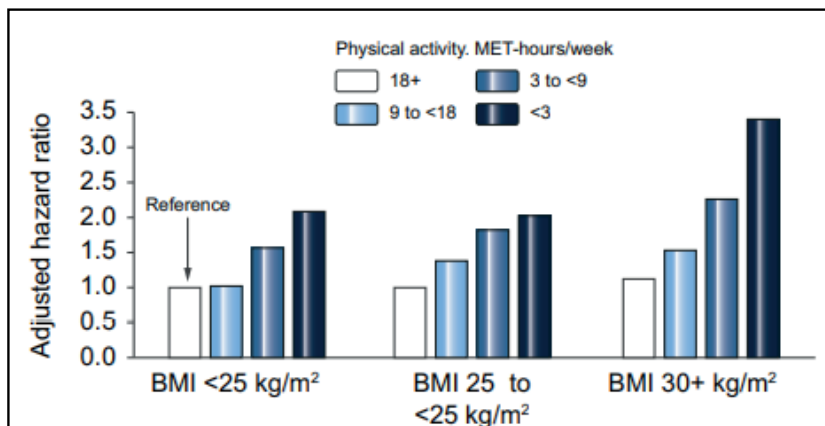
**Tracey GS, Mi Na K, Xiao L, et al. Physical activity compared to adiposity and risk of liver related mortality: Results from two prospective, nationwide cohorts. J Hepatol 2020; 72(6): 1062-1069.**

**Τ**ο αυξημένο επίπεδο φυσικής δραστηριότητας αντισταθμίζει τον κίνδυνο θνησιμότητας από ηπατοπάθεια οφειλόμενη στην παχυσαρκία.

Κατά τη διάρκεια της μελέτης παρακολούθηθηκαν 77.238 γυναίκες και 48.026 άνδρες, στα πλαίσια ενός προληπτικού έλεγχου υγείας, μεταξύ 1986-2012, με τη μέση διάρκεια παρακολούθησης να ανέρχεται στα 26 έτη. Στη έναρξη της μελέτης πραγματοποιήθηκε κλινική αξιολόγηση και λήψη του ιατρικού ιστορικού, έλεγχος του βιοχημικού και σωματομετρικού

προφίλ και αξιολόγηση των βασικών παραγόντων κινδύνου. Οι συμμετέχοντες κατηγοριοποιήθηκαν σε επίπεδα φυσικής δραστηριότητας ως εξής: <3.0 METs, 3-9 METs, 9-18 METs, 18-27 METs και >27 METs. Κατεγράφησαν οι θάνατοι οφειλόμενοι σε ηπατικό καρκίνωμα και επιπλοκές της κίρρωσης.

Στη διάρκεια 26 ετών παρακολούθησης διαπιστώθηκαν 295 θάνατοι, από τους οποίους οι 108 προήλθαν από ηπατικό καρκίνωμα και 187 από κίρρωση. Ο κίνδυνος θνητότητας μειώνονταν γραμμικά όσο αυξάνονταν το επίπεδο παχυσαρκίας και αντιστρόφως για το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας. Για κάθε αύξηση του επιπέδου φυσικής δραστηριότητας κατά 3 MET/hours την εβδομάδα ο κίνδυνος θνητότητας μειώνονταν κατά 3.5%, ενώ για κάθε 1 μονάδα αύξησης του BMI αυξάνονταν κατά 5.1%.



**Σχήμα 1.** Κίνδυνος θνητότητας από ηπατική νόσο ανάλογα με το BMI και το επίπεδο φυσικής δραστηριότητας (σε METs).

Μετά από διόρθωση ως προς πιθανούς συγχυτικούς παράγοντες (**Σχήμα 1**), όσοι ήσαν παχύσαρκοι και αγύμναστοι παρουσίασαν και την υψηλότερη θνητότητα (HR: 3.40), συγκρινόμενοι με τους νορμοβαρείς αγύμναστους (HR: 2.08), και τους γυμνασμένους παχύσαρκους (HR: 1.04). Υπολογίσθηκε, επίσης, ότι ποσοστό 25% των θανάτων θα είχε προβλεφθεί, εάν οι συμμετέχοντες γυμνάζονταν σε επίπεδο έντασης > 9 METs την εβδομάδα.

Γνωρίζουμε από προγενέστερες εργασίες, ότι η φυσική δραστηριότητα σχετίζεται με το ηπατικό λίπος, τη φλεγμονή και την αντίσταση στην ινσουλίνη, ενώ θετικές επιδράσεις έχουν αναφερθεί μετά από θεραπευτική άσκηση σε ασθενείς με ηπατικό καρκίνο. Στην παρούσα μελέτη εξετάστηκε προοπτικά, σε μεγάλη κλίμακα, η σχέση της φυσικής δραστηριότητας με την απώτερη έκβαση μετά από στάθμιση πολλών παραγόντων και βρέθηκε σημαντική και ανεξάρτητη επίδραση, ανεξάρτητα μάλιστα από το επίπεδο παχυσαρκίας του ατόμου.

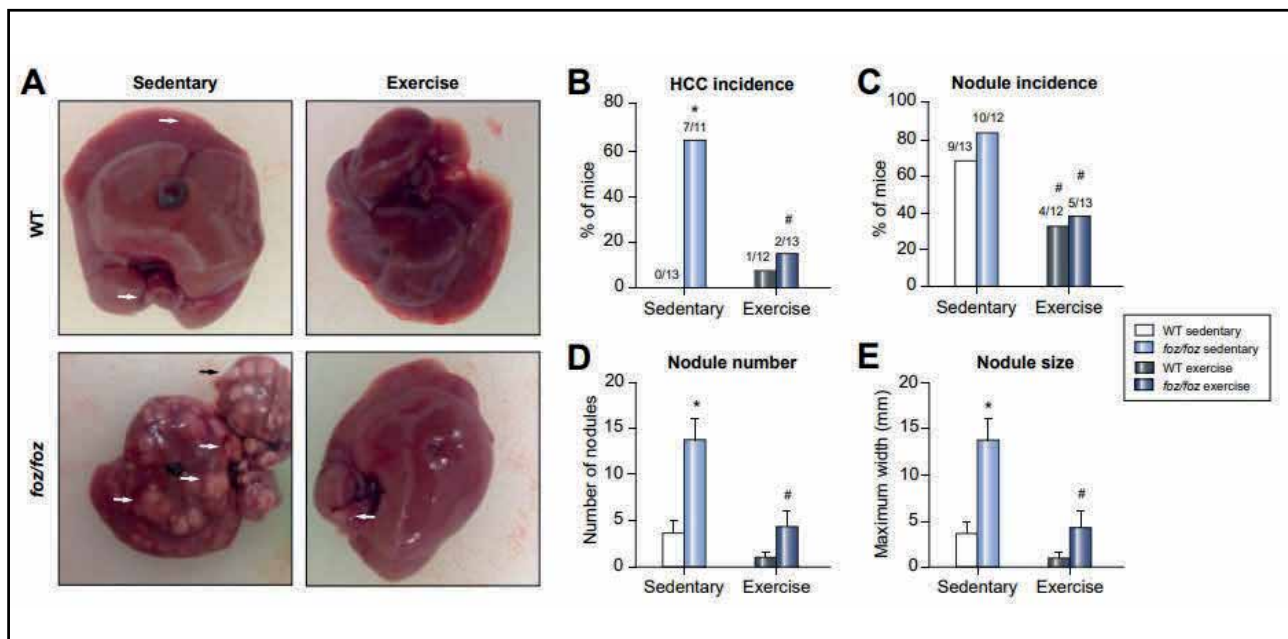
Βάσει των συγγραφέων τα ευρήματα θεωρούνται ιδιαίτερα σημαντικά και, δεδομένου ότι η άσκηση αντιμετωπίζει τις αρνητικές συνέπειες της παχυσαρκίας (ηπατικό λίπος, και φλεγμονή), συστήνουν την εφαρμογή της τόσο στην πρωτογενή όσο και στη δευτερογενή πρόληψη.

### Arfianti A, Pok S, Barn V, et al. Exercise retards hepatocarcinogenesis in obese mice independently of weight control. *J Hepatol* 2020; 73: 140-148.

Η άσκηση μειώνει τον κίνδυνο καρκινογένεσης ήπατος σε πειραματόζωα με προδιάθεση ανάπτυξης ηπατικής βλάβης, ανεξάρτητα από τις μεταβολές στο σωματικό βάρος.

Στη μελέτη συμμετείχαν φυσιολογικά καθώς και γενετικά τροποποιημένοι αρρουργαίοι, οι οποίοι υποβλήθηκαν σε άσκηση είτε ακολούθησαν καθιστική ζωή (σχεδιασμός 2 x 2). Τα πειραματόζωα που ασκήθηκαν, μετά από 10 εβδομάδες αύξησαν το σωματικό τους βάρος, με συνέπεια να καταλήξουν παχύσαρκα μετά από 24 εβδομάδες. Ωστόσο, μετά από βιοψία παρατηρήθηκε, ότι τα ασκούμενα πειραματόζωα παρουσίασαν μικρότερη αύξηση ηπατικών ενζύμων, βελτίωση της ινσουλινοαντοχής και της ηπατικής στεάτωσης. Ως τελική συνέπεια εμφάνισαν, σε μικρότερο ποσοστό, ηπατικό καρκίνωμα (**Σχήμα 2**), συγκριτικά με τα αγύμναστα (15 έναντι 64%,  $p < 0.05$ ). Το γεγονός αυτό συνοδεύτηκε από ενεργοποίηση της πρωτεΐνης p53 και p27 καθώς και αναστολή του μονοπατιού JKN.

Στην παρούσα εργασία αποδείχτηκε η θετική επίδραση της άσκησης σε πειραματικό μοντέλο



**Σχήμα 2.** Επίπτωση καρκίνου, αριθμός και μέγεθος καρκινικών κυττάρων στα πειραματόζωα μετά από καθιστική ζωή και άσκηση (φυσιολογικά και γενετικώς τροποποιημένα).

προκλητής καρκινογένεσης στο ήπαρ. Τα πειραματόζωα ήταν προγραμματισμένα να αναπτύξουν παχυσαρκία, αντίσταση στην ινσουλίνη και ηπατικές βλάβες. Το ιδιαίτερο εύρημα της μελέτης (η ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης καρκίνου) δεν φαίνεται να συνδέεται με την απώλεια σωματικού βάρους, αλλά να σχετίζεται με προσαρμογές που προκαλούνται άμεσα από την άσκηση. Αυτό φάνηκε στην υποομάδα πειραματόζωων που παρέμειναν αδύνατα και δεν γυμνάστηκαν.

Η αύξηση της πρωτεΐνης p53, μετά από άσκηση, είχε αναφερθεί σε άλλους ιστούς όχι όμως και στο ήπαρ και είναι ιδιαίτερα σημαντική, δεδομένου ότι εμπλέκεται στον έλεγχο της απόπτωσης και στην επιδιόρθωση του DNA. Παρομοίως, η καταστολή της

πρωτεΐνης p27 έχει βρεθεί ότι ευθύνεται για την πρόκληση ηπατικού καρκίνου και η αύξησή της με την άσκηση θεωρείται σημαντική προσαρμογή. Τέλος, η ασκησιογενής καταστολή του μονοπατιού JKN, που ευθύνεται για τον κυτταρικό πολλαπλασιασμό, εξηγεί επίσης το μειωμένο κίνδυνο. Ενδεικτικά, αναφέρεται, ότι στα πειραματόζωα που προλήθηκε τεχνητή αναστολή του παραπάνω μονοπατιού και δεν ασκήθηκαν, απουσίαζαν οι ηπατικοί όγκοι μετά από 24 εβδομάδες.

Βάσει των συγγραφέων η παρούσα μελέτη ανέδειξε ορισμένους νέους μηχανισμούς, πέραν των γνωστών, στους οποίους αποδίδεται η προληπτική δράση της άσκησης ως προς την εμφάνιση ηπατικού καρκίνου και την πρόληψη της μη-αλκοολικής λιπώδης νόσου του ήπατος. ■



Στις Ιπποδρομίες, Ευγενείς Ιππείς Edgar Degas, 1876-1877