

**Univerzita Karlova v Praze
1. lékařská fakulta**

Studijní program: Specializace ve zdravotnictví
Studijní obor: Nutriční specialista



Bc. Věra Andrášková

Nutriční a pohybová intervence u pacientek s nádory prsu
Nutritional and movement intervention with breast cancer patients

Diplomová práce

Vedoucí závěrečné práce: doc. MUDr. Martin Matoulek, Ph.D.
Konzultant: prim. MUDr. Katarína Petráková, Ph.D.

Praha, 2020

Prohlášení:

Prohlašuji, že jsem závěrečnou práci zpracovala samostatně a že jsem řádně uvedla a citovala všechny použité prameny a literaturu. Současně prohlašuji, že práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Souhlasím s trvalým uložením elektronické verze mé práce v databázi systému meziuniverzitního projektu Theses.cz za účelem soustavné kontroly podobnosti kvalifikačních prací.

V Praze, 30.4.2020

Věra Andrášková

Identifikační záznam:

ANDRÁŠKOVÁ, Věra. *Nutriční a pohybová intervence u pacientek s nádory prsu [Nutritional and movement intervention with breast cancer patients]*. Praha, 2020. 63 s., 1 příl. Diplomová práce. Univerzita Karlova, 1. lékařská fakulta, III. interní klinika – klinika endokrinologie a metabolismu 1. LF UK a VFN. Vedoucí práce Matoulek, Martin.

Poděkování:

Chtěla bych poděkovat doc. MUDr. Martinu Matoulkovi, Ph.D. za inspiraci k tématu, cenné rady a pomoc se zpracováním dat. Děkuji tímto i prim. MUDr. Kataríně Petrákové, Ph.D. za její ochotu a pomoc při zpracování onkologického tématu práce. V neposlední řadě děkuji své dceři, rodině a mým kolegyním v práci za jejich trpělivost a podporu.

Abstrakt

Zhoubný nádor prsu je druhé nejčastější onkologické onemocnění u žen. Rizikovým faktorem vzniku nádoru prsu z hlediska stavu výživy je nárůst hmotnosti, vyšší množství tukové tkáně a nižší pohybová aktivita. Recentní studie dokládají negativní vliv adipokinů, hormonů tukové tkáně na rozvoj a prognózu onkologického onemocnění. Stejně tak je v posledních letech stále více diskutován pozitivní vliv myokinů, hormonů svalové tkáně. Ovlivnění množství tukové a svalové tkáně v těle je možné cestou nutriční a pohybové intervence.

Nabídnu byla spolupráce s nutričním terapeutem 81 pacientkám Masarykova onkologického ústavu. Nabídku nutriční a pohybové intervence přijalo 25 pacientek a 3 měsíční terapii dokončilo 19 pacientek. Cílem práce bylo analyzovat vývoj hmotnosti u pacientek před a po diagnóze nádoru prsu, provést nutriční intervenci formou 3 měsíčního programu pomocí osobních návštěv a on-line monitoringu stravování a pohybové aktivity a popsat stravování u pacientek s nádory prsu po provedené intervenci.

Ze získaných dat nebylo možné provést analýzu vývoje hmotnosti u pacientek. Provedené hodnocení stravovacích zvyklostí na základě porovnání s doporučením odborných společností ukázaly na chyby ve stravování pacientek. Změny byly prokázány při hodnocení účinnosti nutriční a pohybové intervence v rámci 3 měsíčního programu. Ke statisticky významnému zvýšení došlo na hladině 5% v parametru počtu kroků a příjmu vlákniny. Ke statisticky významnému snížení došlo na hladině 5% v parametru tělesná hmotnost a na hladině 1% v parametru množství tukové tkáně v těle.

Práce měla charakter intervenční studie a není možné ji zobecnit na celkovou populaci. Avšak výsledky poskytnuté na základě šetření a provedených intervencí podporují tezi prospěšnosti provádění nutriční péče o pacientky s nádorem prsu, kterou zajišťuje nutriční terapeut.

Klíčová slova: nádor prsu, výživa, myokiny, adipokiny, intervence

Abstract

Breast cancer the second most common cancers in women. A weight gain, higher amount of adipose tissue and lower physical activity are risk factors for breast cancer in terms of nutritional status. Recent studies document a negative effect of adipokines, adipose tissue hormones on the development and prognosis of cancer. Likewise, the positive effect of myokines, hormones of muscle tissue, has been increasingly discussed in recent years. Influencing the amount of adipose and muscle tissue in the body is possible through nutritional and physical intervention.

A cooperation with a dietitian was offered to 81 patients in the Masaryk Memorial Cancer Institute. The offer of nutritional and physical intervention was accepted by 25 patients and 19 patients completed 3 months of therapy. The aim of the study was to analyze the development of weight in patients before and after the diagnosis of breast cancer, and further to perform a nutritional intervention in the form of a 3 - month program using personal visits and online monitoring of diet and physical activity and to characterize the diet in patients with breast cancer after the intervention.

From the obtained data it was not possible to perform an analysis of weight development in patients. The performed evaluation of eating habits based on a comparison with the recommendations of professional companies showed errors in the patients' diet. The changes were demonstrated in the evaluation of the effectiveness of nutritional and exercise intervention within a 3 - month program. There was a statistically significant increase at the level of 5% in the parameter of the steps' count and the intake of fiber. There was a statistically significant reduction at the level of 5% in the body weight parameter and at the level of 1% also in the amount of adipose tissue in the body.

The work had the character of an intervention study. It is not possible to generalize the results to the whole population. However, the results obtained from the investigation and the interventions support the thesis of the benefit of a dietitian provided nutritional care to breast cancer patients.

Key words: breast cancer, nutrition, myokines, adipokines, interventions

Obsah

Úvod.....	1
1 Diagnóza karcinom prsu.....	3
1.1 Epidemiologie.....	3
1.2 Etiopatogeneze.....	5
1.3 Léčebné modality.....	8
1.3.1 Chirurgická léčba.....	8
1.3.2 Radioterapie.....	8
1.3.3 Medikamentózní léčba.....	9
1.3.4 Imunoterapie.....	10
1.4 Léčebná strategie podle stádií.....	10
1.5 Prognóza onemocnění.....	11
2 Tuková tkáň.....	12
2.1 Adipocyty.....	12
2.2 Hormony tukové tkáně.....	13
2.2.1 Adiponectin.....	13
2.2.2 Leptin.....	14
2.2.3 Rezistin.....	14
2.3 Adipocytokiny.....	14
2.3.1 Tumor necrosis factor α (TNF α).....	14
2.3.2 Interleukin 6 (IL 6).....	15
2.3.3 Interleukin 1 (IL 1).....	15
2.4 Estrogeny.....	15
2.5 Inzulinová rezistence.....	16
2.6 Chronický zánět.....	17
3 Svalová tkáň.....	20
3.1 Myokiny.....	21
3.1.1 Myostatin.....	21
3.1.2 Decorin.....	21
3.1.3 Interleukiny.....	22
3.1.4 Irisin.....	23
3.1.5 Brain – derived neurotrophic factor (BDNF).....	23
3.1.6 Ciliary neurotrophic factor (CNTF).....	23
3.1.7 Vascular endothelial growth factor (VEGF).....	24

3.1.8	Fibroblast growth factor 21 (FGF 21)	24
3.1.9	β -aminoisobutyric acid (BAIBA)	24
3.1.10	Meteorin-like (Metrnl)	25
3.1.11	Myonectin	25
3.2	Funkce myokininů v organismu	25
3.2.1	Myokiny a jednotlivé orgány	26
3.2.2	Myokiny a onkologická onemocnění	27
4	Výživa v onkologii	29
4.1	Vliv výživy na onkologické onemocnění	29
4.1.1	Jednotlivé složky výživy v souvislosti s karcinomem prsu	29
4.1.2	Doporučené složení výživy v prevenci a v remisi	31
4.1.3	Doporučené složení výživy v průběhu léčby	35
4.2	Fyzikální vyšetření stavu výživy při nadváze a obezitě	36
4.3	Hodnocení příjmu stravy a stravovacích zvyklostí	37
4.4	Nutriční plán a edukace	38
5	Pohybová aktivita	40
5.1	Vliv pohybové aktivity na zdraví	40
5.2	Pohybová aktivita v souvislosti s karcinomem prsu	41
5.3	Hodnocení pohybové aktivity	42
5.4	Doporučení a preskripce pohybové aktivity	42
6	Praktická část	44
6.1	Cíle práce	44
6.2	Hypotézy	44
6.3	Úkoly	44
6.4	Metodika	45
6.4.1	Sledovaná skupina pacientů	45
6.4.2	Hodnocení složení jídelního lístku	49
6.4.3	Hodnocení pohybové aktivity	49
6.4.4	Nutriční a pohybová intervence	49
6.4.5	Měření tělesné hmotnosti a analýza složení těla	50
6.4.6	Hodnocení vývoje hmotnosti po stanovení diagnózy	50
6.4.7	Analýza dat	50
6.5	Výsledky	50

6.5.1	Ověření hypotézy 1	50
6.5.2	Ověření hypotézy 2	51
6.5.3	Ověření hypotézy 3	54
7	Diskuze	59
8	Závěr	63
	Seznam zkratk	64
	Seznam použité literatury	67
	Seznam tabulek	75
	Seznam obrázků	76
	Seznam grafů	77
	Přílohy	78

Úvod

Podle údajů Ústavu zdravotnických informací a statistiky byl karcinom prsu v roce 2016 diagnostikován 18% onkologicky nemocných žen. Tento typ nádoru tvoří u žen druhou nejčastější diagnózu. Léčba karcinomu prsu je v raných stádiích onemocnění velmi úspěšná, přesto je toto onemocnění jednou z nejčastějších onkologických příčin úmrtí. Za jeden z rizikových determinantů vzniku karcinomu prsu je považována vyšší tělesná hmotnost. Tento antropometrický údaj má pravděpodobně dále vliv i na prognózu onemocnění. Podle šetření Ústavu zdravotnické statistiky a informací z roku 2014 mělo parametr BMI 18 % žen v pásmu obezity a 49 % žen v pásmu nadváhy.

Patogeneze onkologického onemocnění u obézních pacientů se rozvíjí na podkladě mnoha mechanismů a působením různých činitelů, z nichž účinek některých faktorů není dosud řádně objasněn. Mezi uváděné důležité činitele potencující vznik onkologického onemocnění patří hormony, včetně hormonů tukové tkáně, a protizánětlivé faktory, cytokiny. V rámci tohoto kontextu se objevuje příčinná souvislost mezi zvýšeným rizikem vzniku nádorů a nadměrným množstvím tukové tkáně. Nadměrné množství tukové tkáně je často způsobené nadměrným příjmem energie a nevhodným složením stravy. V rámci diplomové práce je v teoretické části podrobněji popsán vliv jednotlivých endogenních látek na metabolismus a vznik patologických procesů a dále pak doporučení vhodného složení stravy pro podporu zdraví jedince. Praktická část práce je zaměřena na rozbor složení stravy pacientek s karcinomem prsu před a po intervenci nutričním terapeutem a vliv provedených změn na tělesnou hmotnost a množství tělesného tuku.

K preventivním faktorům vzniku nádorových onemocnění se řadí nejenom zdravé stravování ale i pohyb. Pravidelná pohybová aktivita je doporučována mnoha odborníky a je zmiňována jako součást zdravého životního stylu. Recentní studie ukazují, že pohybovou aktivitou je podporována sekrece hormonů svalové tkáně, které se pravděpodobně podílí právě na pozitivním vlivu pohybu na zdraví. Teoretická část diplomové práce obsahuje výčet některých možných vlivů těchto myokininů na metabolismus a doporučení o vhodné pohybové aktivitě. V praktické části je zhodnocena míra pohybové aktivity žen s nádorem prsu na základě jednoduchého sledování počtu kroků před a po provedené intervenci.

Cílem diplomové práce je detekovat a popsat možný způsob nutriční a pohybové intervence zaměřenou na pacientky s onemocněním karcinomu prsu. V konečném důsledku se jedná o nastavení procesu nutriční péče o tyto pacientky a navázání spolupráce s cílem větší míry informovanosti o této problematice.

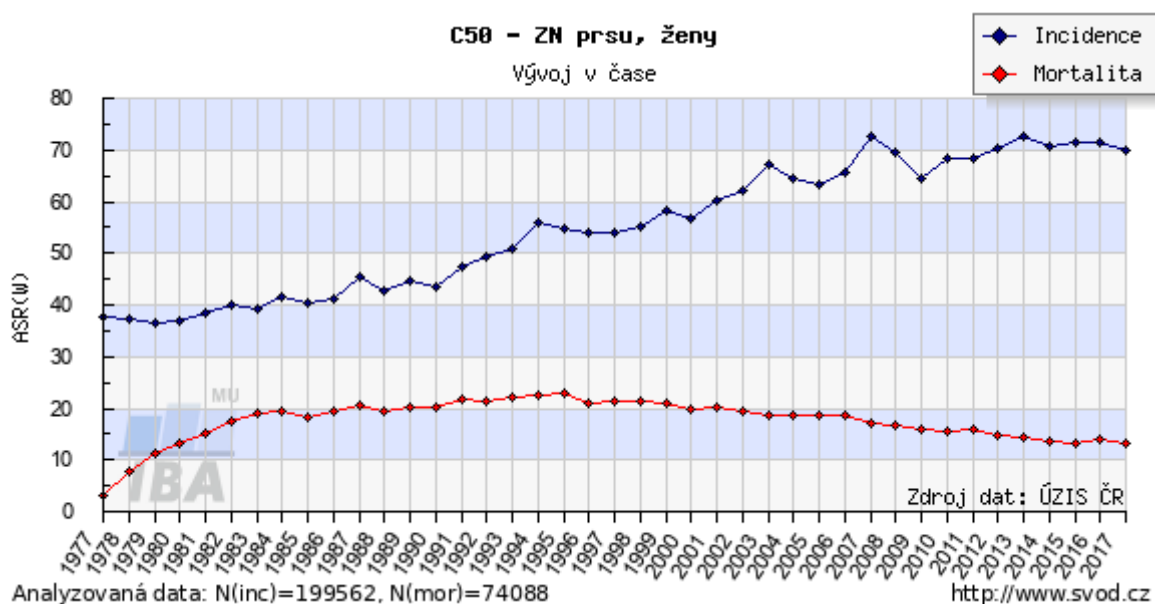
TEORETICKÁ ČÁST

1 Diagnóza karcinom prsu

1.1 Epidemiologie

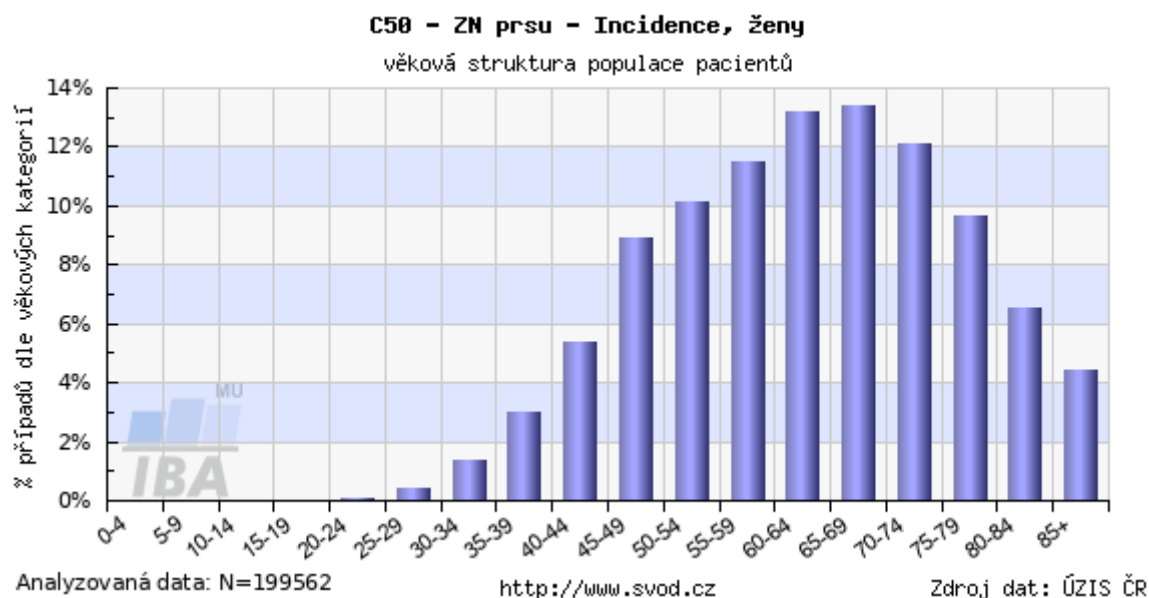
Zhoubný nádor prsu se řadí k druhému nejčastějšímu onkologickému onemocnění u žen [1]. Za rok 2017 onemocnělo tímto typem nádoru 7209 žen a zemřelo 1858 žen. Vývoj v čase diagnózy C50 ZN prsu u žen vyjádřené incidencí má kolísavý charakter, mortalita v posledních dvou dekádách klesá (tabulka 1).

Tabulka 1 Vývoj v čase diagnózy C50 ZN prsu u žen vyjádřené incidencí a mortalitou



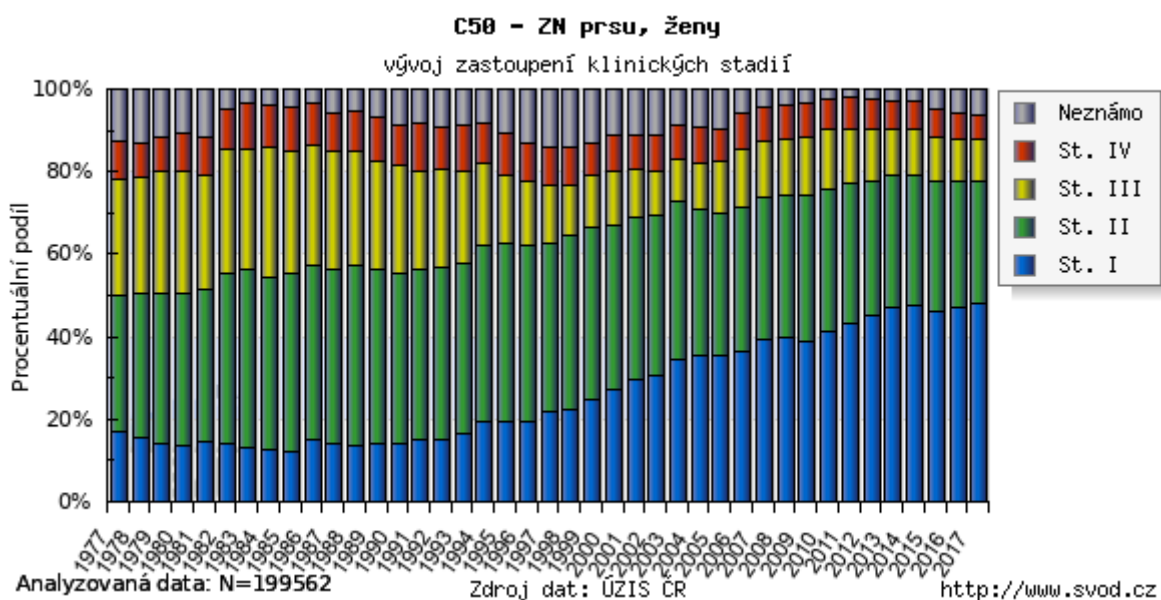
Nejpočetnější věková kategorie žen, u kterých byla diagnostikována dg.C50, je 65 – 69 let a to jak za období od roku 1977 do roku 2017, tak i za samotný rok 2017. Nejvyšší nárůst incidence podle sledování věkové kategorie je po 45 roku (tabulka 2) [2].

Tabulka 2 Incidence diagnózy C 50 podle věkové struktury



Zajímavý je vývoj počtu zastoupení klinických stádií u zjištěných nádorů prsu. V průběhu let dochází k snižování zachytu zhoubného nádoru prsu ve IV. klinickém stádiu a naopak roste počet případů ve stadiu I. (tabulka 3). Tento vývoj, který má pozitivní vliv i na snižování mortality, je dáván do souvislosti s preventivním screeningovým programem, který je realizován od roku 2002 [2].

Tabulka 3 Vývoj zastoupení klinických stádií od roku 1997 do roku 2017



1.2 Etiopatogeneze

Vznik nádoru je dlouhodobý vícestupňový proces. Nádorové onemocnění se projevuje jako neregulovaný růst buněk, spojený s poruchou kontrolních mechanismů jako je např. buněčná apoptóza. Základním předpokladem pro vznik nádorového onemocnění je poškození nebo mutace genů. Tato poškození nebo mutace mohou být dědičné a vrozené, další variantou je vznik spontánní nebo působením rizikových vlivů tzv. kancerogenů [3,4].

Proces kancerogeneze na buněčné úrovni probíhá v několika etapách. První etapa se nazývá iniciace, zahájení procesu, vzniká působením zevních nebo vnitřních faktorů. Tato fáze může být latentní i několik let. Druhá etapa nazývaná promoce, vyvolaná spoluúčastí dalších podnětů, je charakterizována poruchou diferenciací a v klinickém obraze se projevuje jako tzv. karcinom in situ. V této fázi je možné zvrátit abnormální vývoj. V opačném případě se mění fenotyp buněk a vzniká maligní klon a třetí etapa, která se nazývá konverze nebo transformace. V rámci této fáze buňky ztrácí schopnost odpovědi na regulační mechanismy. Navazuje čtvrtá etapa, progres, kdy dochází k lokálnímu růstu nádoru. Pátou etapou je metastazování nádoru, šíření nádoru mimo prvotní ložisko [4].

Jak bylo zmíněno, na rozvoji nádorového bujení se podílí geny resp. onkogeny, antionkogeny a reparační geny.

Onkogeny jsou patologicky změněné varianty normálních buněčných genů patologickou aktivací. Protoonkogeny vytvářejí onkoproteiny, které mají svoji základní funkci, ale jsou produkovány v nadbytku nebo jsou kvalitativně odlišné. Onkogeny je možné rozdělit podle charakteru regulačních pochodů, které jsou ovlivňovány produkovaným onkoproteinem daného onkogenu. Se vznikem nádoru prsu je spojován např. onkogen c-erb-B2 (HER-2/neu), který má současně vliv i na vznik karcinomu ovaria a glioblastomu.

Antionkogeny, recesivní onkogeny nebo také nádorové supresorové geny, mají opačný účinek než onkogeny za fyziologických podmínek. To znamená, že brání nádorovému bujení. Za ztrátou schopností antionkogenu je mutace příslušného genu. Za část vzniklých nádorů prsu je odpovědná mutace genu BRCA-1 a genu BRCA-2 [5].

Geny kódující opravné systémy, mají v procesu onkogeneze spíše pasívní roli, jejich porucha však usnadňuje maligní změny. Produkty reparačních genů zajišťují kontrolní, opravné mechanismy v rámci replikace DNA v buňkách [4].

Kancerogenní vlivy, faktory zevního prostředí, jsou různorodé. Podle jejich povahy je lze rozdělit na vlivy fyzikální, biologické a chemické. Společnou vlastností těchto faktorů je jejich schopnost způsobit genetické změny, které v důsledku vedou k aktivaci onkogenů nebo inaktivaci antioonkogenů. Existují také pomocné faktory, kofaktory nebo také promotory, které mohou dané patologické genetické změny prohloubit, nemají však schopnost je samostatně vyvolat.

Mezi fyzikální, kancerogenní, vlivy se řadí ionizující záření, ultrafialové záření, elektromagnetické pole a další faktory jako jsou účinky azbestových vláken, lokální tepelné změny, chronické dráždění nebo trauma.

K biologickým faktorům kancerogeneze řadíme především viry a v omezené míře bakterie a parazitární infekce. Onkogenní účinky RNA i DNA virů byly opakovaně prokázány a řadí se mezi ně např. ze skupiny DNA virů herpesviry nebo papilomaviry.

Chemické faktory kancerogeneze je možné rozdělit na skupinu kancerogenů zevního a vnitřního prostředí. K prokázaným látkám zevního prostředí, které podporují transformaci buněk, se řadí těžké kovy jako je kadmium, beryllium, kobalt a dále arsen, polycyklické aromatické uhlovodíky (obsaženy v tabákovém kouři) a nitrosaminy (obsaženy v uzeninách). Z látek přírodního původu jsou to pak aflatoxiny (plesnivé ořechy, obiloviny) [6]. Ke kancerogenům, nebo přesněji kokarcinogenům, endogenního původu patří některé steroidní hormony, zejména androgeny a estrogeny, které se podílí na vzniku tzv. hormonálně závislých nádorů jako je karcinom prostaty a prsu. Z hlediska kancerogeneze a nádoru prsu má významný vliv právě estrogen. O jeho účincích je podrobně napsáno v kapitole 4.2 [3,4].

Riziko vzniku karcinomu prsu u ženy se celoživotně pohybuje okolo 8 – 10%. Karcinom prsu u mužů je vzácný, za rok 2016 onemocnělo v ČR 76 mužů [1].

Hlavní rizikové faktory vzniku karcinomu prsu jsou věk (se zvyšujícím se věkem riziko stoupá), dědičnost (familiární nebo hereditární výskyt), výskyt premaligních lézí, výskyt samotného karcinomu prsu, který je spojen s vyšším rizikem lokální recidivy a s přibližně dvojnásobným zvýšením rizika v druhém prsu. Tyto faktory se řadí

k neovlivnitelným. Vedlejší rizikové faktory, ovlivnitelné, jsou dietní faktory (konzumace alkoholu, zvýšený příjem tuků v dětském věku a dospívání, nárůst hmotnosti, nedostatek pohybové aktivity, nadměrné množství tukové tkáně zejména u postmenopauzálních žen) působení hormonů (delší expozice estrogenům), a vlivy zevního prostředí (ionizující záření) [8].

Identifikace rizikových faktorů pro českou populaci byla provedena během dvouleté rozsáhlé case-control studie. Této studii se účastnilo 14 566 žen v 54 center v ČR. Výsledkem je zjištění nejdůležitějších faktorů ovlivňujících základní celoživotní riziko onemocnění nádoru prsu (tabulka 4) [14].

Tabulka 4 Nejdůležitější rizikové faktory modifikující základní celoživotní riziko onemocnění

Rizikový faktor
Počet příbuzných prvního řádu s karcinomem prsu
Počet příbuzných prvního a druhého řádu s jakoukoli malignitou
Věk v době menarche
Věk v době prvního porodu
Počet biopsií prsu
Přítomnost atypické duktální hyperplazie v bioptickém vzorku
Body mass index
Zánět prsu

Z výše uvedených rizikových faktorů, které je možné ovlivnit a souvisí s nutriční péčí, je hodnota tělesné hmotnosti udávaná jako body mass index (BMI). Ze studie provedené v USA, publikované v roce 2015 v JAMA Onkology vyplývá, že existuje vyšší riziko onemocnění nádorem prsu u postmenopauzálních žen, které trpí obezitou [15].

1.3 Léčebné modality

Základní modality onkologické léčby jsou čtyři: operační, radiační, medikamentózní a podpůrná. Léčba nádorů je multidisciplinární, podílejí se na ní odborníci z různých oborů [7].

1.3.1 Chirurgická léčba

Chirurgická léčba lokalizovaného nádoru prsu se skládá z operačního výkonu na regionálních mízních uzlinách a operačního výkonu na prsu. Cíle operace prsu jsou kurativní (odstranit nádorovou tkáň), diagnostický (materiál pro histopatologické vyšetření) a estetický (příznivý kosmetický efekt). Rozsah operace na prsu může být dvojitý, odnětí části prsu, kdy prs zůstane zachován (parciální mastektomie) a odnětí celého prsu (totální mastektomie). Operační výkony na regionálních mízních uzlinách mají dva cíle. První je cíl „stagingový“ a poskytuje vzorek tkáně pro histopatologické vyšetření, kdy stav regionálních uzlin je nejsilnějším nezávislým prognostickým faktorem a na základě výsledku vyšetření je stanovena další léčba. Druhý cíl je kurativní (léčebný) a odstranění uzlin znamená odstranění nádoru. Operační výkony na regionálních místních uzlinách jsou dvojitýho typu, biopsie sentinelové uzliny (odstranění první spádové uzliny) a disekce axily (odstranění axilárních mízních uzlin) [8].

1.3.2 Radioterapie

Radioterapie využívá ionizujícího záření k léčení nádorových chorob. Až 70% pacientů s onkologickým onemocněním podstoupí léčbu ozařováním. Cílem je dosáhnout co nejvyšší míry přesnosti zaměřené na oblast nádoru a současně chránit okolní tkáň. Radioterapie je používána jako metoda lokální, lokálně – regionální i systémová (v případě celotělového ozařování). Účinek záření se dělí na přímý a nepřímý. U přímého účinku dochází k poškození řetězců DNA s následkem usmrcení buňky. Nepřímý účinek se vyskytuje častěji a je způsoben rozkladem (radiolýzou) vody. Podle polohy zdroje se rozděluje na zevní (ERT) a brachyterapii (BRT). Zdroj záření, v případě zevní radioterapie, je ve vzdálenosti 80 – 100 cm od těla pacienta. Při brachyterapii je zaveden zdroj záření těsně k ložisku nebo přímo do nádorové tkáně nebo orgánu. Nežádoucí účinky radioterapie

se dělí podle rozsahu a to na lokální (místní) a systémové (celkové) radiační reakce. Další možné dělení nežádoucích účinků léčby je podle doby nástupu. Ty jsou hodnoceny jako časné, pozdní a velmi pozdní [9]. Léčebná strategie karcinomu prsu je volena v rámci interdisciplinární participace oborů. Léčebný postup je zvolen na základě zhodnocení rozsahu onemocnění, přidružených onemocnění a celkového stavu s respektem k přáním pacientky. Většinou se jedná o kombinaci lokální (radioterapie, operace) a systémové terapie (hormonální terapie, chemoterapie, podpůrná léčba apod.) [10].

1.3.3 Medikamentózní léčba

Medikamentózní léčba je léčba chemickými látkami, které jsou přirozeného nebo umělého původu. Radíme k nim protinádorová chemoterapeutika / cytostatika, léky hormonální / antihormonální, cílené (biologické) léky [11]. Protinádorová chemoterapeutika působí na buňky, které se dělí a rostou, což jsou nejenom nádorové, ale i buňky zdravé tkáně. Mechanismus účinku chemoterapeutik je cílen na struktury, které jsou v buňkách obecně přítomny. Oproti zdravé buňce má však nádorová nevýhodu v tom, že má ne zcela funkční opravné mechanismy. Zdravá buňka má větší šanci, že poškození opraví. Rozdíl v cytostaticích je také ve schopnosti průniku do různých tkání. Nežádoucí účinky chemoterapie je možné dělit podle času na bezprostřední (nauzea, záněty žil, hyperurikémie, anafylaxe, kožní rash), časné (leukopenie, vypadávání vlasů, zánět v dutině ústní, průjem), oddálené (chudokrevnost, poškození jater, hyperpigmentace) a pozdní (sterilita, hypogonadismus, sekundární nádory). Cílená léčba, na rozdíl od cytostatik, nepoškozuje genetickou informaci buněk obecně, ale je zaměřena na ovlivnění procesů typických pro nádorové buňky. Výskyt a závažnost nežádoucích účinků cílené léčby je oproti podávání cytostatik méně častý a závažný [12]. Hormonální léčba, jako další léčebná modalita, má za cíl snižovat rozsah působení hormonů na nádorovou tkáň. Hormonálně závislé nádory prsu tvoří 60 -70%. Z typů hormonální léčby se u karcinomu prsu využívá často inhibice enzymů účastnících se syntézy hormonů a kompetitice / antagonisté steroidních receptorů. Nežádoucí účinky se liší podle typu hormonoterapie a může se jednat o vznik osteoporózy nebo zvýšené riziko dysplastických změn sliznice dělohy. [3].

1.3.4 Imunoterapie

Další léčebnou modalitou je imunoterapie. Protinádorová imunoterapeutika využívají schopnosti cíleně stimulovat imunitní systém k protinádorové reakci. V současné době jsou k dispozici protinádorové vakcíny, inhibitory kontrolních bodů imunitní reakce a v neposlední řadě je možné využít i imunomodulačního účinku některých cytostatik a monoklonálních protilátek, za určitých okolností i radioterapie [13].

1.4 Léčebná strategie podle stádií

Léčebný postup je možné rozlišit podle stádií onemocnění na léčbu v úvodních stádiích, léčbu lokálně pokročilého onemocnění a léčbu generalizovaného a recidivujícího karcinomu prsu.

Léčba většiny úvodních stádií karcinomu prsu je zahajována operací, následuje adjuvantní, systémová, léčba. Rozsah operačního výkonu na prsu případně regionálních uzlinách je v kompetenci zkušeného chirurga a pacientky [8]. Pooperační systémová, adjuvantní, léčba se řídí doporučeními Modré knihy České onkologické společnosti, závěry konference v St. Gallen z roku 2019, doporučeními ESMO (European Society of Medical Oncology) a NCCN. (National Comprehensive Cancer Network). Hormonální adjuvantní léčba je indikována jako součást adjuvantní léčby u premenopauzálních i postmenopauzálních pacientek s pozitivními steroidními receptory. Pro volbu adjuvantní chemoterapie je rozhodující hladina positivity ER (estrogenní receptory) a PR (progesteronové receptory), grade a proliferace nádoru. Z adjuvantní biologické léčby mají prospěch pacientky s nádorem, který exprimuje protein p185^{HER2} nebo mají amplifikaci genu HER2. Nedílnou součástí léčby pacientek po parciální operaci prsu i mastektomii je radioterapie.

U nádorů lokálně pokročilých nebo větších než 2 cm s agresivnějším chováním je zpravidla systémová léčba předřazena léčbě chirurgické (tzv. neoadjuvantní léčba). Cílem je dosáhnout zmenšení nádoru a tak umožnit lepší operability nádoru a menší rozsah chirurgického výkonu v prsu (částečné odnětí prsu místo mastektomie) a axile (odběr sentinelové uzliny místo disekce). U části pacientek (postmenopauzální, s nádory

s vysokou pozitivitou hormonálních receptorů) lze zvažovat hormonální neoadjuvantní léčbu. V rámci systémové pooperační léčby se zpravidla podávají hormonální terapeutika a léčba cílená proti HER2/Neu. Pooperační radioterapie po prodělané neoadjuvantní léčbě a operaci nemá žádná specifika nutná k zohlednění oproti terapii adjuvantní.

Při léčbě metastatického nádoru prsu je podávána systémová léčba a to chemoterapie, hormonální a biologická léčba. Cílem léčby metastatického karcinomu prsu je prodloužení života, udržení nebo zlepšení kvality života a zmírnění symptomů onemocnění. [14].

1.5 Prognóza onemocnění

K nejdůležitějším prognostickým faktorům patří velikost nádoru, postižení axilárních uzlin, klinické stádium, přítomnost metastáz, věk a vztah k menopauze, přítomnost hormonálních progesteronových a estrogenových receptorů, grading (míra malignity), rychlost růstu nádoru, angioinvaze, lymfagoinvaze, zvýšená exprese onkogenu c-erb-B-2, exprese proteinu p53, deregulace a amplifikace cyklinu D1, pozitivita markerů CEA a CA 15-3 [16].

Další prognostický faktor, který je v literatuře zmiňován je výkonnostní stav nemocné a tělesná hmotnost, často vyjádřená pomocí BMI. Ukazuje se, že nejenom samotná vyšší hmotnost, ale i nárůst hmotnosti může mít vliv na horší prognózu onemocnění [14, 17].

Z hlediska nutriční odbornosti je možné z rizikových a prognostických faktorů u populace resp. jedince ovlivnit body mass index, tělesnou hmotnost a složení těla ve smyslu snížení množství tukové tkáně a případně navýšení aktivní tělesné hmoty.

2 Tuková tkáň

Tuková tkáň má v organismu řadu významných funkcí, mezi které patří tepelně – izolační funkce, zásobárna energie, mechanická ochrana orgánů a dále pak endokrinní funkce. Základem tukové tkáně je síť kolagenových vláken a adipocyty, vlastní tukové buňky. Mimo tyto buňky jsou v tukové tkáni přítomny krevní cévy, tzv. stromavaskulární buňky, leukocyty, makrofágy, preadipocyty, fibroblasty a další. Složení tukové tkáně se však mění v závislosti např. na nutričním stavu. Rozlišovány jsou dva základní typy tukové tkáně, hnědá a bílá. Hnědá tuková tkáň je v dospělosti fyziologicky redukována. Z metabolického hlediska existují různé typy bílé tukové tkáně a to subkutánní (podkožní) a viscerální (nitrobřišní). Významná pro metabolismus je viscerální tuková tkáň, jejíž produkty putují portální oběhem přímo do jater [18, 19]. Tuková tkáň produkuje řadu látek mimo jiné hormony a cytokiny, často souhrnně označované jako adipocytokiny. Ukazuje se, že existuje rozdíl mezi sekrecí těchto látek u jedinců štíhlých oproti jedincům obézním. Tuková tkáň s hypertrofií adipocytů produkuje více prozánětlivých faktorů [19, 20].

2.1 Adipocyty

Samotné adipocyty jsou ovlivněny množstvím přijímané energie. Pokud je přijímané energie nadbytek, narůstá hmotnost, zvyšuje se podíl tukové tkáně a adipocyty jsou větší (hypertrofie) v důsledku vysokého obsahu lipidů. Velikost adipocytů pak dále ovlivňuje jejich metabolickou funkci. Větší objem adipocytů znamená změnu metabolismu glukózy a tuků a zvýšenou produkci prozánětlivých faktorů. Schopnost adipocytů se zvětšovat není neomezená, po dosažení určitého limitu dochází k hypoxii a nekróze. [18, 21, 22].

Jedna z teorií pro vznik hypoxie v tukové tkáni detekuje jako stěžejní problém zvětšení vzdálenosti adipocytů od cévního zásobení. Hypoxie tukové tkáně má zřejmě úlohu v prohloubení patologických procesů v organismu, jako je např. inhibice přeměny preadipocytů v adipocyty. Preadipocyty pak ve zvýšeném množství produkují hormon leptin [23].

Vlivem zvětšení objemu tukové buňky a hypoxii, dochází k patologickým funkcím endoplazmatického retikula buňky a k oxidativnímu stresu. Endoplazmatické retikulum reaguje na hypertrofii tukové buňky kaskádou dějů, z nichž jako klíčová se jeví reakce UPR (unfolded protein response) a výsledek je kauzálně spojen s rozvojem zánětu, oxidativní stresem a rozvojem inzulínové rezistence [23, 24].

Množství tělesného tuku může růst nejenom ve smyslu velikosti tukových buněk, ale i jejich počtu (hyperplazie). Hyperplazie je na rozdíl od hypertrofie nevratná [25].

2.2 Hormony tukové tkáně

2.2.1 Adiponectin

Adiponectin je hormon produkovaný převážně (zralými) adipocyty a jeho hladina je snížena u jedinců s vyšším množstvím tukové tkáně. Tento hormon ovlivňuje metabolické děje v játrech, ledvinách, pankreasu a dalších tkáních. Potlačuje glukoneogenezi v játrech a podporuje oxidaci mastných kyselin v kosterním svalu. Podporuje sensitivitu buněk na inzulín, čímž pozitivně ovlivňuje vnitřní homeostázu. Má ochrannou funkci v řadě patologických dějů jako je inhibice zánětlivých procesů a apoptóza buněk. Plní určitou roli pro komunikaci mezi tukovou tkání a ostatními orgány. [18, 26, 27].

Nízké hladiny adiponectinu jsou spojovány s vyšším rizikem výskytu rakoviny. Svým účinkem tento hormon snižuje proliferaci adipocytů, endotelových buněk a nádorových buněk, ovlivňuje angiogenezi a apoptózu endotelových buněk. Jeví se, že snížené množství adiponectinu u obézních jedinců může mít vliv na rozvoj a progresi nádoru. Nízké hladiny adiponectinu jsou spojovány i s vyšší produkcí prozánětlivých faktorů jako je tumor necrosis factor α (TNF α) a interleukin 6 (IL 6) a tím dochází k podpoře kancerogeneze. [25, 28].

2.2.2 Leptin

Zralé adipocyty produkují nejenom adiponectin, ale i leptin. Nezralé adipocyty produkují ve větší míře leptin. Leptin produkovaný adipocyty působí zejména na centrální nervový systém (CNS), kde potlačuje pocit hladu. Má vliv také na angiogenezi, hematopoetickou funkci a další. Jeho hlavní úloha je pravděpodobně regulace metabolismu u malnutričních stavů vedoucích k šetření energie. Hladina tohoto hormonu pozitivně koreluje s množstvím tuku v těle [18, 27]. Vysoká hladina leptinu a rezistence na leptin je spojena s vyšším příjmem stravy a obezitou.

Ukazuje se také, že vyšší poměr adiponektinu k leptinu je spojen s nižším výskytem rakoviny [28]. Leptin je nyní často spojován s obezitou a současně i nádorovými onemocněními pro jeho proangiogenní a mitogenní vlastnosti. Současně také podporuje přeměnu monocytů na makrofágy a napomáhá vzniku prozánětlivého prostředí v organismu. Všechny tyto procesy indukují proliferaci a migraci nádorových buněk. Konkrétně výskyt karcinomu prsu je asociován s vyšší hladinou leptinu, stejně jako horší prognózou při onemocnění [20].

2.2.3 Rezistin

Tento hormon vytváří nejenom adipocyty, ale i imonukompetentní buňky. Rezitin je dáván do spojitosti zejména s inzulínovou rezistencí. Vyšší hladiny rezistinu je možné nalézt u akutních i chronických zánětlivých stavů. Bývá považován za spojovací článek mezi endotoxémií, zánětem a inzulínovou rezistencí [27, 29].

2.3 Adipocytokiny

2.3.1 Tumor necrosis factor α (TNF α)

Tento adipocytokin je vylučován ve zvýšené míře jedinci s vyšší tělesnou hmotností. Na jeho produkci se podílí jak adipocyty tak imunokompetentními buňkami. Původně byl

spojován s protektivními faktory vzniku a rozvoje nádoru, ukázalo se však, že se podílí a podporuje všechny fáze kancerogeneze, od iniciace až po metastazování. Má vliv na regulaci zánětu a vznik inzulinorezistence a rozvoj diabetu mellitu 2 typu [18, 25, 27, 28, 30].

2.3.2 Interleukin 6 (IL 6)

Tento cytokin je opět ve zvýšené míře secernován hypertofickou tukovou tkání. Jeho hladina pozitivně koreluje s agresivitou onemocnění a horší prognózou. Jeví se, že IL 6 má klíčovou roli v zánětlivé reakci organismu spojenou s karcinogenezí, moduluje JAK/STAT (Janus kinase / Signal Transducers and Activators of Transcription) signální dráhu, která ovlivňuje diferenciaci, apoptózu a další důležité děje v buňce. [18, 25, 28].

2.3.3 Interleukin 1 (IL 1)

Interleukin 1 je regulační cytokin exprimovaný v normálních tkáních i v nádorových buňkách. IL 1 může stimulovat aktivaci transkripčních faktorů, modulující imunitní a zánětlivou odpověď organismu, jako jsou nukleární faktor kappa B (NF-kB) a aktivační protein 1 (AP-1), a tím podporovat expresi genů, které regulují mechanismy přežití, proliferace a nádorové angiogeneze. Při zánětu souvisejícím s obezitou IL 1 podporuje aktivaci hypoxii indukovaného faktoru (HIF-1), který má vliv na snížení produkce adiponektinu a zvýšení sekrece leptinu a dále ovlivňuje angiogenezi aktivací exprese vaskulárního endoteliárního růstového faktoru (VEGF) potřebného pro růst nádoru a metastazování [20, 25].

2.4 Estrogeny

Estrogeny hrají důležitou roli v řadě fyziologických procesů zejména v regulaci energetického metabolismu, stresových reakcí, minerální rovnováhy a sexuálního vývoje. U premenopauzálních žen jsou estrogeny secernovány převážně vaječníky. Po menopauze

vaječníky produkují zanedbatelné hladiny estrogenů a primárním zdrojem estrogenů v těle je tuková tkáň. Index tělesné hmotnosti (BMI) pozitivně koreluje s hladinami estrogenů ve tkáni [20, 31].

Zvyšující se množství tukové hmoty je spojeno také zvýšenou expresí enzymu aromatázy a následně hladiny estrogenů. Tento efekt je výraznější u žen po menopauze. Biosyntéza estrogenů po menopauze je katalyzována přeměnou adrenálních androgenů na estrogény. Aktivace dráhy NF- κ B vede ke zvýšení exprese aromatázy v adipocytech a tedy k větší syntéze estrogenů. Stejně tak některé cytokiny jako je TNF α a IL 6 a hormon leptin a inzulinový růstový faktor 1 (IGF-1) stimulují aktivitu aromatázy. Mléčné žlázy obézních žen obsahují mikroskopická ložiska odumřelých adipocytů obklopených makrofágy, které vykazují zvýšenou aktivitu aromatázy. Předpokládá se, že zvýšení exprese aromatázy a nadprodukce estrogenů v tukové tkáni je klíčovým faktorem rozvoje a růstu rakoviny prsu [20, 28, 31].

Souvislost mezi obezitou a karcinomem prsu, s pozitivními estrogenovými receptory (ER pozitivním) ve srovnání s karcinomem prsu s negativními estrogenovými receptory (ER negativním) po menopauze, ukazuje na význam estrogenního prostředí obezity. Riziko rakoviny prsu u obezity je spojeno se zvýšeným oběhem volného a celkového estradiolu, estronu a testosteronu a sníženým globulinem vázajícím se na pohlavní hormony (SHBG), který zvyšuje množství volných estrogenů a synergicky působícím zánětem v tukové tkáni u obézních žen. Výsledkem těchto dějů je nejenom zvýšené riziko, ale i podpora rozvoje a růstu místního karcinomu prsu [32, 20].

Časná menstruace a pozdní menopauza jsou spojeny se zvýšeným rizikem rakoviny prsu a podobně pozdní menarche a časná menopauza (do 40 let věku) vedou k významnému snížení rizika rozvoje nádorového onemocnění prsu [31].

2.5 Inzulinová rezistence

Mezi patofyziologické mechanismy, které pravděpodobně nejvíce potencují riziko vzniku onkologického onemocnění, se řadí inzulinová rezistence, mnohdy jako součást metabolického syndromu. Inzulinová rezistence je spojována i s horší prognózou nádorového onemocnění.

Hypoxické hypertrofické adipocyty a makrofágy kromě zvýšení produkce zánětlivých cytokinů TNF α , IL 6, IL 1 také snižují produkci protektivních hormonů adipocytů, včetně adiponektinu. Všechny tyto patologické změny vedou ke vzniku inzulínové rezistence a to různými mechanismy, které jsou stále jen částečně objasněny. Příímý mechanismus zahrnuje deaktivaci substrátu inzulínového receptoru (ISR-1) pomocí zánětlivých mediátorů, jako jsou IL 6 a TNF α . Nepříímý mechanismus je navozen nárůstem volných mastných kyselin (FFA) v oběhu, které způsobují zvýšení dalších mediátorů zánětu (např. NF-kB), které se podílejí na inzulínové rezistenci.

Inzulínová rezistence je stav, který je způsoben redukcí receptorů lokalizovaných v buněčných membránách tukové tkáně a svalů (snížená citlivost tkání na inzulín), se zvýšením krevní glukózy a inzulínu (hyperglykémie, hyperinzulinémie).

Při chronické hyperinzulinémii je pozorována zvýšená sekrece IGF-1 a snížená produkce vazebných proteinů (SHBG), což vede k dalšímu zvýšení hladin IGF v oběhu. Prostřednictvím IGF se aktivují signální dráhy, které podporují růst, migraci a invazi nádorů. IGF-1 stimuluje hypoxií indukovaný faktor (HIF-1 α), který koreluje s metastázováním některých nádorů a inhibuje p53 (tumor supresorový gen), za účelem zamezení apoptózy buněk nádoru.

Současně samotný hormon inzulín se podílí na kancerogenezi. Inzulín stimuluje jak signální dráhy ERK (extracelulárně regulovaná kináza, signalizace růstových faktorů), tak PI3K (fosfatidylinositol-3-kináza, druhý posel buněčné signalizace), což má vliv na růst nádoru, ztrátu epiteliální integrity, migraci a metastazování.

Patologické stavy inzulínové rezistence a chronického zánětu se vzájemně prolínají a podporují. Stav rezistentní na inzulín je zprostředkován, alespoň zčásti, zánětem zprostředkovaným cytokiny resp. adipocytokiny. Cytokiny podporují inzulínovou rezistenci, což opět vede ke stavu chronického zánětu tukové tkáně [20, 25, 28, 32].

2.6 Chronický zánět

Obezita je běžnou příčinou chronického zánětu, a to jak systémově tak i na úrovni tkáně. Lokálně je tuková tkáň u obézních pacientů infiltrována imunitními buňkami, včetně

makrofágů a lymfocytů. Tímto způsobem tuková tkáň připomíná chronicky poškozenou tkáň a může být bohatým zdrojem prozánětlivých mediátorů, potenciálně podporujících růst nádoru. Zánět tukové tkáně může být klíčovým procesem, kterým obezita podporuje kancerogenezi.

S nárůstem tukové tkáně dochází k hypoxii, oxidativnímu stresu a apoptóze adipocytů. Nadměrně je produkován monocytární chemotaktický protein 1 (MCP-1, známý také jako CCL2, chemocytokin), což může vést ke stimulaci a také proliferaci makrofágů v tukové tkáni. Makrofágy tvoří kolem zaniklých adipocytů struktury nazývané crown-like structures (CLS), histologický biomarker zánětu. Makrofágy, které tvoří CLS, se účastní fagocytózy zaniklých adipocytů a současně se podílí na formování pěnových buněk. Volné mastné kyseliny (FFA) uvolňované z adipocytů a z jiných zdrojů mohou aktivovat toll-like receptor 4 (TLR 4, součást vrozené imunitní odpovědi) na makrofágové plazmatické membráně, což vede ke zvýšení exprese prozánětlivých, na NF-kB závislých, cytokinů včetně TNF α , IL-1 β a cyklooxygenázy-2 (COX-2). Lipolýza a uvolňování FFA jsou dále stimulovány TNF α a dalšími cytokiny, čímž se udržuje zánět tukové tkáně. Ukazuje se, že nález CLS struktur v tukové tkáni je spjat s horší prognózou onemocnění.

Jako bylo uvedeno v předcházející kapitole TNF α , IL 1 a IL 6 se podílí na rozvoji zánětu. Účinky zánětlivé triády se dají shrnout do čtyř bodů. 1. Redukce a blokáda syntézy lipoproteinové lipázy kapilár. Nepřítomnost tohoto enzymu na stěně kapilár zabraňuje uvolňování triglyceridů z cirkulujícího VLDL v krvi a brání vstupování mastných kyselin do adipocytů a hodnota triglyceridů a cholesterolu v krvi se zvyšuje. 2. Blokování inzulinových receptorů adipocytů. Tato blokáda navozuje stav inzulinové rezistence. 3. Aktivace lipoproteinové lipázy. Nadbytek FFA v krvi má vliv na inzulinovou rezistenci, zvyšuje hladinu glukózy a inzulinu. 4. Zánět endotelu. Existuje spojitost mezi hypertrofickými a hypoxickými adipocyty, které produkují zánětlivé proteiny a funkčním stavem kapilár endotelu (ateroskleróza).

Nedávné práce ukázaly, že interakce mezi nádorovou buňkou karcinomu prsu a adipocyty indukuje oba typy buněk k vylučování více IL-6, IL-8 (interleukin 8), CCL2 a CCL5 (známý též jako RANTES, chemocytokin) a výsledným efektem je opět podpora růstu nádoru a metastazování.

IL-8 secernovaný z nádorových buněk, okolních adipocytů, endoteliálních buněk, infiltrovaných neutrofilů a makrofágů asociovaných s nádorem (TAM) podporuje angiogenezi, růst nádoru, metastázy a rezistenci vůči chemoterapii.

CCL2 a CCL5 zprostředkovávají komunikaci mezi nádorovými buňkami a okolím. Oba chemokiny jsou exprimovány mezenchymálními kmenovými buňkami (MSC) napadajícími nádor, nádorově asociovanými fibroblasty (CAF) a okolními adipocyty, ovlivňují motilitu buněk karcinomu prsu a metastazování.

Nadměrné množství tukové tkáně je zodpovědné za chronický latentní zánět se zvýšenou sekrecí zánětlivých cytokinů a sníženou produkcí adiponektinu, díky kterému je omezena schopnost v tukové tkáni ukládat nadbytek FFA, což přispívá k rozvoji rezistence na inzulín, ale i rozvoji diabetu typu 2 a kardiovaskulárních chorob. Mitogenní a antiapoptotické prostředí způsobené zvýšenou hladinou inzulínu urychluje postupnou akumulaci mutací a podporuje karcinogenezi. Produkce zánětlivých cytokinů zvyšující buněčnou proliferaci a neoangiogenní buněčné vlastnosti, dále prohlubuje negativní dopad chronického zánětu, a jak již bylo dříve zmíněno, i související inzulinorezistenci [20, 30, 33].

3 Svalová tkáň

Svalová tkáň zabezpečuje mnoho funkcí. Zajišťuje lokomoci, postulární stabilitu, účastní se na příjmu potravy, dýchání, mění tvar orgánů i celého těla a v poslední době je zmiňována i funkce endokrinní. Nejčastěji rozlišujeme tři druhy svalové tkáně: sval kosterní, sval srdeční a hladkou svalovinu. Kosterní sval je někdy označován jako volní sval, protože jeho kontrakce je kontrolována vůlí. Obecnou vlastností svalu je schopnost zkrácení, smrštění – kontraktilita. Morfologickým základem této schopnosti jsou především tzv. kontraktilní proteiny, aktin a myosin. Ty tvoří základ svalových vláken (myofibril) a svalových buněk. Další důležitou podmínkou zajištění vzniku pohybu je existence specificky dráždivé cytoplazmatické membrány, která je schopná iniciovat vznik kontrakci, obvykle na podnět přiváděný nervem [34, 35, 36].

Kosterní svalovina je základní tkání orgánu – kosterního svalu. Kosterní svaly, při počtu přibližně 450, mohou představovat až 45% tělesné hmotnosti. Současně také metabolismus svalové tkáně zaujímá přibližně 45% celkového látkového metabolismu. Anatomickou jednotkou kosterního svalu je příčně pruhované svalové vlákno. Biomechanickou a funkční jednotkou je motorická jednotka, což je skupina svalových vláken inervovaných jedním motoneuronem. Svalové vlákno (myofibra) je mnohojaderný útvar, který je pokrytý cytoplazmatickou membránou (sarkolema). V sarkoplazmě (cytoplazmě) jsou mimo jader uloženy další buněčné orgány včetně vláček (myofibrila). Kolem myofibril jsou podélně i příčně umístěny systémy trubic endoplazmatického (sarkoplazmatického) retikula, které obsahují vysoké koncentrace vápenatých a hořečnatých iontů nezbytných pro kontrakci svalu. [34, 35].

Jak již bylo zmíněno, sval a svalová činnost zajišťují mnoho funkcí. Kosterní sval je zodpovědný za lokomoci, ovlivňuje metabolismus a v neposlední řadě kontrahující, pracující, sval je producentem řady látek tzv. myokinů. Myokinový koncept představuje nový pohled na funkci kosterních svalů. Předpokládá se, že buňky kosterního svalu jsou schopny secernovat až několik stovek různých humorálních faktorů. Zároveň se předpokládá, že sval je tímto způsobem schopen určitým způsobem komunikovat s ostatními tkáněmi resp. orgány [36, 37].

3.1 Myokiny

Myokiny, hormony svalové tkáně, mají autokrinní, parakrinní a endokrinní účinek. Ovlivňují metabolismus vzdálených orgánů, zejména tukovou tkáň, játra, pankreas, kardiovaskulární systém a mozek, ale i kosti a buňky imunitního systému. Do skupiny myokinů je řazen: myostatin, decorin, skupina interleukinů (IL 6, IL 8, IL 15), brain – derived neurotrophic factor (BDNF), fibroblast growth factor 21 (FGF-21), irisin, ciliary neurotrophic factor (CNTF), vascular endothelial factor (VEGF), meteroin-like a β -aminoisobutyric acid (BAIBA). K protinádorovým myokinům patří secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC, osteonectin) a oncostatin M (OSM). Myokinů je však daleko početnější skupina, předpokládá se, že řada z nich není ještě objevena a dostatečně prozkoumána. [37, 38, 39, 40].

3.1.1 Myostatin

Myostatin patří do skupiny TGF β . Jeho důležitým účinkem je negativní vliv na růst svalové hmoty. Je dáván do souvislosti s obezitou a inzulinovou rezistencí. Při pokusech se snížením hladiny myostatinu u myši, došlo k nárůstu svalové hmoty a snížení tukové tkáně (spíše vlivem zvýšení bazálního energetického výdeje při zvýšení množství svalové tkáně). Další studie prokazují zapojení myostatinu do inhibice reparace poškozeného svalu. Svalová aktivita výrazně snižuje expresi tohoto hormonu ve svalu [37, 38, 39].

3.1.2 Decorin

Decorin působí jako antagonistu myostatinu. Vlivem pohybové aktivity jeho hladina vzrůstá, což bylo prokázáno studií Kanzleitera et al., zejména u zdravých jedinců. V rámci této studie však nebyl tento účinek prokázán u jedinců s dysglykemií. Decorin prokazatelně neutralizuje účinky myostatinu, který je uvolňován nejen svalovými buňkami, ale i nádorovými buňkami při nádorové kachexii [38, 40].

3.1.3 Interleukiny

Do skupiny interleukinů (IL) podílející se na regulaci růstu a regeneraci kosterního svalu, metabolismu glukózy a tuků se řadí IL 6, IL 8 a IL 15.

Interleukin 6 (IL6), pleiotropní cytokin, je nejkompexnějším a nejvíce probádaným regulátorem metabolismu. IL 6 je uváděn jako prozánětlivý faktor, kofaktor vzniku inzulínové rezistence. Současně se však ukazuje, že IL 6, jako myokin, může mít i protizánětlivé účinky, které jsou zprostředkované inhibicí TGF α a IL1 β a aktivací protizánětlivých cytokinů jako je antagonist receptoru pro IL1 (IL1ra).

V glykoregulaci funguje IL 6 jako energetický senzor, aktivuje AMP-aktivovanou kinázu (AMPK) nebo/i fosfatidylinositol-3-kinázu (PI3K) v kosterním svalu nebo také v tukové tkáni. Následně dochází k odsunu glukózy a zvýšení oxidace mastných kyselin. IL 6 také zvyšuje endogenní produkci glukózy, podporuje endogenní produkci inzulínu β buňkami Langerhansových ostrůvků. IL 6 je exprimován a uvolňován během a po skončení pohybové aktivity.

V souvislosti s onkologickým onemocněním je v poslední době zjišťován vliv IL 6 na aktivitu NK buněk (natural killer cells) a v konečném důsledku inhibici nádorového bujení.

Původně se předpokládalo, že je IL 6 produkován jako reakce na poškození svalů. Bylo zjištěno, že IL 6 je secernován nezávisle na poškození svalu. Koncentrace IL 6 v plazmě je závislá na intenzitě fyzické zátěže, druhu cvičení i době jeho trvání [36, 38, 39].

Interleukin 8 (IL8) je chemotaktickou látkou pro neutrofilní granulocyty, významný pro imunitní systém. Je dáván do souvislosti s podporou angiogeneze ve svalu. Cvičení indikuje jeho zvýšení ve svalové tkáni při cvičení, ale nezvyšuje jeho hladinu v plazmě, IL 8 tedy hraje roli zejména v místní tkáni [38, 41].

Interleukin 15 (IL15) je exprimován kosterními svaly, modulován pomocí cvičení. Brání degradaci svalových proteinů, ale nezvyšuje jejich tvorbu. Některé studie uvádějí vliv na zvýšenou oxidaci mastných kyselin a redukci tukové tkáně a ovlivňování citlivosti tkáně na inzulín [38, 41].

3.1.4 Irisin

Irisin je pravděpodobně opět tvořen svalovou tkání při pohybové aktivitě. Modeluje metabolismus ve svalové a tukové tkáni. Jeho účinek spočívá v přeměně bílé tukové tkáně na hnědou. Vede ke zvýšení energetického výdeje v tukové tkáni. Kromě svalu je exprimován také v mozku, kde potencuje neurogenezi. Ve svalové tkáni podporuje oxidační metabolismus, zvyšuje bazální energetický výdej. Jsou vedeny diskuze o účincích a podmínkách vzniku irisinu v organismu, mnozí autoři udávají nutnost dalšího zkoumání [37, 38, 39, 41].

3.1.5 Brain – derived neurotrophic factor (BDNF)

BDNF je významně exprimován v mozku (70 – 80% cirkulujícího BDNF) a částečně i svalovou tkání. V mozku má vliv na vývoj, růst, přežití neuronů, ovlivňuje paměť a učení a v neposlední řadě se jeví jako jeden z klíčových faktorů udržování energetické homeostázy. Jeho snížené hladiny byly sledovány u pacientů s Alzheimerovou chorobou, ale také u obézních jedinců a pacientů s diabetem mellitem 2. typu. Cvičení jeho cirkulující hladinu zvyšuje. BDNF exprimovaný ve svalové tkáni však není nijak významně uvolňován do oběhu a tak jeho účinek je spíše autokrinní nebo parakrinní. Působí pozitivně na zvýšení oxidace tuků, myogenezi a regeneraci kosterního svalu [37, 38].

3.1.6 Ciliary neurotrophic factor (CNTF)

CNTF působí obdobně jako BDNF na vývoj, růst a přežití neuronů, překvapivě však je jeho vliv i v oblasti regulace osteoblastů. Nedávno byl CNTF identifikován jako faktor související se sníženou tvorbou kostní hmoty u neaktivních jedinců.

3.1.7 Vascular endothelial growth factor (VEGF)

Spojitost s vaskulárními endoteliálními buňkami, angiogenezí a VEGF je obecně známá. Ukazuje se, že VEGF však působí jako silný angiogenní růstový faktor ve většině tkání, včetně kosterního svalu. Sval při svojí pohybové aktivitě ve zvýšené míře vylučuje tento myokin, potencuje tvorbu cév pro zajištění lepšího přísunu kyslíku a živin pro pracující sval [38].

3.1.8 Fibroblast growth factor 21 (FGF 21)

FGF 21 je převážně exprimován játry, ale také tukovou tkání, pankreasem a kosterními svaly. Játra vylučují FGF 21 v reakci na restrikcii příjmu živin, hnědou tukovou tkání je vylučován na základě noradrenergní stimulace. Má přímý pozitivní účinek na utilizaci glukózy ve svaly. Ovlivňuje glukózovou a lipidovou homeostázu nejenom v kosterním svaly, ale i v játrech. Působí při přeměně bílé tukové tkáně na hnědou. Ukazuje se, že dochází k vzájemné komunikaci a reakci mezi FGF 21 a adiponektinem exprimovaným tukovou tkání. Nedávné studie prokazují, že produkce tohoto myokinu je ovlivňována hormonem inzulinem. Také se jeví, že spíše než pohybovou aktivitou je exprimace tohoto myokinu vyvolaná stresem a chladem a souvisí se schopností ovlivnit termogenezi [37, 38, 41].

3.1.9 β -aminoisobutyric acid (BAIBA)

BAIBA je atypický myokin, neřadí se k cytokinům ani proteinům. Je vylučován myocity a působí na termogenezi a zbarvení bílé tukové tkáně na hnědou, s následkem zvýšení energetického výdeje. Účinkuje také v hepatocytech, kde potencuje β oxidaci mastných kyselin. S pohybovou aktivitou se hladina BAIBA zvyšuje a je dávana do souvislosti s kardiovaskulárními rizikovými faktory. Hladina BAIBA indukována cvičením byla navržena jako protektivní faktor metabolických onemocnění [36, 39].

3.1.10 Meteorin-like (Metrnl)

Tento hormon identifikovaný jako myokin je exprimován svaelem po cvičení a tukovou tkání při expozici chladem. Jeho tvorba je vyvolaná rezistentním cvičením a způsobuje zvýšení svalové hypertrofie a síly [39].

3.1.11 Myonectin

Nedávno identifikovaný myokin je produkován ve svalech v závislosti na pohybové aktivitě svalu a hladině glukózy a mastných kyselin, podporuje utilizaci mastných kyselin v adipocytech a hepatocytech. Exprese myonectinu je zřejmě rozdílná, závislá na různých druzích svalových vláken, více podmiňují sekreci pomalá – oxidativní vlákna než rychlá – glykolytická [37, 41].

3.2 Funkce myokinů v organismu

Svalová tkáň vylučuje řadu látek - myokinů, které mají autokrinní, parakrinní a endokrinní účinky. Některé z myokinů jsou pleiotropní, jiné úzce specifické. Z nejčastěji uváděných cílových orgánů je, mimo samotné svaly, dále mozek, tuková tkáň, kosti, játra, kardiovaskulární systém, pankreas, kůže. Zmiňován je také vliv na onemocnění onkologická a metabolická.

Často zmiňovaným v souvislosti s myokiny je peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α (PGC1 α). Tento transkripční koordinátor má vliv na mitochondriální biogenezi a funkce v kosterním svalu – ovlivňuje metabolismus cukrů a tuků, změnu typu svalového vlákna. Je dáván do souvislosti s reakcí organismu na chlad. [38, 43].

3.2.1 Myokiny a jednotlivé orgány

Autorinní funkce myokinů ovlivňuje svalovou homeostázu, růst svalů, metabolismus glukózy, oxidaci mastných kyselin, inzulínovou rezistenci, buněčnou diferenciaci a v neposlední řadě také mitochondriální biogenezi [38, 42].

Jako parakrinní funkce jsou udávány účinky na glukózový metabolismus, oxidaci mastných kyselin, buněčnou diferenciaci, inzulínovou rezistenci, vaskularizaci, růst svalů, svalovou homeostázu a inervaci [38, 42].

Vliv myokinů na mozek se děje prostřednictvím BDNF (pravděpodobně zprostředkovatel účinků), irisinu, cysteine protease cathepsin B (CTSB), CNTF, VEGF, kynureninu, ale i mnoha dalších látek. Prokázán je vliv na zlepšení kognitivních funkcí, pozitivní vliv na neurogenezi, zpomalení neurodegenerace, snížení výskytu deprese, zlepšení spánku.

Tuková tkáň, adipocyty, jak bylo uvedeno dříve, produkuje adipocytokiny. Některé tyto cytokiny jsou exprimovány i svalovou tkání a mohou být nazývány jako adipo – myokiny. Nejznámější zástupce je IL 6. Je zřejmé, že dochází k určité komunikaci a vzájemnému ovlivňování těchto cytokinů. Zprostředkovatelé účinků v tukové tkáni jsou např. IL 6, FGF 21, irisin, BAIBA, Metrnl a jejich vliv se projevuje zvýšením lipolýzy, utilizací glukózy, termogenezí – změnou bílé na hnědou tukovou tkáň [38, 40, 41, 43].

Kosti pozitivně ovlivňuje nejenom samotná mechanická činnost svalů, ale jsou modulovány i na úrovni látkové. Podle současných studií ovlivňují myokiny jako jsou myostatin, irisin, CNTF, IL 15 a další, kostní tkáň. Působí na obnovu, udržování a kvalitu kostní tkáně [38, 40, 43].

Játra, hepatocyty a jejich metabolismus, jsou ovlivňovány např. IL6, myonectinem, IL10 a reagují změnami v utilizaci glukózy a mastných kyselin.

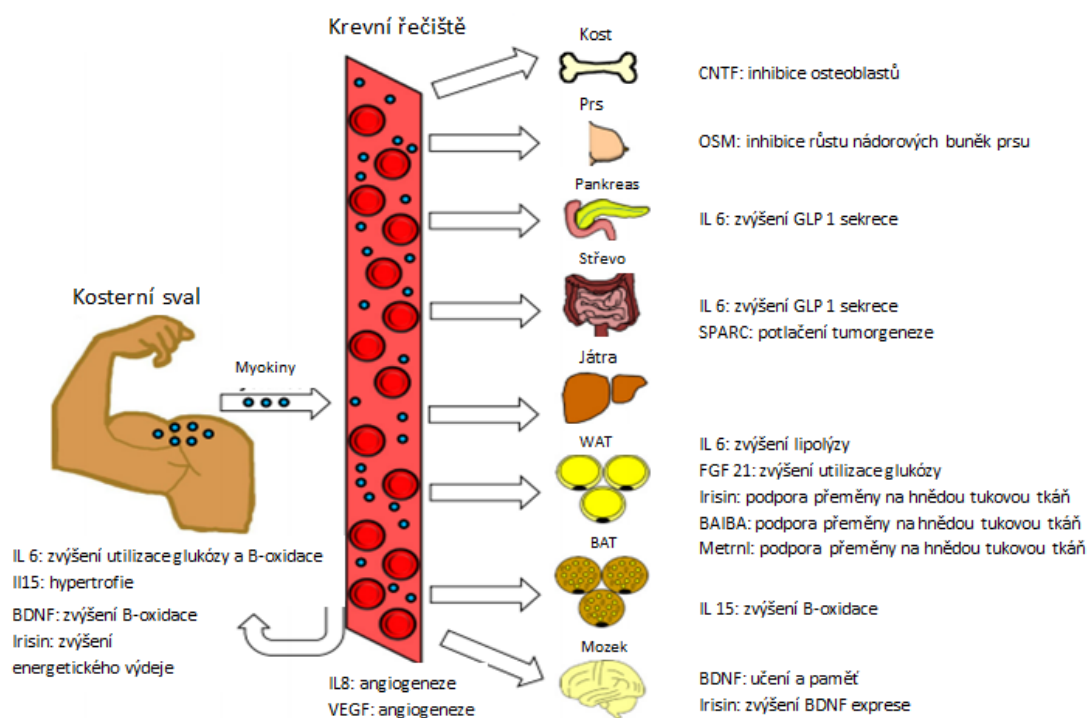
Kardiovaskulární systém je ovlivňován myokiny follistatin like 1 (FSTL-1) a FGF 21 a opět mnoha dalšími. Jejich působení se projevuje v oblasti pozitivního vlivu na krevní tlak, kardioprotektivních faktorů, atherogeneze [40, 42].

Pankreas je dáván nejčastěji do souvislosti s IL 6 a jeho vlivem na β buňky s následným efektem zvýšení sekrece inzulinu cestou glucagon-like peptide 1 (GLP 1) [38, 40, 42].

Kůže je ovlivňována IL 15, který má protektivní vliv na změny spojené se stárnutím kůže [42].

Na střevo působí IL 6 a SPARC. IL 6 cestou působení zvýšením sekrece GLP 1 a SPARC jako inhibitor proliferace a induktor apoptózy nádorových buněk. Stejně tak působí myokin OSM v tkáni prsu [38].

Obrázek 1 Vliv myokinů na jednotlivé orgány [38]



3.2.2 Myokiny a onkologická onemocnění

Ukazuje se, že pohybová aktivita má vliv nejenom na snížení recidivy onkologického onemocnění, ale také i na inhibici růstu nádoru. Myokiny mohou mít přímé antiproliferativní účinky, OSM na hormonálně senzitivní buňky rakoviny prsu a SPARC na nádorové buňky v tlustém střevě. Bylo prokázáno, že u myši během cvičení dochází

k mobilizaci buněk imunitního systému, které mají vliv na inhibici růstu nádorových buněk. Toto se děje cestou, při cvičení uvolňovaném, adrenalinu (epinefrinu) a IL 6, které mají účinek na mobilizaci NK buněk a zvýšenou infiltraci nádorové tkáně NK buňkami [38, 44].

Dalšími myokiny zmiňovanými v souvislosti s pohybovou aktivitou a nádorovými onemocněními jsou IL 15 a irisin. Jejich vliv na přeměnu bílé tukové tkáně na hnědou a zvýšení citlivosti buněk na inzulín - snížení hyperinzulinémie, může mít dopad na incidenci a mortalitu nádorového onemocnění, stejně jako protizánětlivý účinek některých myokinů [45].

4 Výživa v onkologii

Výživa má v souvislosti s onkologickým onemocněním svoji úlohu na všech úrovních prevence i léčby.

4.1 Vliv výživy na onkologické onemocnění

Určení konkrétní složky výživy, která má vliv na promoci onkologického onemocnění, konkrétně na diagnózu karcinomu prsu, je obtížné. Mezi nejčastěji diskutované látky patří tuky (mastné kyseliny), cukry (monosacharidy, disacharidy), vitamíny B a D, fytoestrogeny a vláknina. Jejich působení se projevuje v experimentálních pokusech na zvířatech a populačních studiích, ale v epidemiologických studiích výsledky nejsou potvrzeny. Uvažuje se o mnoha faktorech, které mohou výsledky zkreslovat.

V rámci prevence onemocnění se diskutuje často vliv některých složek výživy v souvislosti s epigenetikou, nutrigenomikou, zánětem, stimulací růstových faktorů a podporou zvýšení hladiny hormonů. Obecně pak příjem energie, pohybová aktivita resp. inaktivita, body mass index (BMI) a nadváha mají svůj podstatný vliv na vznik a podporu nebo prognózu onkologického onemocnění. Opět, nadváha nebo obezita s inzulínovou rezistencí jsou důrazně zmiňovanými faktory [46, 47, 48].

4.1.1 Jednotlivé složky výživy v souvislosti s karcinomem prsu

Alkohol je jednou z látek, jejíž negativní vliv na zdraví je prokázán výsledky mnoha studií. World cancer research fund (WCRF) identifikoval příjem alkoholu jako prokazatelný rizikový faktor vzniku nádoru prsu. Dávka 10 mg ethanolu zvyšuje riziko tohoto onemocnění u všech typů, vyjma estrogen a progesteron negativního typu (ER-/PR-) [46, 48].

Tuky, konkrétně mastné kyseliny, jsou důležitou součástí výživy a jejich vliv na onemocnění je neustále předmětem zkoumání. Je zřejmé, že je nutné rozlišovat způsob působení různých druhů mastných kyselin. Omezení satureovaných mastných kyselin je

doporučováno v souladu s výsledky mnoha studií. A v souvislosti s metabolismem tuků, se konverze mononenasycených mastných kyselin na nasycené, enzymem stearoyl co-A desaturázou 1 (SCD 1), jeví jako důležitý činitel. SCD 1 je citlivá na příjem stravy, změnu stravovacích zvyklostí a nové strategie prevence by mohly být zaměřeny na funkci tohoto enzymu [46, 48, 49, 50, 51].

Nenasycené mastné kyseliny, přesněji n-3 polynenasycené mastné kyseliny, vykazují potenciál protizánětlivého působení a jsou spojovány s nižším výskytem nádorů. Jejich exogenní příjem je tedy v rámci prevence onemocnění doporučován [46, 50, 51].

Na základě studií jako je Women's Healthy Eating and Living (WHEL) a The Women's Intervention Nutrition Study (WINS) má spíše než celkové omezení tuků, které bylo shodné u obou designů studií, vliv redukce tělesné hmotnosti resp. snížení množství tělesného tuku [47, 50, 51].

Ze skupiny sacharidů je zřejmě rizikový exogenní nadměrný příjem rafinovaných cukrů, disacharidů. Nejenom samotné sacharidy jsou dávány do souvislosti s nádorovými onemocněními, ale konkrétně jsou sledovány hodnoty glykemického indexu a glykemické nálože. Glykemický index vyjadřuje velikost glykemické dopovědi po požití určité potraviny. Glykemická nálož ukazuje na množství zkonsumované potraviny a také ovlivnění množství vyplaveného inzulínu v reakci na vzestup glykémie. Oba dva parametry tedy hodnotí určitou míru vzrůstu sekrece inzulínu, zvýšení inzulinémie, což představuje zvýšení rizika ER - a ER-/PR- karcinomu prsu [46, 51].

Kyselina listová, ve stravě obsažená formou folátů, je důležitá pro syntézu purinů (thyminu) a tím syntézu DNA, spolu s vitamínem B₁₂ je nutná pro regeneraci aminokyseliny metioninu z homocysteinu, což má vliv na metylaci DNA. V důsledku se může jednat o epigenetický potenciál této složky stravy. Nicméně WCRF dospěla k závěru, že prozatímni epidemiologická data týkající se problematiky folátů v konsekvenci s karcinomem prsu jsou nedostatečná k vytvoření platného závěru [46, 51].

Vitamín D důležitý v organismu pro udržování kalciofosfátové homeostázy, imunitní systém (podporující přirozenou imunitu, tlumící adaptivní imunitu), má potenciál potlačit zánět v organismu (snížením tvorby prostaglandinů a prozánětlivých cytokinů). V nádorových buňkách má antimitotický efekt cestou potlačení proliferace a současně podpoře diferenciaci buněk, s dopadem na inhibici invazi tumoru, potlačení angiogeneze.

Souvislost hladiny vitamínu D a karcinomu prsu ale není zcela jasná. Přesvědčivé jsou studie prokazující vliv nízké hladiny 25-hydroxyvitamínu na vyšší riziko vzniku onemocnění. Z některých studií vyplývá vyšší riziko onemocnění při zvýšeném příjmu vitamínu D [46, 47, 51].

Ze skupiny fytoestrogenů se ukazují izoflavony jako účinné směrem k potlačení vzniku karcinomu prsu. Izoflavony mají větší afinitu k estrogenovým receptorům β , které participují spíše na inhibici proliferace a indukci apoptóze buněk. Ukazuje se, že příjem izoflavonů v dětském věku může mít pozitivní vliv na snížení rizika onemocnění karcinomem prsu, protože přispívá k diferenciaci tkáně a ke snížení množství tkáně potencionálně maligní. Další způsob protinádorového působení je zřejmě pomocí snížení peroxidace lipidů a oxidační poškození DNA. Uvažuje se také o účinku pomocí kompetitivní inhibice, díky jejich estrogeneru podobnému složení. Více autorů však uvádí, že studie byly prováděny převážně v rámci asijské populace a chybí data pro evropskou populaci [46, 51, 52].

Vliv příjmu vlákniny na vznik karcinomu prsu nebyl podle závěru WCRF dostatečně prokázán. Bylo provedeno mnoho studií i systematických review a metaanalýz s různými závěry. Metaanalýza deseti prospektivních kohortových studií, která zahrnovala přes 700 tisíc účastníků, prokázala inverzní vztah mezi příjmem vlákniny a karcinomem prsu. Z výsledků některých studií vyplývá rozdílný vliv podle druhu potravin obsahující vlákninu, je rozlišováno mezi příjmem zeleniny, ovoce, celozrnných obilovin. Další zkoumání této problematiky je však nutné [46, 53].

4.1.2 Doporučené složení výživy v prevenci a v remisi

Doporučení pro složení výživy jedinců v rámci prevence a remise je možné sestavovat shodně pro obě skupiny populace. Interakce mezi stravovacími zvyklostmi, potravinami, jednotlivými živinami a vznikem nádorů není jednoduchá pro dlouhou latentní dobu a složitou patogenezi onemocnění. V roce 2007 vytvořili WCRF/AICR doporučení na základě systematického přezkoumání dostupných dat. Doporučení je rozdělení na jednotlivé kategorie a dále pak konkrétní doporučení (tabulka 5).

Tabulka 5 Doporučení pro prevenci vzniku nádorových onemocnění WCRF/AICR

Kategorie	Doporučení
„body fatness“	Být tak štíhlý, jak lze v rámci normálních hodnot
Fyzická aktivita	Být fyzicky aktivní jako normální součást běžného života
Jídlo a pití, které podporuje hubnutí	Omezovat příjem jídla a pití s vysokou energetickou densitou
Rostlinná strava	Jíst převážně potraviny rostlinného původu
Živočišná strava	Omezovat příjem červeného masa a průmyslově zpracovaného masa
Alkoholické nápoje	Omezovat příjem alkoholických nápojů
Konzervace, zpracování, příprava	Omezovat používání soli, vyvarovat se plesnivým obilovinám a luštěninám
Doplňky stravy	Potřebu mikroživin pokrývat příjmem z běžné stravy
Kojení	Podporovat matky v kojení dětí
„cancer survivors“	Sledovat doporučení pro prevenci

Ukazuje se, že výše uvedená doporučení jsou nadále potvrzována dalšími analýzami a je možné je využívat pro tvorbu doporučení stravování pacientům v remisi nebo obecně pro prevenci onkologických onemocnění v populaci [54, 55].

Výživová doporučení jsou často spojována nejenom s jejich dopadem na složení těla, ale i v souvislosti s nutností vykonávat pohybovou aktivitu. Očekávaným výsledkem souhry účinků, na úrovni metabolismu a buněčné funkce, všech jednotlivých složek doporučení je snížení rizika vzniku nebo relapsu nádorového onemocnění (tabulka 6).

Tabulka 6 Potencionální dopad výživy, fyzické aktivity na stoupající riziko onkologického onemocnění [60].

Expozice	Systémový vliv	Buněčná funkce	Charakteristika
Větší množství tuku v těle	Hyperinzulinémie	mTOR/PI3K/AKT, MAPK	Redukce apoptózy, zvýšení proliferace, nestabilita genomu
	Zvýšení estradiolu	MAPK/ERK/PI3K	Zvýšení proliferace v ER+ tkáni, nestabilita genomu
	Zánět	STAT3/NF-κB	Redukce apoptózy; zvýšené dělení buněk; změna funkce makrofágů; nestabilita genomu
		WNT, P53	Buněčný cyklus
Větší fyzická aktivita	Redukce inzulínu	mTOR/PI3K/AKT, MAPK	Zvýšení apoptózy, redukce proliferace, menší nestabilita genomu
	Redukce estradiolu a testosteronu	MAPK/ERK/PI3K	Redukce proliferace v ER+ tkáni, menší nestabilita genomu
	Redukce zánětu, zlepšení funkce imunity	STAT3/NF-κB	Zvýšení apoptózy; redukce dělení buněk; změna funkce makrofágů; menší nestabilita genomu
		WNT, P53	Buněčný cyklus
Větší příjem červeného nebo průmyslově zpracovaného masa	Zvýšení expozice dusitanů	Mutace v p53 a KRAS	Redukce apoptózy, zvýšení proliferace, nestabilita genomu
		Oxidační stres, zánět	Zvýšení zánětu, nestabilita genomu
Větší příjem mléčných výrobků	Zvýšení IGF 1	mTOR/PI3K/AKT, MAPK	Redukce apoptózy, zvýšení proliferace
Nižší příjem zeleniny a ovoce	Deficit folátů	Poškození syntézy DNA	Nestabilita genomu
	Redukce příjmu vlákniny	Redukce butyrátu	Redukce apoptózy, zvýšení proliferace
	Redukce příjmu karotenoidů, vitamínu A, C, D	Oxidační stres, zánět	Zvýšení zánětu, nestabilita genomu, redukce apoptózy, zvýšení proliferace
Větší příjem alkoholu	Elevace acetaldehydu	Oxidační stres, peroxidace lipidů	Zvýšení zánětu, nestabilita genomu
	Zvýšení estradiolu	MAPK/ERK/PI3K	Zvýšení proliferace v ER+ tkáni, nestabilita genomu
	Zánět	STAT3/NF-κB	Redukce apoptózy; zvýšené dělení buněk; změna funkce makrofágů; nestabilita genomu
	Deficit folátů	Poškození syntézy DNA	Nestabilita genomu

Použité zkratky: mTOR, mechanistic/mammalian target of rapamycin (proteinkináza); PI3K, fosfatidylinositol-3-kináza; AKT, proteinkináza B; MAPK, mitogen-activated protein kinase (mitogenem aktivované proteinkinázy); ERK, extracellular signal-regulated kinases (kináza regulovaná extracelulárním signálem); STAT3, signal transducer and activator of transcription 3 (přenašeč signálů a transkripčních faktorů); WNT, wntless-related integration site (signální glykoprotein); P53, tumour protein p53; KRAS, Kirsten rat sarcoma viral oncogene homologue; IGF-I, insulin-like growth factor 1; ER, estrogen receptor.

Výše uvedená doporučení jsou zpracována různými institucemi do podoby edukačních materiálů vhodných pro běžnou populaci. Na webových stránkách WCRF/AICR je možné dohledat přehledné schéma konkrétních doporučení. Stejně tak lze však využít i v rámci České republiky Výživová doporučení pro obyvatelstvo Společnosti pro výživu, splňující také výše uvedené parametry.

Celkový příjem energie by měl pokrývat energetickou potřebu organismu. Stanovení potřeby resp. výdeje energie je možné více způsoby. Nabízí se využití měření nepřímé a přímé kalorimetrie, výpočet pomocí prediktivních rovnic nebo stanovení potřeby energie na kilogram hmotnosti [48, 56].

Základní rozložení živin, pokrývající energetické nároky organismu, je doporučováno 10 – 35% proteinů (0,8g/kg), 20 - 35% tuků a 45 – 65% sacharidů. Tyto hodnoty se liší podle autorů, uvedené hodnoty tvoří nejčastěji udávané rozmezí. Často je také uváděna hodnota živiny v gramech na kilogram tělesné hmotnosti [48, 50, 56].

Pokrytí potřeby všech mikronutrientů - vitamínů, minerálních látek a stopových prvků by mělo být zajištěno příjmem pestré stravy. V souvislosti s karcinomem prsu je zvýšená pozornost zaměřena na příjem vitamínu D a B (zejména folátů) [46, 47, 51].

Další ze sledovaných složek výživy, i v souvislosti s karcinomem prsu, je vláknina. Její příjem je doporučován na 30g za den [57,58].

Podle doporučení WCRF/AICR pro pacienty je důležité: udržovat zdravou váhu, být fyzicky aktivním, jíst celozrnné obiloviny, zeleninu, ovoce a luštěniny, omezovat příjem průmyslově zpracovaných potravin s vysokým obsahem tuku a cukru, omezovat průmyslově zpracované maso a uzeniny, omezovat příjem slazených nápojů, omezovat příjem alkoholu a nebýt závislý na konzumaci doplňků stravy [59, 60].

4.1.3 Doporučené složení výživy v průběhu léčby

Doporučení složení výživy v průběhu léčby je rozdílné oproti doporučením v rámci prevence a je zde zmiňováno pouze okrajově, protože není nosným tématem práce. Pro úplnost tématu výživy u onkologického pacienta však nelze tuto část zcela pominout.

Specifika výživy v průběhu onkologické léčby vznikají na podkladě změny metabolismu živin vlivem onemocnění. Dále je výživa ovlivněna samotnou léčbou a jejími nežádoucími účinky.

Oproti doporučení stravy preventivní (a v remisi), je doporučení při nádorové léčbě spíše směřováno na zamezení vzniku malnutrice, podvýživy. Malnutrici je možné rozdělit na primární a sekundární. Primární malnutrice je dána metabolickými změnami. Sekundární malnutrice je charakterizována nedostatečným příjmem živin. Další časté dělení se uvádí jako proteinový nebo stresový typ (odpovídá primární malnutrici) a energetický typ nebo marasmus (odpovídá sekundární malnutrici). V praxi je možné se u onkologických pacientů setkat s kombinací obou typů a to proteino - energetickou malnutricí. Onkologičtí pacienti mají změněný metabolismus a často trpí následky nežádoucích účinků léčby jako je předčasná sytost, anorexie, nauzea, vomitus, ageuzie, dysgeuzie a další.

Celkové množství energie oproti zdravé populaci je možné navýšit o 200 – 300 kcal /kg hmotnosti nádoru za 24 hodin, u metastazujících nádorů až na 800 kcal. Oproti tomu však má část onkologických pacientů metabolismus adaptovaný na snížený příjem živin. Predikovat tedy hodnotu klidového metabolismu na základě výpočtu je velmi obtížné. Je možné využít nepřímou kalorimetrii. V praxi, pro obtížnou dostupnost nepřímé kalorimetrie, se využívají prediktivní rovnice nebo hodnoty energie na kilogram tělesné hmotnosti. Doporučení ESPEN je dáno 25 – 30 kcal/kg tělesné hmotnosti a den. [50, 51, 61].

Potřeba bílkovin je u onkologického pacienta vyšší než u zdravé populace a to více než 1g/kg za 24 hod. a pokud je to možné tak 1,5g bílkoviny/kg za 24 hod. Z hlediska aminokyselin pak mají svůj významný, proteosyntézu podporující, účinek tři esenciální aminokyseliny (valin, leucin, izoleucin) a arginin, který je při nádorovém onemocnění často insuficientní s následkem snížené celulární imunity [51, 61].

Tuky, mající vysokou energetickou densitu, podle recentních doporučení mohou v rámci výživy onkologického pacienta v léčbě (zejména při inzulinové rezistenci) zastupovat až 40% pokrytí nutriční potřeby. Obzvláště jsou výhodné u pacientů se ztrátou hmotnosti, nižším příjmu stravy. Velmi silný konsenzus je také pro příjem n-3 nenasycených mastných kyselin, jejichž účinky jsou zmiňovány již v souvislosti s preventivní stravou.

Při doporučovaném zvýšení příjmu bílkovin a tuků jsou sacharidy složkou výživy, kterou je možné snížit a to na 40% z celkového příjmu energie, s výhodou opět při inzulinorezistenci [51, 61].

4.2 Fyzikální vyšetření stavu výživy při nadváze a obezitě

Mezi základní fyzikální vyšetření stavu výživy patří antropometrické metody a metody měření složení těla. Vzhledem k vlivu obezity na vznik různých metabolických onemocnění, jsou vhodná i některá laboratorní vyšetření.

Bazální antropometrické vyšetření je změření výšky a váhy. Na základně těchto údajů je možné vypočítat hodnotu body mass indexu (BMI) podle vzorce kg/výška v m^2 . Hodnoty BMI posuzujeme podle daných hodnot uvedených v tabulce 7.

Tabulka 7 Přehled hodnot body mass index

Podvýživa	Norma	Nadváha	Obezita 1. stupně	Obezita 2. stupně	Obezita 3. stupně
< 18,5	18,5 – 24,9	25 – 29,9	30 – 34,9	35 – 39,9	> 40

Samotná hodnota BMI může být zavádějící, protože nezohledňuje poměr a množství tukové a svalové tkáně. Proto je vhodné použít další antropometrické vyšetření pro hodnocení výživového stavu jedince. Tímto může být sledování hodnoty obvodu pasu. Hodnota obvodu pasu nejlépe koreluje s přesným měřením metabolicky rizikového intraabdominálního tuku (tabulka 8).

Tabulka 8 Metabolické riziko podle obvodu pasu

	Mírné	Výrazné
Ženy	> 82 cm	> 88 cm
Muži	> 94 cm	> 102 cm

V posledních letech je stále rozšířenější metodou vyšetření skladby těla bioelektrická impedanční analýza (BIA). Stanovení množství tuku je měřeno za využití frekvence střídavého proudu (nejméně přesné) nebo více frekvencí (tzv. multifrekvenční), které jsou více přesné. Hodnocena je impedance (odpor), kterou tělo vytváří na základě obsahu tělesného tuku. Normální hodnoty tělesného tuku jsou u zdravých mužů 15 – 20% celkové tělesné hmotnosti a u žen 20 – 25 %. Za hranici obezity se považuje hodnota nad 30% u mužů a nad 35% u žen [48, 62, 63].

4.3 Hodnocení příjmu stravy a stravovacích zvyklostí

K hodnocení příjmu stravy a stravovacích zvyklostí je potřeba získat přehled veškerých potravin (a tekutin), které jedinec konzumuje, kvantifikovat množství a měřit frekvenci příjmu potravin (tekutiny). Pro individuální hodnocení příjmu stravy je možné využívat různé metody, zpravidla se jedná o dva typy a to záznamové (type record) a anamnestické (type recall).

Z nejčastěji realizovaných metod v přirozeně sociálním prostředí jsou záznamové metody pomocí vážení nebo odhadu. Jedinec zaznamenává příjem stravy a tekutin v průběhu dne, v určené dny i kontinuálně za sebou. Pro částečnou kvantifikaci hodnocení příjmu energie a živin je potřeba znát obvykle dávky nebo poučit jedince o způsobu odhadu porcí. Velikost porcí se pak udává v běžných mírách pro domácnost, jako jsou naběračky, hrnky, lžice apod. Pro přesnější hodnocení příjmu stravy jedinec dávky stravy váží. Zjištěné množství stravy zapisuje. Vhodné je vytvoření formuláře pro záznam stravy, který je předán jedinci spolu s instrukcemi o způsobu záznamu stravy.

Formulář může mít tištěnou podobu, ale v současné době je často využívána elektronická forma. Součástí těchto elektronických aplikací je obvykle přímý nutriční propočet zapsaných potravin.

Dalším typem záznamové metody jsou metody anamnestické, 24 hodinový záznam (recoll), frekvenční nutriční anamnéza a výživová anamnéza (interview).

Při provádění 24 hodinového záznamu jedinec vyplní do dotazníku všechny potraviny (a tekutiny), které zkonsumoval za posledních 24 hodin. Je možné využít i záznam za poslední 3 dny, často jsou ale méně přesné. Ze studií spolehlivosti jednodenní anamnézy vyplynulo, že tato metoda není zcela přesná. Děti a starší lidé často zapomenou některé jídlo uvést. Jedinci s objektivně vyšším příjmem stravy podhodnocují svou spotřebu a naopak jedinci s nižším příjmem stravy nadhodnocují. 24hodinový recall není možné použít k hodnocení stravovacích zvyklostí jedince, protože jeho rozsah je nedostatečný.

Pro provedení frekvenční nutriční anamnézy můžeme využít připraveného frekvenčního nutričního dotazníku (FFQ), ve kterém jsou uvedeny všechny sledované potraviny nebo jídla. Jedinec zaznamenává častost konzumace dané potraviny nebo jídla. Výsledky zpracování dat pak vyjadřují dlouhodobý charakter stravy, stravovací návyky, preference jedince a frekvenci jednotlivých jídel.

Pohovorem s jedincem můžeme získat výživovou anamnézu za delší časové období, za posledních 6 měsíců až jeden rok. Tato metoda je více abstraktní, není vhodná pro mladší děti a osoby nad 80 let. Získané údaje by měly obsahovat informace o charakteru stravování a frekvenci příjmu určitých potravin. Získané informace zahrnují běžné stravovací zvyklosti, odchylky od normy často opomíjí. Tuto metodu je možné kombinovat s 24hodinovým recellem nebo FFQ.

K vyhodnocení příjmu stravy a jeho převedení na nutriční hodnoty jsou využívány různé nutriční softwary. Možné je hodnocení celkového množství energie, bílkovin, sacharidů, tuků, vlákniny a dále pak jednotlivých mikroživin – minerálních látek, vitamínů, stopových prvků a dalších, podle zadaných požadavků a možností systému [63, 64].

4.4 Nutriční plán a edukace

Na základě diagnózy a nutričního vyšetření je stanoven plán a cíl nutriční terapie. Dietoterapie patří k elementární složce léčby obezity a nadváhy. Současně je vhodné ji doplnit, podle stavu pacienta, o další léčebné postupy jako je psychoterapie, fyzické aktivity, farmakoterapie a chirurgické léčba.

K cílům dietní léčby patří snížení hmotnosti, zlepšení metabolického stavu – prevence nebo zlepšení kompenzace diabetu, zabránění rozvoje aterosklerózy, snížení hladiny kyseliny močové apod. a zlepšení symptomů, které mohou souviset s obezitou. Hlavním cílem není pouze snížit hmotnost, ale především zlepšit prognózu a kvalitu života.

Redukční dieta, která povede ke snížení hmotnosti, by měla být koncipována tak, aby ji pacient byl schopen dodržovat dlouhodobě. Základem je zhodnocení individuálního stravovacího režimu, včetně zhodnocení energetického příjmu, a následně omezení přijímané energie o 10 – 20 % v závislosti na zařazení fyzické aktivity.

K obecným zásadám redukčních diet patří omezení potravin s vysokou energetickou denzitou, omezování sacharidů a tuků ve stravě. Naopak je vhodné navýšení potravin méně energeticky hodnotných s obsahem vlákniny, jako zelenina a ovoce.

V rámci edukace pacientů je důležité naučit pacienta chápat principy dietních opatření tak, aby si byl schopen svůj jídelníček plánovat sám [65].

5 Pohybová aktivita

Pohybová aktivita je pohyb těla způsobený příčně pruhovanými svaly, který vyžaduje výdej energie. Světová zdravotnická organizace (WHO) uvádí, že až 60% celosvětové populace je v současné době nedostatečně aktivních. V České republice je nedostatečně pohybově aktivních, dle dat WHO, 29% populace [65].

5.1 Vliv pohybové aktivity na zdraví

Pohybová inaktivita je jedním z deseti hlavních rizikových faktorů mortality a je klíčovým faktorem rozvoje neinfekčních onemocnění jako je kardiovaskulární, nádorové a diabetes mellitus. Příčiny, které vedou k nedostatečné pohybové aktivitě, jsou komplexní. Často udáván je sedavý způsob života, nedostatek času věnovaný volnočasovým aktivitám i dostupnost „pasivních“ dopravních prostředků. WHO má za cíl celosvětově snížit pohybovou inaktivitu o 10% do roku 2025 [65, 66].

Dostatečné množství pohybové aktivity je definováno jako 150 minut pohybové aktivity týdně o střední intenzitě nebo 75 minut týdně pohybové aktivity o vysoké intenzitě nebo jejich kombinace. Dostatečné množství pohybové aktivity snižuje o 20 – 30 % riziko úmrtí ve srovnání s inaktivními jedinci [65].

Mezi obory medicíny, u kterých je prokázáný pozitivní efekt pohybové aktivity se řadí kardiologie, neurologie, psychiatrie, pneumologie, diabetologie, revmatologie, osteologie, obezitologie a onkologie. Kardiologičtí pacienti profitují z řízené pohybové aktivity, kterou nazýváme kardiovaskulární rehabilitace, dochází ke snížení mortality o 26% a riziko rehospitalizace o 18%. V oblasti neurologie je pozitivní efekt prokázán u pacientů po cévní mozkové příhodě (CMP), kdy zlepšuje tolerance zátěže, brání sarkopenii, zlepšuje kvalitu života a snižuje riziko další CMP. Dále pak dostupný přehled literatury potvrzuje, že i relativně malý objem pohybové aktivity je dostatečný pro zlepšení kognitivních funkcí a při větším objemu pohybové aktivity dochází ke zlepšení funkce i zvětšení velikosti různých oblastí mozku a nižšímu riziku Alzheimerovy demence a patologických symptomů. U psychiatrických symptomů jako je deprese a úzkost má pohybová aktivita pozitivní účinek, pravidelné cvičení je spojováno s nižší mírou deprese, úzkosti a neuroticismu. Své místo má i u pacientů, kteří podstupují odvykání kouření. V pneumologii je pohybová aktivita nezbytnou součástí léčby u pacientů s chronickou

obstrukční plicní nemocí. O pozitivním efektu pohybové aktivity v rámci léčby diabetu mellitu jsou velmi přesvědčivé důkazy podložené mnoha studiemi. Diskutuje se spíše optimální typ pohybové aktivity. U zánětlivých revmatologických onemocnění vede pohybová aktivita k mírnému snížení skóre onemocnění, k mírnému snížení zánětu a k příznivému ovlivnění symptomů. V oblasti osteologie je pohybová aktivita nezbytným předpokladem zdravé kosti, zvyšuje denzitu, objem a pevnost [65, 66].

V obezitologii je pohybová aktivita jednou ze základních metod léčby. Samotná pohybová aktivita však k redukci hmotnosti nepovede. Nutné je i zařazení mírné redukční diety. Pohybová aktivita vede k výrazným metabolickým změnám jako je zlepšení lipidového profilu, glykemického profilu, napomáhá kompenzaci krevního tlaku a zvyšuje fyzickou zdatnost. Pohybová aktivita je nezbytná pro dlouhodobý pokles hmotnosti resp. udržení snížené hmotnosti [67].

V onkologii existují silné důkazy, které podporují pozitivní účinek pohybové aktivity jako preventivního prostředku zejména u onemocnění tlustého střeva, prsu, dále pak ledvin, žlučníku, jícnu a žaludku. Střední úroveň důkazů pak existuje pro onemocnění plic a omezeně pro onemocnění hematologická, hlavy a krku, pankreasu, ovarií a prostaty. Pohybová aktivita u onkologických pacientů snižuje anxieta, depresivní symptomy, únavu, zlepšuje kvalitu života. Velmi pravděpodobně má také vliv na spánek a kvalitu kostí (prevence osteoporózy) [66, 68].

5.2 Pohybová aktivita v souvislosti s karcinomem prsu

V rámci studie Women's Health Initiative bylo 155 723 žen sledováno po určitou dobu (medián 7,3 let), u žen s vyšší mírou pohybové aktivity bylo zjištěno o 15% až 23% nižší riziko nádoru prsu.

Mnoho observačních, prospektivních kohortových studií spojuje pohybovou aktivitu před a po diagnostikování invazivního karcinomu prsu s lepšími výsledky. Recentní metaanalýzy ukazují, že vyšší míra pohybové aktivity oproti sedavému způsobu života u žen s karcinomem prsu před zjištěním diagnózy, predikuje o 16% až 27% zlepšení parametru specifického přežití a stejně tak vyšší míra pohybové aktivity po zjištění diagnózy predikuje o 28% až 41% zlepšení parametru specifického přežití.

Další metaanalýza zahrnující 123 574 přeživších žen s diagnózou karcinom prsu, které byly sledovány v průměru do 4,3 do 12,7 let, ukazuje, že vyšší míra pohybové aktivity před diagnostikováním nemoci je spojena s téměř 30% snížením nádorově specifické mortality. Podobný efekt na mortalitu má i vyšší pohybová aktivita zahájená po stanovení diagnózy [20].

5.3 Hodnocení pohybové aktivity

Pojem pohybová aktivita, definována v úvodu této kapitoly, je závislá na motivaci a houževnatosti pacienta.

Mezi nejjednodušší formy hodnocení pohybové aktivity patří dotazníky. Nejčastěji využívaný je Mezinárodní dotazník k pohybové aktivitě (International Physical Activity Questionnaire, IPAQ), který má krátkou a dlouhou verzi. Dotazníková šetření mají nevýhodu v jejich nepřesnosti, pacienti mohou množství pohybové aktivity nadhodnocovat.

Krokoměry a akcelerometry se řadí k objektivnějším metodám hodnocení pohybové aktivity. Krokoměry poskytují orientační údaje, variabilita v počtu kroků v závislosti na senzitivitě přístroje může dosahovat i více než 20%. Krokoměry nevypovídají také nic o intenzitě pohybu. Akcelerometry měří pohyb ve třech rozměrech, mohou ukázat rozložení pohybové aktivity v čase. [65, 67].

5.4 Doporučení a preskripce pohybové aktivity

O účinnosti pohybové aktivity rozhoduje frekvence, intenzita, doba trvání a druh pohybové aktivity. Doporučení pohybové aktivity je vždy závislé na aktuálním zdravotním stavu a je zcela individuální.

Minimální frekvence pohybové aktivity, která je obvykle doporučována, je 3-4x týdně. Optimální je denní pohybová aktivita. Frekvence pohybové aktivity má vliv na projev pozitivního účinku cvičení. Pozitivní účinek má většinou omezenou dobu trvání a je potřeba, aby mezi jednotlivými cvičeními nebyla dlouhá pauza.

Pro doporučení a měření intenzity cvičení je v praxi využíváno hodnocení podle Borgovy škály. Borgova škála má rozsah 6 – 20 a obsahuje slovní hodnocení subjektivně vnímaného úsilí při pohybové aktivitě (tabulka 9). Hodnota 11 – 14 odpovídá doporučené aerobní pohybové aktivitě.

Tabulka 9 Borgova škála

Číselná hodnota	Slovní hodnota
6	
7	Velmi velmi lehká
8	
9	Velmi lehká
10	
11	Lehká
12	
13	Poněkud namáhavá
14	
15	Namáhavá
16	
17	Velmi namáhavá
18	
19	Velmi velmi namáhavá
20	

Minimální doporučená celková doba trvání za týden je 150 minut pohybové aktivity střední intenzity. Nejčastěji doporučená doba je 40–50 min. (při frekvenci 3–4x týdně) nebo 30 min. denně.

Druh pohybové aktivity je volen podle zdravotního stavu pacienta, případně i jeho zvyklostí. Vhodné je vyšetření fyzioterapeutem nebo rehabilitačním lékařem pro zhodnocení stavu pohybového aparátu. V praxi je možné využít krokoměrů, fitness náramků, pro měření počtu kroků, nejčastěji hodnocených za den. U těchto přístrojů je často dostupná varianta využití jejich propojení s různými aplikacemi. V některých aplikacích je nabízeno sledování nejenom pohybové aktivity, ale umožnění záznamu jídelního lístku (www.casprozdravi.cz). Zaznamenané hodnoty pak může lékař nebo terapeut (nutriční terapeut, fyzioterapeut) hodnotit on-line [65, 67, 69].

6 Praktická část

6.1 Cíle práce

V praktické části práce se zabývám vlivem nutriční a pohybové intervence na vývoj hmotnosti a množství tukové a svalové tkáně patientek s nádory prsu. Hodnotím současně i efekt intervence na změnu jídelního lístku a množství pohybové aktivity.

Stanoveny byly tři výzkumné cíle.

1. Analyzovat vývoj hmotnosti u patientek před a po diagnóze nádoru prsu.
2. Nutriční intervence – 3 měsíční program pomocí osobních návštěv a on-line monitoringu stravování a pohybové aktivity, jehož cílem bude snížení tělesného tuku jako prevence recidivy.
3. Popsat stravování u patientek s nádory prsu po provedené intervenci s pomocí on-line monitoringu.

6.2 Hypotézy

Pro splnění cíle práce jsem si stanovila následující hypotézy.

- H1 Většina patientek s nadváhou, resp. obezitou spíše zvyšuje hmotnost i po dg nádor prsu
- H2 U patientek s nádory prsu jsou zásadní chyby ve stravování a nízké pohybové aktivitě
- H3 Intervence životního stylu povede ke snížení hmotnosti a navýšení pohybové aktivity

6.3 Úkoly

Pro dosažení stanovených cílů a posouzení platnosti hypotéz bylo nutné splnit následující úkoly:

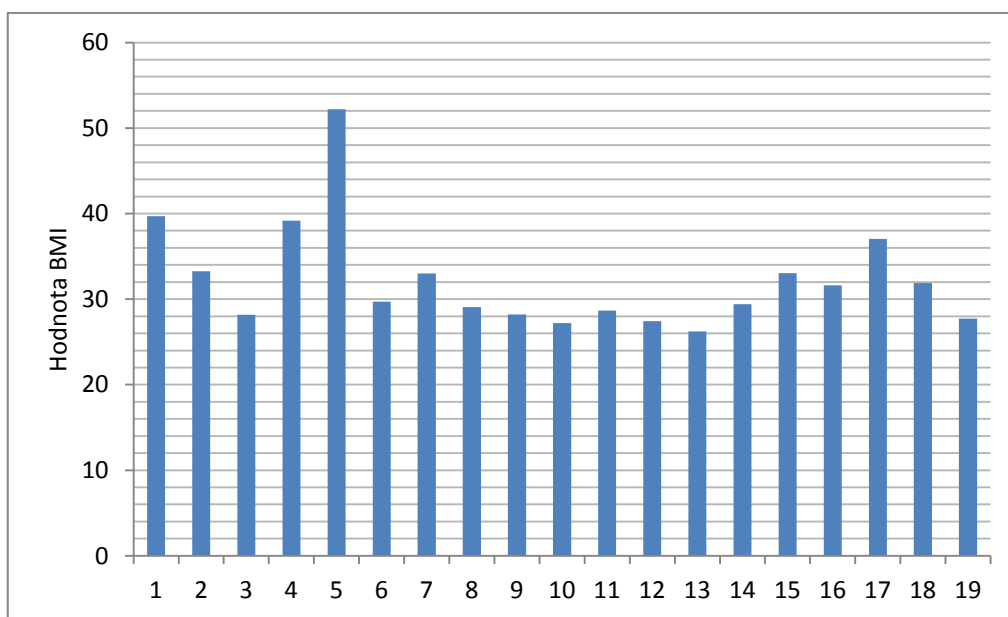
1. Sledování složení jídelního lístku při vstupu, v průběhu a po 3 měsících intervence. Hodnoceno bylo množství celkové energie, bílkovin, sacharidů, tuků a vlákniny.
2. Sledování pohybové aktivity při vstupu, v průběhu a po 3 měsících intervence. Hodnoceno bylo množství kroků pomocí přístroje (fitness náramek, aplikace v mobilním telefonu).
3. Provádění pravidelné intervence formou osobních návštěv nebo pomocí aplikace on-line.
4. Pravidelné měření tělesné hmotnosti a analýza složení těla pomocí bioimpedance.
5. Zhodnocení grafu vývoje hmotnosti pacientek.

6.4 Metodika

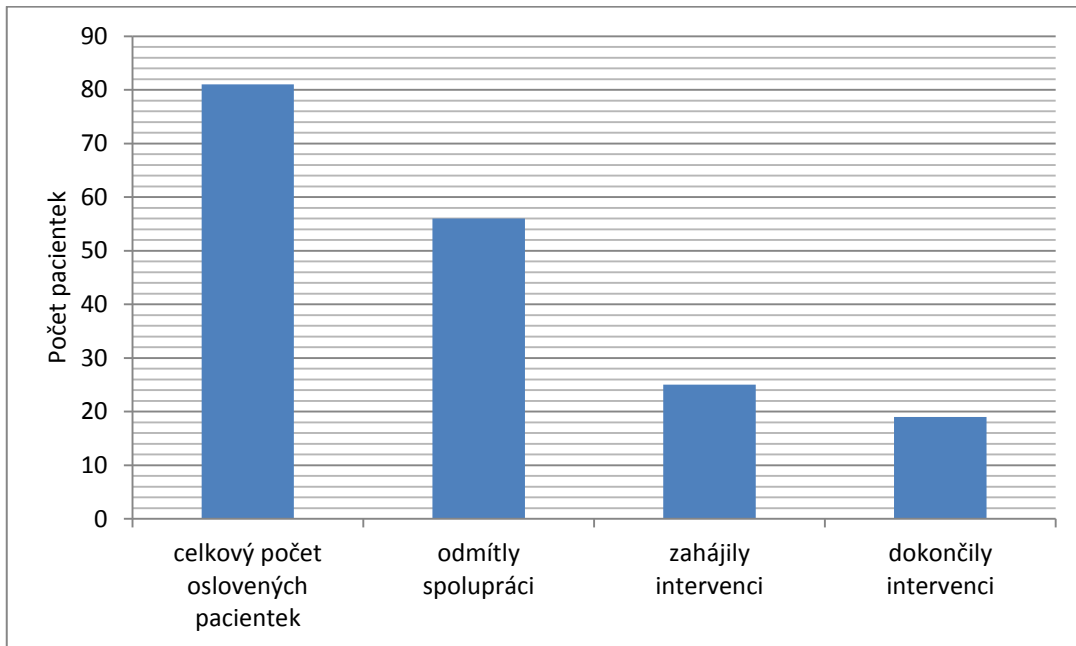
6.4.1 Sledovaná skupina pacientů

Sledována byla skupina pacientek s nádorem prsu léčených nebo dispenzarizovaných v Masarykově onkologickém ústavu, s BMI nad 25, aritmetický průměr 33 ± 6 (graf 1). Počet pacientek, které podstoupily nutriční a pohybovou intervenci, byl 19. Počet všech oslovených pacientek byl 81. Spolupráci zahájilo 25 pacientek, z toho 6 předčasně ukončilo spolupráci. Nejčastějším důvodem odmítnutí vstupu do projektu byla neochota pacientek dojíždět k osobním konzultacím (graf 2).

Graf 1 Hodnota BMI

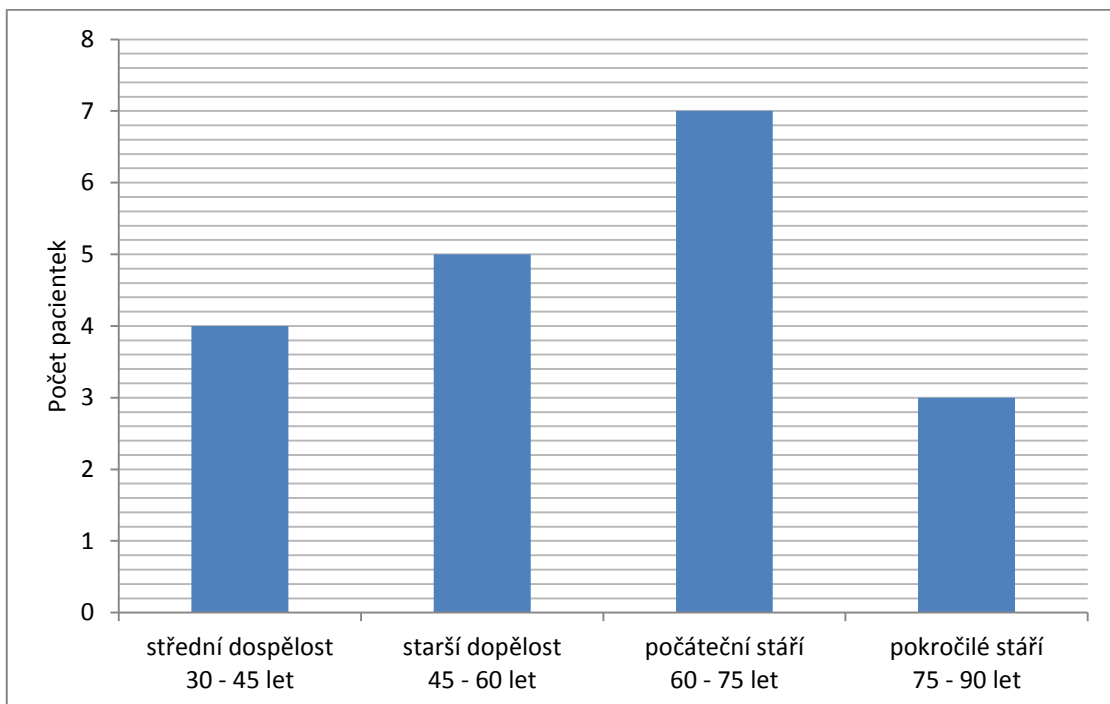


Graf 2 Počet pacientek



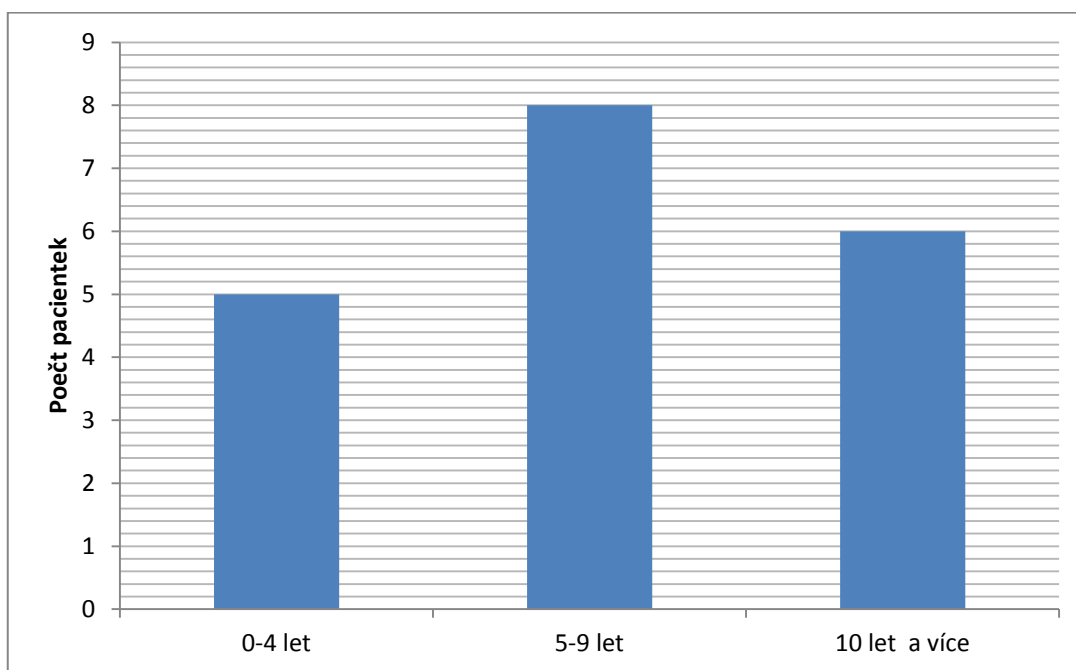
Věkové rozpětí pacientek bylo od 32 let do 80 let. Střední hodnota věku pacientek byla 58 ± 13 let. Nejpočetnější skupinou byly ženy v období počátečního stáří (60 – 75 let), (graf 3).

Graf 3 Věkové rozložení souboru pacientek

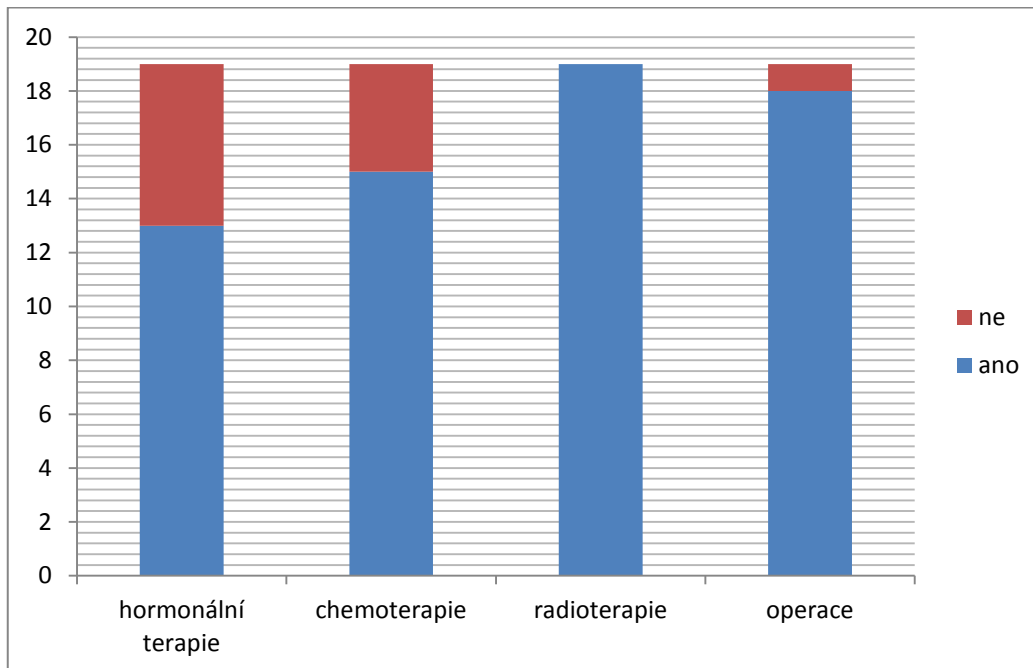


Pacientky, které dokončily tříměsíční intervenci, měly při vstupu do programu rozdílnou dobu od stanovení diagnózy a byly v různých fázích léčby nebo režimech sledování onemocnění. Průměrná doba od stanovení diagnózy bylo 8 ± 6 let. Nejpočetnější skupina patientek byla v rozmezí 5 – 9 let od stanovení diagnózy (graf 4). Léčbu radioterapeutickou, před prvním kontrolní návštěvou v rámci této diplomové práce, podstoupily všechny patientky. Operační řešení bylo využito u 95 % patientek, chemoterapie byla indikována u 79 % patientek, hormonální terapii podstoupilo 68 % patientek (graf 5). V době probíhající nutriční a pohybové intervence bylo ze skupiny patientek 42 % dispenzarizováno a 58 % patientek podstupovalo léčbu. U těchto patientek byla aplikována léčba hormonální, pouze u jedné z patientek probíhala chemoterapie a imunoterapie (graf 6).

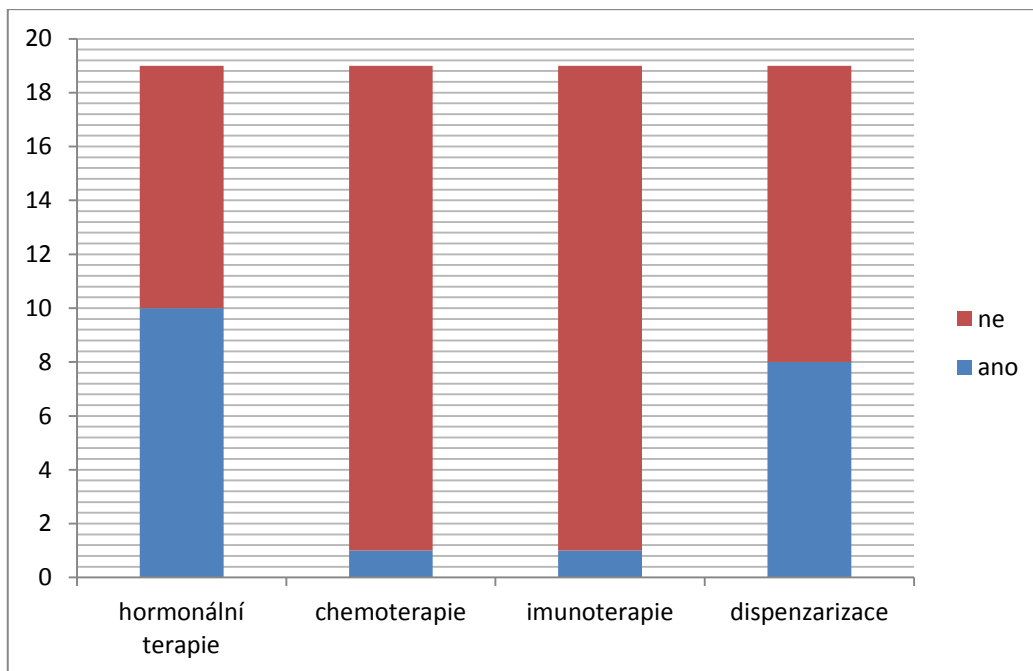
Graf 4 Doba od stanovení diagnózy



Graf 5 Přehled léčebných modalit před intervencí



Graf 6 Přehled léčebných modalit při probíhající intervenci



6.4.2 Hodnocení složení jídelního lístku

Složení jídelníčku bylo hodnoceno propočtem zaznamenané konzumované stravy za 14 dní při zahájení intervence a při ukončení intervence. Jídelníčky byly hodnoceny i v průběhu tříměsíční spolupráce. Hodnocen byl obsah celkové energie, bílkovin, sacharidů, tuků a vlákniny.

K záznamu stravy byl využíván deník záznamu stravy a aplikace Kalorické tabulky. Pacientky volily způsob podle svých preferencí a potřeb. Pacientky byly edukovány o způsobu provádění záznamu vážením nebo odhadem velikostí porcí. Záznam konzumované stravy zapisovaný do deníku byl předáván při osobních konzultacích. Propočet jídelního lístku byl proveden pomocí aplikace Kalorické tabulky. Záznam konzumované stravy zapisovaný do aplikace Kalorické tabulky, byl propojen s portálem Čas pro zdraví. Tento portál zobrazuje množství a druh konzumované stravy za den a energetickou a nutriční hodnotu stravy.

6.4.3 Hodnocení pohybové aktivity

Pohybová aktivita byla hodnocena pomocí množství počtu kroků. Pacientky měly k dispozici fitness náramek Garmin Vivofit, který jim zapůjčen nebo počet kroků sledovaly pomocí mobilního přístroje s aplikací Google Fit. Počty kroků zapisovaly do deníku k množství konzumované stravy nebo byly sledovány v portále Čas pro zdraví.

6.4.4 Nutriční a pohybová intervence

Intervence probíhala formou osobních návštěv v poradně nebo pomocí on-line komunikace. Při první kontrole byla zjišťována anamnéza, provedeno nutriční vyšetření, pacientky byly informovány o možných způsobech spolupráce. V průběhu dalších kontrol byl hodnocen jídelní lístek a pohybová aktivita. Dále byly pacientky edukovány o doporučených opatřeních stran stravování a pohybové aktivity.

6.4.5 Měření tělesné hmotnosti a analýza složení těla

Měření tělesné hmotnosti bylo prováděno vždy při osobní návštěvě pacientky v poradně za využití lékařské ověřené váhy. Současně s vážením probíhala analýza složení těla přístrojem In Body S10. Sledováno bylo množství tělesného tuku a svalové hmoty.

6.4.6 Hodnocení vývoje hmotnosti po stanovení diagnózy

K hodnocení vývoje hmotnosti po stanovení diagnózy nádoru prsu bylo využito záznamu do listu grafu váhy 3. interní kliny VFN 1. LF a VFN (příloha 1).

6.4.7 Analýza dat

Pro statistické hodnocení změn byl využit v případě porovnání hodnot před a po provedené nutriční a pohybové intervenci párový t-test s 18 stupni volnosti. Tento parametrický test se používá k hodnocení rozdílu dvou středních hodnot. Testovaná je hypotéza, že střední hodnoty se rovnají, proti jednostranné alternativě, že došlo k zvýšení (počet kroků, příjem vlákniny) nebo snížení (tělesná hmotnost, tuková tkáň). Prokazuje se, že došlo k statisticky významnému zvýšení nebo snížení (na hladině 5%).

6.5 Výsledky

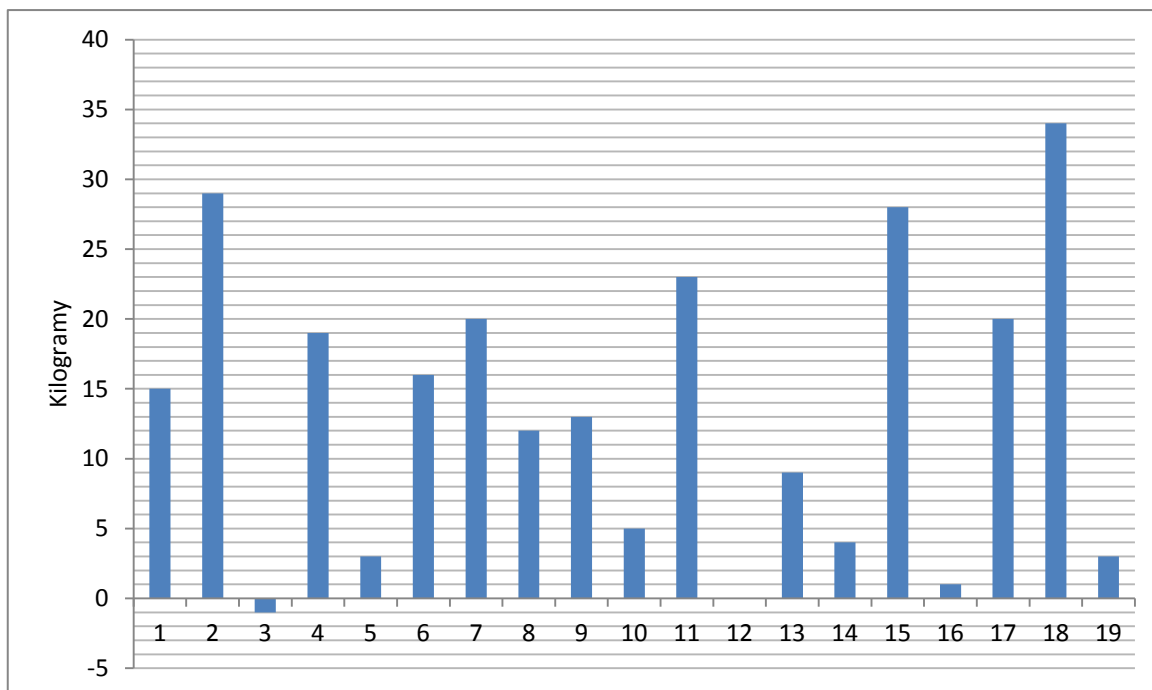
6.5.1 Ověření hypotézy 1

Pro ověření hypotézy, že většina pacientek s nadváhou, resp. obezitou spíše zvyšuje hmotnost i po diagnóze byla využita data ze záznamu v grafu hmotnosti. Pacientky zaznamenaly vývoj hmotnosti od 18 let do současnosti. Střední hodnota nárůstu hmotnosti byla 14 ± 10 kg (graf 7). Data však nemohla být kvalitně statisticky zpracována. Při

hodnocení dat bylo zjištěno, že skupina patientek je velmi rozdílná v parametrech věku a délky času od stanovení diagnózy.

Ověření hypotézy 1 Většina patientek s nadváhou, resp. obezitou spíše zvyšuje hmotnost i po diagnóze nádoru prsu, nebylo možné na základě získaných dat statisticky relevantně vyhodnotit.

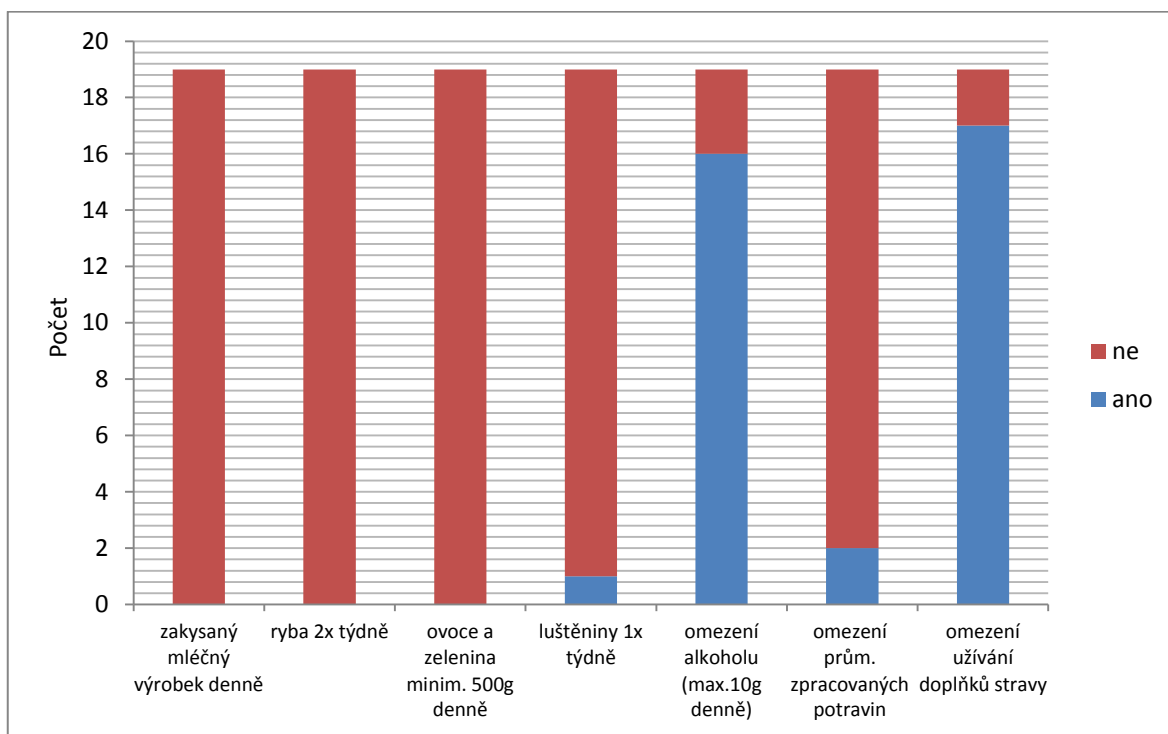
Graf 7 Změna hmotnosti po stanovení diagnózy



6.5.2 Ověření hypotézy 2

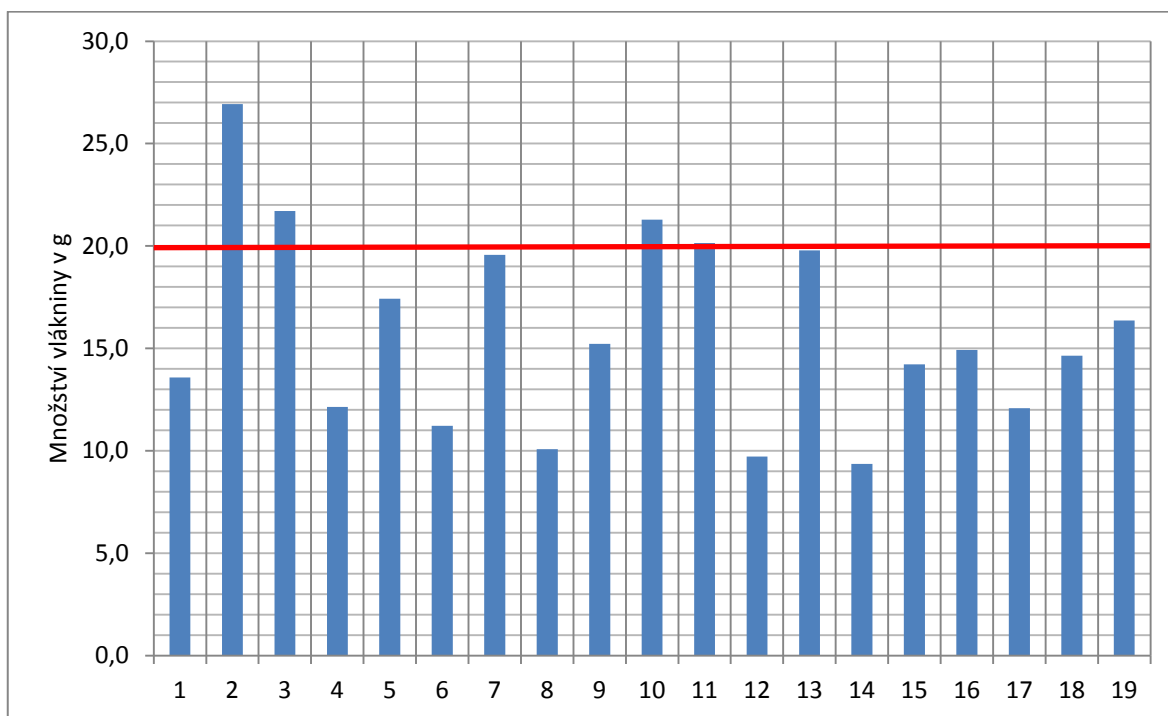
Pro zjištění pravdivosti hypotézy, že u patientek s nádory prsu jsou zásadní chyby ve stravování a nízké pohybové aktivitě, bylo využito doporučení pro prevenci vzniku nádorových onemocnění WCRF/AICR a výživová doporučení pro obyvatelstvo ČR Společnosti pro výživu. Hodnotícím parametrem bylo dodržení vybraných doporučení ohledně stravovacích zvyklostí. Cíleno bylo na příjem zakysaných mléčných výrobků, ryb, ovoce a zeleniny, luštěnin a omezení příjmu alkoholu, průmyslově zpracovaných potravin (max. 1x týdně porce 50g) a doplňků stravy (využívány pouze na doporučení lékaře). Hodnocen byl jídelníček za 14 dní evidovaný na při zahájení intervence (graf 8).

Graf 8 Hodnocení stravovacího režimu podle doporučení WCRF/AICR a SPV



Dalším hodnotícím parametrem bylo množství vlákniny, které obsahovala strava konzumovaná pacientkami. Hodnocení probíhalo formou propočtu jídelníčku za 14 dní evidovaného při zahájení intervence a porovnáním doporučené hodnoty minimálního množství vlákniny 20 g/den (graf 9).

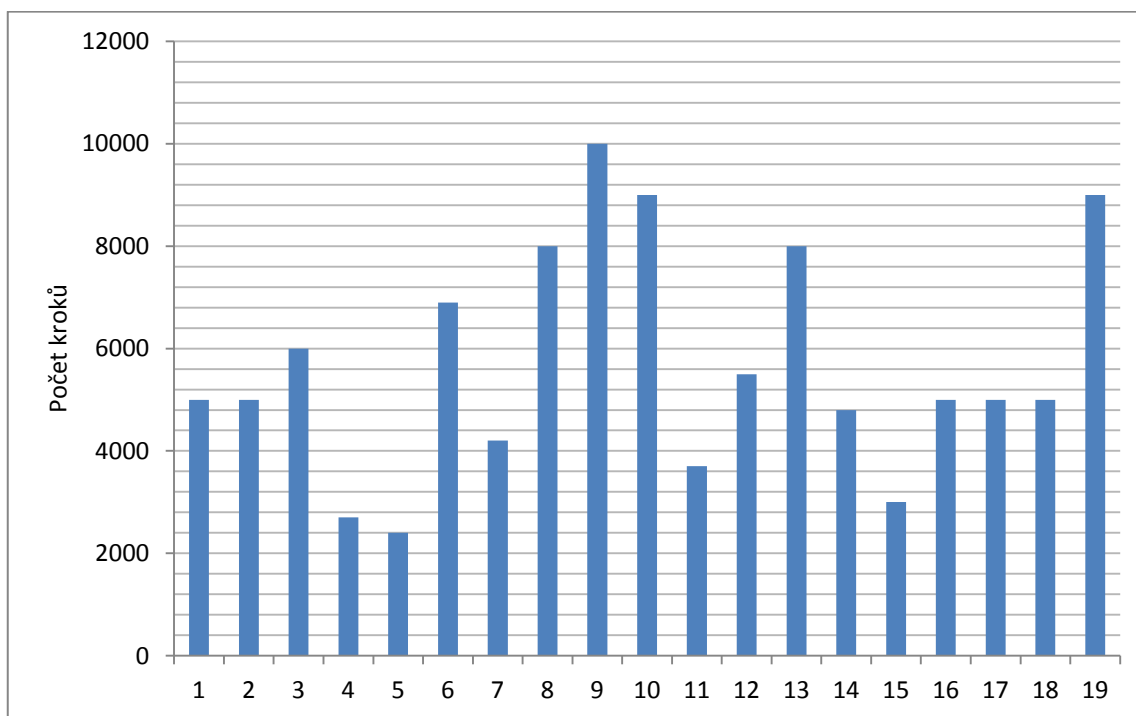
Graf 9 Hodnocení množství vlákniny



Aritmetický průměr množství konzumované vlákniny byl 12 ± 5 g/den. Doporučené minimální množství vlákniny hodnocené podle průměrné hodnoty za 14 dní nesplnilo 14 pacientek (74 %) oproti 5 (26 %) pacientkám, které jedly 20 g vlákniny a více.

Hodnocení resp. zjištění míry pohybové aktivity bylo řešeno sledováním počtu kroků. Tento údaj, který byl zjištěn při zahájení intervence, sloužil jako doporučené minimum počtu kroků v průběhu 3 měsíční intervence. Střední hodnota počtu kroků před zahájením intervence byla 5769 ± 2342 , hodnocené období 14 dní (graf 10).

Graf 10 Hodnocení počtu kroků



6.5.3 Ověření hypotézy 3

K ověření hypotézy, že intervence životního stylu povede ke snížení hmotnosti a navýšení pohybové aktivity byly využity hodnoty zjištěné před intervencí a po provedené 3 měsíční intervenci, vždy za 14denní období. Sbíráno a hodnoceno bylo množství celkové energie, bílkovin, sacharidů, tuků, vlákniny. Z antropometrických údajů změna tělesné hmotnosti a množství tukové a svalové tkáně. Pohybová aktivita byla evidována pomocí parametru počet kroků.

Sřední hodnota celkového příjmu energie před intervencí byla za den 6743 ± 2632 kJ. Po provedené intervenci byl aritmetický průměr obsahu energie jídelníčku za den 6776 ± 2580 (tabulka 10).

Tabulka 10 Parametr celkové energie

před intervencí					
parametr	průměr	minimum	maximum	směrodatná odchylka	medián
energie (kJ)	6743	3890	12530	2632	6562
po intervenci					
parametr	průměr	minimum	maximum	směrodatná odchylka	medián
energie (kJ)	6776	3405	12177	2580	6682

Střední hodnota příjmu bílkovin za den byla před intervencí $67,7 \pm 19,6$ g. Po provedené intervenci byla hodnota aritmetického průměru $69 \pm 18,8$ g (tabulka 11).

Tabulka 11 Parametr bílkoviny

před intervencí					
parametr	průměr	minimum	maximum	směrodatná odchylka	medián
bílkoviny (g)	67,7	37,7	112,8	19,6	63,79
po intervenci					
parametr	průměr	minimum	maximum	směrodatná odchylka	medián
bílkoviny (g)	69	33,9	113,1	18,8	67,6

Aritmetický průměr příjmu sacharidů za jeden den byl $177,3 \pm 51,8$ g před provedenou intervencí. Po intervenci byla tato hodnota $182,7 \pm 53,5$ g (tabulka 12).

Tabulka 12 Parametr sacharidy

před intervencí					
parametr	průměr	minimum	maximum	směrodatná odchylka	medián
sacharidy (g)	177,3	105,7	299,0	51,8	177,9
po intervenci					
parametr	průměr	minimum	maximum	směrodatná odchylka	medián
sacharidy (g)	182,7	96,9	333	53,5	178,3

Střední hodnota příjmu tuků za den byla před intervencí $62,6 \pm 25,9$ g. Příjem tuků po provedené intervenci poklesl na střední hodnotu $59,4 \pm 28,7$ g (tabulka 13).

Tabulka 13 Parametr tuky

před intervencí					
parametr	průměr	minimum	maximum	směrodatná odchylka	medián
tuky (g)	62,6	37,7	128,7	25,9	61,5
po intervenci					
parametr	průměr	minimum	maximum	směrodatná odchylka	medián
tuky (g)	59,4	31,0	117,1	28,7	54,9

Příjem vlákniny za den vyjádřen aritmetickým průměrem byl $11,6 \pm 4,6$ g před intervencí. Po provedené intervenci aritmetický průměr přijaté vlákniny byl $18,6 \pm 5,2$ g (tabulka 14).

Tabulka 14 Parametr vláknina

před intervencí					
parametr	průměr	minimum	maximum	směrodatná odchylka	medián
vláknina (g)	11,6	0	21,7	4,6	14,2
po intervenci					
parametr	průměr	minimum	maximum	směrodatná odchylka	medián
vláknina (g)	18,6	8,9	29,1	5,2	17,6

Počet kroků před provedenou intervencí měl střední hodnotu 5770 ± 2200 . Tento počet se zvýšil po provedené intervenci na střední hodnotu 6731 ± 2530 (tabulka 15).

Tabulka 15 Parametr počet kroků

před intervencí					
parametr	průměr	minimum	maximum	směrodatná odchylka	medián
počet kroků	5770	2268	1050	2200	5149
po intervenci					
parametr	průměr	minimum	maximum	směrodatná odchylka	medián
počet kroků	6731	2278	10932	2530	7066

Tělesná hmotnost před absolvováním intervence dosahovala střední hodnoty $89,5 \pm 26,1$ kg. Po provedené intervenci byl aritmetický průměr hodnoty tělesné hmotnosti $88,1 \pm 26,2$ kg (tabulka 16).

Tabulka 16 Parametr tělesná hmotnost

před intervencí					
parametr	průměr	minimum	maximum	směrodatná odchylka	medián
tělesná hmotnost (kg)	89,5	66	127	26,1	89
po intervencí					
parametr	průměr	minimum	maximum	směrodatná odchylka	medián
tělesná hmotnost (kg)	88,1	67	127	26,2	82

Střední hodnota sledovaného tělesného tuku při zahájení intervence byla $36,9 \pm 11,2$ kg. Po provedené intervenci došlo k poklesu, aritmetický průměr byl $35,27 \pm 11,3$ kg (tabulka 17).

Tabulka 17 Parametr tělesný tuk

před intervencí					
parametr	průměr	minimum	maximum	směrodatná odchylka	medián
tělesný tuk (kg)	36,9	22,8	58,3	11,2	32,6
po intervencí					
parametr	průměr	minimum	maximum	směrodatná odchylka	medián
tělesný tuk (kg)	35,3	22,4	55,6	11,3	31,3

Aritmetický průměr hodnoty množství svalové tkáně byl před zahájením intervence $29,0 \pm 3,9$ kg. Po provedené intervenci byla střední hodnota $29,0 \pm 3,6$ kg (tabulka 18).

Tabulka 18 Parametr svalová tkáň

před intervencí					
parametr	průměr	minimum	maximum	směrodatná odchylka	medián
sval (kg)	29	21,6	34,3	3,9	29,1
po intervencí					
parametr	průměr	minimum	maximum	směrodatná odchylka	medián
sval (kg)	29	21,8	34,5	3,6	29,6

Na základě zjištěných údajů byl proveden párový t-test a byly vypočteny statisticky významné změny v parametru příjmu vlákniny ve stravě, tělesné hmotnosti, množství tukové tkáně a počtu kroků. Navýšení množství vlákniny bylo v souladu s doporučením v rámci nutriční intervence o navýšení konzumované zeleniny, ovoce, luštěnin a celozrnných výrobků ($p < 0,01$). Zvýšení počtu kroků odpovídá prováděné pohybové intervenci ($p < 0,01$). I přes to, že v množství celkové přijímané energie nedošlo k statisticky významným změnám, došlo ke statisticky významnému snížení tělesné hmotnosti ($p < 0,05$) a množství tukové tkáně ($p < 0,01$), (tabulka 19).

Tabulka 19 Hodnoty párového t-testu

	před intervencí	po intervenci		
parametr	průměr	průměr	párový t-test	hladina významnosti
energie (kJ)	6743	6776	0,15	statisticky nevýznamné
bílkoviny (g)	68	69	0,56	statisticky nevýznamné
sacharidy (g)	177	183	0,7	statisticky nevýznamné
tuky (g)	63	59	-1,23	statisticky nevýznamné
vláknina (g)	12	19	3,18	pod 0,01
počet kroků	5770	6731	3,46	pod 0,01
tělesná hmotnost (kg)	89,5	88,1	-2,14	pod 0,05
tělesný tuk (kg)	36,9	35,3	-3,37	pod 0,01
sval (kg)	29	29	0,28	statisticky nevýznamné

7 Diskuze

Obezita a nadváha je jedním z rizikových faktorů vzniku nádoru prsu a je to také negativní prognostický faktor tohoto onemocnění. Nádory prsu se řadí mezi velmi častá onkologická onemocnění u žen, stejně tak patří k nejčastějším příčinám úmrtí žen. Nejen z tohoto důvodu je výzkum v této oblasti velmi důležitý a potřebný.

Z hlediska nutričního je onkologické onemocnění rizikovou oblastí medicíny. U pacientek s karcinomem prsu, zejména s metastatickým onemocněním, je potřeba myslet na riziko malnutrice ve smyslu karence živin. Termín malnutrice (nedostatek živin), je obecně s nádorovými onemocněními spojován nejenom odbornou, ale i laickou veřejností. V této oblasti nutriční péče je vyvíjena řada aktivit i ze strany odborných společností. Stejně tak i pacientům a jejich rodinám jsou relativně dobře přístupné možnosti identifikace a léčby malnutrice a současně jsou i obeznámeni s riziky plynoucími z nedostatečné výživy.

Při nádorovém onemocnění je však nutné myslet také na jiný faktor ovlivňující úspěch léčby a kvalitu života. Tímto činitelem je přítomnost většího množství tukové tkáně v těle projevující se jako nadváha nebo obezita. Z mnoha odborných studií vyplývá, že nadměrné množství tukové tkáně přispívá k vzniku a rozvoji onemocnění nádoru prsu u žen a zhoršuje prognózu onemocnění, zkracuje délku přežití a zvyšuje riziko relapsu choroby. Příkladem může být studie provedená v USA, publikovaná v roce 2015 v JAMA Onkology ze které vyplývá, že existuje vyšší riziko onemocnění nádorem prsu u postmenopauzálních žen, které trpí obezitou (15). A dále studie publikovaná v CA: A Cancer Journal for Clinicians v roce 2017, která prokazuje nejenom zvýšené riziko, ale i podporu rozvoje a růstu karcinomu prsu. Navzdory těmto zjištěním je však důsledek obezity a nadváhy ve společnosti méně zdůrazňován. Žádná z pacientek, které se účastnily intervence, o přímém vlivu na další průběh onemocnění nebyla dostatečně informována tak, aby si tohoto faktu byla vědoma. V této oblasti vnímám prostor pro zlepšení kvality nutriční péče o tyto pacientky. Pro zvýšení povědomí je potřeba poskytovat informace nejenom odborníkům, ale i laické veřejnosti. Na základě svojí diplomové práce resp. práce s pacientkami jsem navázala spolupráci s patientskou organizací MammaHelp a Aliancí žen s rakovinou prsu. Pod záštitou MammaHelp a Masarykova onkologického ústavu byla uspořádána přednáška pro pacientky, která se setkala s velkým zájmem. Na základě této

zkušenosti si pacientky vyžádaly opakované pravidelné setkání s nutriční terapeutkou na téma výživy. Je však potřeba nezapomínat na předávání informací i odborné veřejnosti. Tomuto by mohla být nápomocná Pracovní skupina nutriční péče při České onkologické společnosti JEP, ve které jsem členkou výboru a zastupuji zde odbornost nutriční terapeut. Tato pracovní skupina se dlouhodobě věnuje zlepšování kvality nutriční péče o onkologické pacienty. Jednou z aktivit bylo i vytvoření brožury pro lékaře - onkology. Součástí brožury by se mohla stát kapitola o tématu obezity a onkologického onemocnění.

V rámci plnění cíle praktické části své diplomové práce jsem prováděla nutriční intervenci u pacientek podle daného schématu kontrol za využití prostředků telemedicíny. Jednoznačnou výhodou tohoto druhu komunikace s pacientem je okamžitá dostupnost informací a možná rychlá reakce na zjištění např. složení jídelníčku. Při osobní konzultaci je pak možné se zaměřit na edukaci týkající se aktuálního stavu, která je cílena více podrobně. V případě, že pacientky zapisovaly svůj stravovací režim a pohybovou aktivitu do tištěného deníku, záznam byl donesen osobně v den konzultace. Hodnocení probíhalo za přítomnosti pacientky, byl proveden kvalifikovaný odhad nutriční skladby jídelníčku, protože propočítání bylo provedeno až dodatečně. I v tomto případě byla pacientka edukována o výživě a pohybové aktivitě, vždy s ohledem na aktuální zjištění. Spojení systému osobních kontrol a prostředků telemedicíny vnímám jako jednoznačný přínos pro zlepšení péče o pacienty. Dochází k usnadnění komunikace pacienta s profesionálem a zároveň je možné tímto působit na posílení compliance pacientů. Je však nutné u pacienta ověřit, zda mu tento způsob práce vyhovuje.

V úvodu spolupráce byl pacientkám předáván formulář k vyplnění údajů o vývoji hmotnosti. Ve své práci jsem se zaměřila na období od stanovení diagnózy po první konzultaci o nutriční a pohybové aktivitě. Téměř u všech pacientek měla hmotnost zvyšující se trend. Při posuzování dat však bylo zjištěno, že samotný údaj trendu hmotnosti je nedostačující pro statistické posouzení. Je možné pouze konstatovat fakt, že pacientky hmotnost zvyšovaly. K dalšímu hodnocení příčiny tohoto vývoje jsem neposbírala dostatečné množství relevantních informací. Důvodem bylo zjištění, že skupina pacientek je velmi rozdílná v parametrech věku a délky času od stanovení diagnózy. Nicméně i pokud se zaměříme na tuto skutečnost pouze vzhledem ke skupině pacientek, se kterými jsem spolupracovala, je tento trend navyšování hmotnosti pro pacientky zdravotně nepříznivý a byl to silný motivační a inspirační moment pro změnu v jejich stravovacích a

pohybových zvyklostech. Důležité bylo, že v rámci spolupráce byly o efektu nadměrného množství tukové tkáně vhodně edukovány.

Příčiny nadměrného množství tukové tkáně projevující se nadváhou a obezitou mohou být různého charakteru. Ve svojí práci jsem se zaměřila na přítomnost nadváhy a obezity vlivem nesprávného složení jídelního lístku a nízké pohybové aktivity. Při hodnocení obvyklých stravovacích zvyklostí a výběru potravin jsem využila porovnání s doporučením odborných společností. Ze zahraničních zdrojů se jednalo o doporučení pro prevenci vzniku nádorových onemocnění WCRF/AICR. Jako český ekvivalent jsem využila výživová doporučení pro obyvatelstvo ČR Společnosti pro výživu. Posuzován byl příjem zakysaných mléčných výrobků, ryb, ovoce a zeleniny, luštěnin a omezení příjmu alkoholu, průmyslově zpracovaných potravin a doplňků stravy. V rámci průzkumu vyšlo najevo, že pacientky neplnily limit pro konzumaci potřebného množství zeleniny a ovoce. Tento závěr je v souladu se zjištěními Evropského výběrového šetření o zdraví 2014 [70], kdy snědlo 5 porcí zeleniny a ovoce denně pouze cca 9% respondentů. Ani příjem dalších skupin doporučených potravin nebyl naplňován. Naopak byly více konzumovány průmyslově zpracované potraviny, zejména se jednalo o příjem uzenin. Blíže k plnění doporučení byly dvě oblasti a to omezení alkoholu a doplňků stravy. Z uvedených skupin potravin jsem si pro hodnocení stravovacích zvyklostí vybrala komoditu zeleniny, ovoce a luštěnin jako zdroje vlákniny a jejího potenciálu dobré kvantifikace. Pro tuto složku výživy jsou relativně dobře dostupná data formou definovaných nutričních hodnot potravin. Z výsledků vyplynulo, že pouze část pacientek (26 %) splňovala doporučení minimálně 20 g vlákniny konzumované za den. Při kontrole skladby jídelníčku pacientky, které splňovaly 20g limit, konzumovaly více celozrnné pečivo a obiloviny. Tento parametr nebyl zařazený do posuzovaných komodit potravin, což se v této souvislosti ukázalo jako nevýhodné. Celkové hodnocení stravovacích zvyklostí však i v této podobě bylo dostačující pro směr stanovení doporučených opatření vedoucích ke změnám stravovacích zvyklostí a výběru potravin u sledované skupiny pacientek.

Pro hodnocení pohybových zvyklostí byl zvolen způsob sledování počtu kroků. Stejně jako jídelní lístek byla hodnocena data při zahájení intervence za období 14 dní. Tento údaj však spíše sloužil jako minimální hodnota počtu kroků pro následující období. Monitorování pohybové aktivity prostřednictvím krokoměru nebo sportovních hodinek považuji za velmi objektivní a vypovídající metodu, jelikož lze sledovat trend vývoje průměrného počtu kroků v čase. Zároveň se jedná o silný motivující prvek pro pacienty,

což se prokázalo i v rámci tohoto průzkumu. Doporučený počet kroků nebyl stanoven absolutní hodnotou, ale pacientky byly edukovány o pozitivním vlivu pohybu na zdraví a redukci hmotnosti resp. tukové tkáně.

Pro hodnocení provedených změn ve výběru potravin a pohybové aktivity sledované skupiny pacientek jsem si stanovila hodnotu rozdílu mezi vstupními a výstupními daty. Tato změna má reflektovat vliv prováděné nutriční a pohybové intervence. Data, která byla sbírána a hodnocena, bylo množství celkové energie, bílkovin, sacharidů, tuků, vlákniny a počet kroků. Z antropometrických údajů pak změna tělesné hmotnosti a množství tukové a svalové tkáně. Pohybová aktivita byla hodnocena parametrem počet kroků. Porovnávána byla data vycházející z 14denního jídelníčku, antropometrických údajů a počtu kroků za období 14 dní a to při zahájení intervence a po 3 měsících intervence. Na základě zjištěných údajů došlo k statisticky významným změnám v parametru příjmu vlákniny ve stravě, tělesné hmotnosti, množství tukové tkáně a počtu kroků. Navýšení množství vlákniny bylo v souladu s doporučením v rámci nutriční intervence o navýšení konzumované zeleniny, ovoce, luštěnin a celozrnných výrobků ($p < 0,01$). Zvýšení počtu kroků odpovídá prováděné pohybové intervenci ($p < 0,01$). I přes to, že v množství celkové přijímané energie nedošlo k statisticky významným změnám, došlo ke statisticky významnému snížení tělesné hmotnosti ($p < 0,05$) a množství tukové tkáně ($p < 0,01$). Tento výsledek pravděpodobně odpovídá vlivu navýšení výdeje energie cestou navýšení počtu kroků. Výdej energie byl vyšší než příjem energie, což je vždy cílem doporučení při redukci hmotnosti. Roli mohlo hrát i zlepšení pravidelnosti stravovacího režimu, jelikož pacientky byly rovněž edukovány o důležitosti rovnoměrného rozložení energetického příjmu v průběhu dne a vyvarování se pozdního večerního jídlení.

8 Závěr

Prokázaný negativní vliv zvýšeného množství tukové tkáně (projevující se jako nadváha a obezita) na vznik, prognózu a relaps onemocnění nádorem prsu u žen nabádá ke zvýšení pozornosti k hodnocení stavu jejich výživy u těchto žen. Z tohoto důvodu byl pro nutriční intervenci vybrán soubor pacientek, které byly s touto diagnózou léčeny nebo sledovány v Masarykově onkologickém ústavu. Cíleně byly zařazeny pacientky s BMI nad 25.

Osloveno bylo 81 pacientek, z toho pouze 25 pacientek mělo zájem o podstoupení nutriční a pohybové intervence, 19 z nich intervenci absolvovalo po dobu 3 měsíců. Téměř u všech těchto pacientek docházelo k navýšení hmotnosti po zjištění diagnózy, což je jeden z nepříznivých ukazatelů pro vývoj onemocnění. Z dostupných dat nebylo možné posoudit příčinu nárůstu hmotnosti. V rámci souboru pacientek však bylo prokázáno, že jejich stravovací návyky (při zahájení intervence) neodpovídaly doporučením odborných společností. Porovnáním vstupních (při zahájení) a výstupních (po 3 měsících) dat byl zjištěn příznivý efekt nutriční a pohybové intervence. Pacientky byly schopné navýšit příjem vlákniny a zvýšit svoji pohybovou aktivitu formou navýšení počtu kroků. Efekt těchto změn se projevil jako úbytek hmotnosti a snížení tukové tkáně v těle.

Práce měla charakter intervenční studie a není možné ji zobecnit na celkovou populaci. Avšak výsledky získané na základě šetření a provedených intervencí podporují tezi prospěšnosti zajištění nutriční péče u onkologických pacientů, která má být realizována nutričním terapeutem.

Seznam zkratek

AICR – Americký ústav pro výzkum rakoviny (American Institute for Cancer Research)

AMPK – AMP-aktivovaná proteinová kináza (AMP-activated protein kinase)

AP-1 – aktivační protein 1 (activator protein 1)

BAIBA – beta-aminoisomáselná kyselina (β -aminoisobutyric acid)

BDNF – mozkový neurotrofní faktor (brain-derived neurotrophic factor)

BMI – index tělesné hmotnosti (body mass index)

CAF – nádorově asociovaný fibroblast (cancer-associated fibroblast)

CCL5 – chemokin (chemokine C–C motif ligand 5)

CLS – crown-like-structure

CNS – centrální nervový systém

CNTF – ciliární neurotrofní faktor (ciliary neurotrophic factor)

CMP – cévní mozková příhoda

COX-2 – cyklooxygenáza-2 (cyclooxygenase-2)

CTSB – cysteinový katepsin B (cysteine protease cathepsin B)

DNA – deoxyribonukleová kyselina

ER – estrogenní receptory

ERK – extracelulárně regulovaná kináza (extracellular-signal-regulated kinase)

ESMO – Evropská společnost pro lékařskou onkologii (European Society of Medical Oncology)

ESPEN – Evropská společnost pro klinickou výživu a metabolismus (The European Society for Clinical Nutrition and Metabolism)

FFA – volné mastné kyseliny (free fatty acid)

FFQ – frekvenční nutriční dotazník (food frequency questionnaire)

FGF-21 – fibroblastový růstový faktor 21 (fibroblast growth factor 21)

FSTL-1 – follistatin like 1

GLP 1 – glucagon-like peptide 1

HIF-1 – hypoxii indukovaný faktor (hypoxia-inducible factor 1)

IGF-1 – inzulinový růstový faktor 1 (insulin-like growth factor)

IL – interleukin

IPAQ – dotazník k pohybové aktivitě (International Physical Activity Questionnaire)

JAK/STAT – Janusova kináza/transducery signálu a aktivátory transkripce (Janus kinase / Signal Transducers and Activators of Transcription)

kcal – kilokalorie

kg – kilogram

Metnl – Meteorin-like

MCP-1 – monocytární chemotaktický protein 1 (monocyte chemoattractant protein-1)

MSC – mezenchymální kmenová buňka (mesenchymal stromal cell)

NCCN – Národní síť komplexních onkologických center (National Comprehensive Cancer Network)

NF- κ B – nukleární faktor kappa B (nuclear factor- κ B)

NK buňky – natural killer cells

OSM – oncostatin M (oncostatin M)

PGC1 α – PPAR- γ koaktivátor 1 α (peroxisome proliferator-activated receptor γ coactivator 1 α)

PI3K – fosfatidylinositol-3-kináza (phosphoinositide 3-kinase)

PR – progesteronové receptory

RNA – ribonukleová kyselina

SCD 1 – stearyl co-A desaturáza 1 (stearyl-CoA desaturase 1)

SD – směrodatná odchylka (standard deviation)

SHBG – globulin vázajícím se na pohlavní hormony (sex hormone-binding globulin)

SPARC – secreted protein acidic and rich in cysteine

SPV – Společnost pro výživu

TAM – makrofág asociovaný s nádorem (tumor-associated macrophage)

TGF α – transformující růstový faktor alfa (transforming growth factor alfa)

TGF β – transformující růstový faktor beta (transforming growth factor beta)

TLR 4 – toll-like receptor 4

TNF α – tumor necrosis factor α tumor nekrotizující faktor α (tumor necrosis factor α)

UPR – unfolded protein response

VEGF - vaskulární endoteliární růstový faktor (vascular endothelial growth factor)

VLDL – lipoproteiny o velmi nízké hustotě (very low-density lipoproteins)

WCRF – Světový fond pro výzkum rakoviny (World cancer research fund)

WHEL – Women’s Healthy Eating and Living

WHO – Světová zdravotnická organizace (World Health Organization)

WINS – The Women’s Intervention Nutrition Study

Seznam použité literatury

1. ÚZIS. Novotvary 2016 ČR. [online] [cit. 2019-06-09]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/katalog/zdravotnicka-statistika/novotvary>
2. DUŠEK Ladislav, MUŽÍK Jan, KUBÁSEK Miroslav, KOPTÍKOVÁ Jana, ŽALOUDEK Jan, VYZULA Rostislav. Epidemiologie zhoubných nádorů v České republice [online]. Masarykova univerzita, [2005], [cit. 2019-11-20]. Dostupný z WWW: <http://www.svod.cz>. Verze 7.0 [2007], ISSN 1802 – 8861.
3. VOKURKA, Samuel — TESAŘOVÁ, Petra. *Onkologie v kostce*. 1. vydání. Praha : Current Media, [2018]. 271 stran : ilustrace (převážně barevné), portréty ; 24 cm. ISBN: 978-80-88129-37-0; cnb003071607.
4. KLENER, Pavel. *Klinická onkologie*. Praha : Galén : Karolinum, 2002. XXXVII, 686 s. : il., tab., grafy ; 26 cm. ISBN: 80-7262-151-3; cnb001183094; 80-246-0468-X.
5. HUNT, Kelly K. (ed.). *Breast cancer*. [2st ed.]. New York : Springer, c2008. xv, 561 s. : il. ISBN -13: 978-0-387-34950-3.
6. DOSTÁLOVÁ, Jana a Pavel KADLEC. *Potravinářské zbožížnalství: technologie potravin*. Ostrava: Key Publishing, 2014. Monografie. ISBN 978-80-7418-208-2.
7. VORLÍČEK, Jiří, Jitka ABRAHÁMOVÁ a Hilda VORLÍČKOVÁ. *Klinická onkologie pro sestry*. 2., přeprac. a dopl. vyd. Praha: Grada, 2012. Sestra. ISBN 978-80-247-3742-3.
8. COUFAL, Oldřich — FAIT, Vuk. *Chirurgická léčba karcinomu prsu*. 1. elektronické vydání. Praha : Grada, 2011. 1 online zdroj (416 stran). ISBN: 978-80-247-3641-9; 978-80-247-7358-2.
9. HYNKOVÁ, Ludmila (ed.) — ŠLAMPA, Pavel (ed.). *Základy radiační onkologie*. 1. vyd. Brno : Masarykova univerzita, 2012. 247 s. : il. (převážně barevné), tab. ; 30 cm. ISBN: cnb002441990; 978-80-210-6061-6.
10. ŠLAMPA, Pavel. *Radiační onkologie v praxi*. Čtvrté aktualizované vydání. Brno : Masarykův onkologický ústav, 2014. 353 stran : ilustrace ; 24 cm. ISBN: 978-80-86793-34-4.
11. medikamentózní léčba » Linkos.cz. Linkos: Česká onkologická společnost České lékařské společnosti J. E. Purkyně » Linkos.cz [online]. Copyright © 2019 ČOS ČLS JEP [cit. 21.11.2019]. Dostupné z: <https://www.linkos.cz/slovnicek/medikamentozni-lecba/>

12. KOZÁKOVÁ, Šárka. Chemoterapie a cílená léčba: praktická příručka. 1. vyd. Brno: Academicus, 2011, 97 s. ISBN 978-80-87192-13-9.
13. SVOBODA, Marek — NAVRÁTIL, Jiří — SLABÝ, Otto. Imunoterapie v prevenci a léčbě karcinomu prsu. *Klinická onkologie*, 2015, roč. 28, č. 6, s. 416-425. ISSN: 0862-495X.
14. NOVOTNÝ, Jan a Pavel VÍTEK. *Onkologie v klinické praxi: standardní přístupy v diagnostice a léčbě vybraných zhoubných nádorů*. Praha: Mladá fronta, 2012. Aeskulap. ISBN 978-80-204-2663-5.
15. NEUHOUSER, Marian L., Aaron K. ARAGAKI, Ross L. PRENTICE, et al. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk. *JAMA Oncology* [online]. 2015, 1(5) [cit. 2019-11-23]. DOI: 10.1001/jamaoncol.2015.1546. ISSN 2374-2437. Dostupné z: <http://oncology.jamanetwork.com/article.aspx?doi=10.1001/jamaoncol.2015.1546>
16. PRAUSOVÁ, Jana. Karcinom prsu - problém i v 21. století. *Interní medicína pro praxi*. 2010, 12(1), 26-32. ISSN 1212-7299. Dostupné také z: <http://www.internimedicina.cz/pdfs/int/2010/01/05.pdf>
17. KROENKE, Candyce H., Wendy Y. CHEN, Bernard ROSNER a Michelle D. HOLMES. Weight, Weight Gain, and Survival After Breast Cancer Diagnosis. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2005, 23(7), 1370-1378 [cit. 2019-11-23]. DOI: 10.1200/JCO.2005.01.079. ISSN 0732-183X. Dostupné z: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2005.01.079>
18. HALUZÍK M., TRACHTA P., HALUZÍKOVÁ D. Hormony tukové tkáně. *Vnitřní lékařství*. 2010, 56(10), 1028-1034. SSN: 0042-773XISSN. Dostupné také z: <https://www.vnitrnilekarstvi.eu/casopisy/vnitri-lekarstvi/2010-10/hormony-tukove-tkane-34808>
19. KŘENKOVÁ, Karolína, Martin HALUZÍK a Michal HALUZÍK. Obezita, tuková tkáň a zánět. *Československá fyziologie*. 2017, 66(1), 26-33. ISSN 1210-6313. Dostupné také z: <http://www.tigis.cz/casopisy/>
20. PICON-RUIZ, Manuel, Cynthia MORATA-TARIFA, Janeiro J. VALLE-GOFFIN, Eitan R. FRIEDMAN a Joyce M. SLINGERLAND. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [online]. 2017, 67(5), 378-397 [cit. 2019-11-23]. DOI: 10.3322/caac.21405. ISSN 00079235. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21405>
21. THOMAS, Dylan a Caroline APOVIAN. Macrophage functions in lean and obese adipose tissue. *Metabolism* [online]. 2017, 72, 120-143 [cit. 2019-11-28]. DOI: 10.1016/j.metabol.2017.04.005. ISSN 00260495. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0026049517301130>

22. LAFOREST, Sofia, Jennifer LABRECQUE, Andréanne MICHAUD, Katherine CIANFLONE a André TCHERNOF. Adipocyte size as a determinant of metabolic disease and adipose tissue dysfunction. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences* [online]. 2015, **52**(6), 301-313 [cit. 2019-11-29]. DOI: 10.3109/10408363.2015.1041582. ISSN 1040-8363. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10408363.2015.1041582>
23. TRAYHURN, Paul. Hypoxia and Adipose Tissue Function and Dysfunction in Obesity. *Physiological Reviews* [online]. 2013, **93**(1), 1-21 [cit. 2019-11-29]. DOI: 10.1152/physrev.00017.2012. ISSN 0031-9333. Dostupné z: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/physrev.00017.2012>
24. Thematic Review: Margaret F. Gregor and Gökhan S. Hotamisligil Thematic review series: Adipocyte Biology. Adipocyte stress: the endoplasmic reticulum and metabolic disease. *J. Lipid Res.* 2007 48:(9) 1905-1914. First Published on May 9, 2007, doi:10.1194/jlr.R700007-JLR200
25. DIVELLA, Rosa, Raffaele DE LUCA, Ines ABBATE, Emanuele NAGLIERI a Antonella DANIELE. Obesity and cancer: the role of adipose tissue and adipocytokines-induced chronic inflammation. *Journal of Cancer* [online]. 2016, **7**(15), 2346-2359 [cit. 2019-11-27]. DOI: 10.7150/jca.16884. ISSN 1837-9664. Dostupné z: <http://www.jcancer.org/v07p2346.htm>
26. WANG, Zhao V. a Philipp E. SCHERER. Adiponectin, the past two decades. *Journal of Molecular Cell Biology* [online]. 2016, **8**(2), 93-100 [cit. 2019-11-30]. DOI: 10.1093/jmcb/mjw011. ISSN 1674-2788. Dostupné z: <https://academic.oup.com/jmcb/article-lookup/doi/10.1093/jmcb/mjw011>
27. SOBOTKA, Luboš a S. P. ALLISON. *Basics in clinical nutrition*. 4th ed. Praha: Galén, 2011. ISBN 978-80-7262-821-6.
28. DENG, Tuo, Christopher J. LYON, Stephen BERGIN, Michael A. CALIGIURI a Willa A. HSUEH. Obesity, Inflammation, and Cancer. *Annual Review of Pathology: Mechanisms of Disease* [online]. 2016, **11**(1), 421-449 [cit. 2019-11-27]. DOI: 10.1146/annurev-pathol-012615-044359. ISSN 1553-4006. Dostupné z: <http://www.annualreviews.org/doi/10.1146/annurev-pathol-012615-044359>
29. ŠRÁMKOVÁ, Monika, Michaela DUŠKOVÁ a Luboslav STÁRKA. Změny vybraných adipokínů v průběhu menstruačního cyklu. *Diabetologie - Metabolismus - Endokrinologie - Výživa*. 2015, **18**(4), 196-201. ISSN 1211-9326. Dostupné také z: <http://www.tigis.cz/casopisy/pro-lekare/diabetologie-metabolismus-endokrinologie-vyiva>

30. ROSE, D. P., D. KOMNINO, G. D. STEPHENSON a Clifford A. HUDIS. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer: Tumor Microenvironment and Inflammation. *Obesity Reviews*[online]. 2004, **5**(3), 153-165 [cit. 2019-12-01]. DOI: 10.1111/j.1467-789X.2004.00142.x. ISSN 1467-7881. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1467-789X.2004.00142.x>
31. BHARDWAJ, Priya, CheukMan C. AU, Alberto BENITO-MARTIN, Heta LADUMOR, Sofya OSHCHEPKOVA, Ruth MOGES a Kristy A. BROWN. Estrogens and breast cancer: Mechanisms involved in obesity-related development, growth and progression. *The Journal of Steroid Biochemistry and Molecular Biology* [online]. 2019, **189**, 161-170 [cit. 2019-12-01]. DOI: 10.1016/j.jsbmb.2019.03.002. ISSN 09600760. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960076019300160>
32. PAYER, Juraj, Peter JACKULIAK a M. NAGYOVÁ. Obezita a riziko karcinómov. *Vnitřní lékařství*. 2010, **56**(10), 1082-1087. ISSN 0042-773X. Dostupné také z: <http://www.vnitrnilekarstvi.cz/vnitri-lekarstvi-archiv-cisel>
33. IYENGAR, Neil M., Ayca GUCALP, Andrew J. DANNENBERG a Clifford A. HUDIS. Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. *Journal of Clinical Oncology* [online]. 2016, **34**(35), 4270-4276 [cit. 2019-12-02]. DOI: 10.1200/JCO.2016.67.4283. ISSN 0732-183X. Dostupné z: <http://ascopubs.org/doi/10.1200/JCO.2016.67.4283>
34. DYLEVSKÝ, Ivan. *Funkční anatomie*. Praha: Grada, 2009. ISBN 978-80-247-3240-4. Dostupné také z: <https://www.bookport.cz/kniha/funkcni-anatomie-1888/>
35. WARD, Jeremy P. T. a R. W. A. LINDEN. *Základy fyziologie*. Praha: Galén, c2010. Základy. ISBN 978-80-7262-667-0.
36. STRÁNSKÁ, Zuzana a Štěpán SVAČINA. Myokiny – hormony svalové tkáně. *Vnitřní lékařství*. 2015, **61**(4), 365-368. ISSN 0042-773X. Dostupné také z: <http://www.prolekare.cz/vnitri-lekarstvi-clanek/myokiny-hormony-svalove-tkane-51885>
37. IIZUKA, Kenji, Takuji MACHIDA a Masahiko HIRAFUJI. Skeletal Muscle Is an Endocrine Organ. *Journal of Pharmacological Sciences* [online]. 2014, **125**(2), 125-131 [cit. 2019-12-26]. DOI: 10.1254/jphs.14R02CP. ISSN 1347-8613. Dostupné z: <http://jlc.jst.go.jp/DN/JST.JSTAGE/jphs/14R02CP?lang=en&from=CrossRef&type=abstract>

38. SCHNYDER, Svenia a Christoph HANDSCHIN. Skeletal muscle as an endocrine organ: PGC-1 α , myokines and exercise. *Bone* [online]. 2015, **80**, 115-125 [cit. 2019-12-26]. DOI: 10.1016/j.bone.2015.02.008. ISSN 87563282. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S8756328215000459>
39. KARSTOFT, Kristian a Bente K. PEDERSEN. Skeletal muscle as a gene regulatory endocrine organ. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care* [online]. 2016, **19**(4), 270-275 [cit. 2019-12-26]. DOI: 10.1097/MCO.0000000000000283. ISSN 1363-1950. Dostupné z: <http://content.wkhealth.com/linkback/openurl?sid=WKPTLP:landingpage&an=00075197-201607000-00006>
40. HOFFMANN, Christoph a Cora WEIGERT. Skeletal Muscle as an Endocrine Organ: The Role of Myokines in Exercise Adaptations. *Cold Spring Harbor Perspectives in Medicine* [online]. 2017, **7**(11) [cit. 2019-12-26]. DOI: 10.1101/cshperspect.a029793. ISSN 2157-1422. Dostupné z: <http://perspectivesinmedicine.cshlp.org/lookup/doi/10.1101/cshperspect.a029793>
41. LI, Fengna, Yinghui LI, Yehui DUAN, Chien-An A. HU, Yulong TANG a Yulong YIN. Myokines and adipokines: Involvement in the crosstalk between skeletal muscle and adipose tissue. *Cytokine & Growth Factor Reviews* [online]. 2017, **33**, 73-82 [cit. 2019-12-27]. DOI: 10.1016/j.cytogfr.2016.10.003. ISSN 13596101. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1359610116300910>
42. GIUDICE, Jimena a Joan M TAYLOR. Muscle as a paracrine and endocrine organ. *Current Opinion in Pharmacology* [online]. 2017, **34**, 49-55 [cit. 2019-12-28]. DOI: 10.1016/j.coph.2017.05.005. ISSN 14714892. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1471489217300024>
43. LIANG, Huiyun a Walter F. WARD. PGC-1 α : a key regulator of energy metabolism. *Advances in Physiology Education* [online]. 2006, **30**(4), 145-151 [cit. 2019-12-28]. DOI: 10.1152/advan.00052.2006. ISSN 1043-4046. Dostupné z: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/advan.00052.2006>
44. PEDERSEN, Line, Manja IDORN, Gitte H. OLOFSSON, et al. Voluntary Running Suppresses Tumor Growth through Epinephrine- and IL-6-Dependent NK Cell Mobilization and Redistribution. *Cell Metabolism* [online]. 2016, **23**(3), 554-562 [cit. 2019-12-28]. DOI: 10.1016/j.cmet.2016.01.011. ISSN 15504131. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1550413116300031>
45. DALAMAGA, Maria. Interplay of adipokines and myokines in cancer pathophysiology: Emerging therapeutic implications. *World Journal of Experimental Medicine* [online]. 2013, **3**(3) [cit. 2019-12-28]. DOI: 10.5493/wjem.v3.i3.26. ISSN 2220-315X. Dostupné z: <http://www.wjgnet.com/2220-315X/full/v3/i3/26.htm>

46. CHAJÈS, Véronique a Isabelle ROMIEU. Nutrition and breast cancer. *Maturitas* [online]. 2014, **77**(1), 7-11 [cit. 2019-12-31]. DOI: 10.1016/j.maturitas.2013.10.004. ISSN 03785122. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378512213003149>
47. CHLEBOWSKI, Rowan T. Nutrition and physical activity influence on breast cancer incidence and outcome. *The Breast* [online]. 2013, **22**, S30-S37 [cit. 2019-12-31]. DOI: 10.1016/j.breast.2013.07.006. ISSN 09609776. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0960977613001410>
48. ZLATOHLÁVEK, Lukáš. *Klinická dietologie a výživa*. Praha: Current Media, 2016. Medicus. ISBN 978-80-88129-03-5.
49. MANNI, A, J P RICHIE, S E SCHETTER, A CALCAGNOTTO, N TRUSHIN, C ALIAGA a K EL-BAYOUMY. Stearoyl-CoA desaturase-1, a novel target of omega-3 fatty acids for reducing breast cancer risk in obese postmenopausal women. *European Journal of Clinical Nutrition* [online]. 2017, **71**(6), 762-765 [cit. 2019-12-31]. DOI: 10.1038/ejcn.2016.273. ISSN 0954-3007. Dostupné z: <http://www.nature.com/articles/ejcn2016273>
50. ROCK, Cheryl L., Colleen DOYLE, Wendy DEMARK-WAHNEFRIED, et al. Nutrition and physical activity guidelines for cancer survivors. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [online]. 2012, **62**(4), 242-274 [cit. 2019-12-31]. DOI: 10.3322/caac.21142. ISSN 00079235. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.3322/caac.21142>
51. TOMÍŠKA, Miroslav. *Výživa onkologických pacientů*. Praha: Mladá fronta, 2018. Edice postgraduální medicíny. ISBN 978-80-204-4064-8.
52. KŘÍŽOVÁ, Ludmila, Kateřina DADÁKOVÁ, Jitka KAŠPAROVSKÁ a Tomáš KAŠPAROVSKÝ. Isoflavones. *Molecules* [online]. 2019, **24**(6) [cit. 2019-12-31]. DOI: 10.3390/molecules24061076. ISSN 1420-3049. Dostupné z: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/6/1076>
53. MOUROUTI, Niki, Meropi D. KONTOGIANNI, Christos PAPAVALAGELIS a Demosthenes B. PANAGIOTAKOS. Diet and breast cancer: a systematic review. *International Journal of Food Sciences and Nutrition* [online]. 2014, **66**(1), 1-42 [cit. 2019-12-31]. DOI: 10.3109/09637486.2014.950207. ISSN 0963-7486. Dostupné z: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/09637486.2014.950207>
54. WISEMAN, Martin. The Second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research Expert Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. *Proceedings of the Nutrition Society* [online]. 2008, **67**(3), 253-256 [cit. 2020-01-01]. DOI: 10.1017/S002966510800712X. ISSN 0029-6651. Dostupné z: <https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S002966510800712X/type/journal-article>

55. KOHLER, L. N., D. O. GARCIA, R. B. HARRIS, E. OREN, D. J. ROE a E. T. JACOBS. Adherence to Diet and Physical Activity Cancer Prevention Guidelines and Cancer Outcomes: A Systematic Review. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention* [online]. 2016, **25**(7), 1018-1028 [cit. 2020-01-01]. DOI: 10.1158/1055-9965.EPI-16-0121. ISSN 1055-9965. Dostupné z: <http://cebp.aacrjournals.org/cgi/doi/10.1158/1055-9965.EPI-16-0121>
56. Dietary Reference Values for nutrients Summary report. *EFSA Supporting Publications* [online]. 2017, **14**(12) [cit. 2019-12-19]. DOI: 10.2903/sp.efsa.2017.e15121. ISSN 23978325. Dostupné z: <http://doi.wiley.com/10.2903/sp.efsa.2017.e15121>
57. *Referenční hodnoty pro příjem živin: (DACH)* [online]. 2. vydání. Praha: Společnost pro výživu, 2019 [cit. 2020-01-01]. ISBN 978-80-906659-3-4.
58. Výživová doporučení pro obyvatelstvo České republiky. *Výživová doporučení pro obyvatelstvo České republiky* [online]. 2012 [cit. 2019-12-18]. Dostupné z: <http://www.vyzivaspol.cz/rubrika-dokumenty/konecne-zneni-vyzivovych-doporuceni.html>
59. Cancer Prevention Recommendations | World Cancer Research Fund International. World Cancer Research Fund International [online]. Dostupné z: <https://www.wcrf.org/dietandcancer/cancer-prevention-recommendations>
60. WISEMAN, Martin J. Nutrition and cancer: prevention and survival. *British Journal of Nutrition* [online]. 2019, **122**(05), 481-487 [cit. 2020-01-01]. DOI: 10.1017/S0007114518002222. ISSN 0007-1145. Dostupné z: https://www.cambridge.org/core/product/identifier/S0007114518002222/type/journal_article
61. ARENDS, Jann, Patrick BACHMANN, Vickie BARACOS, et al. ESPEN guidelines on nutrition in cancer patients. *Clinical Nutrition* [online]. 2017, **36**(1), 11-48 [cit. 2020-01-01]. DOI: 10.1016/j.clnu.2016.07.015. ISSN 02615614. Dostupné z: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0261561416301819>
62. SVAČINA, Štěpán. *Klinická dietologie*. Praha: Grada, 2008. ISBN 978-80-247-2256-6.
63. ZADÁK, Zdeněk a Jaroslav KVĚTINA. *Metodologie předklinického a klinického výzkumu v metabolismu, výživě, imunologii a farmakologii*. Praha: Galén, c2011. ISBN 978-80-7262-748-6.
64. KLEINWÄCHTEROVÁ, Hana a Zuzana BRÁZDOVÁ. *Výživový stav člověka a způsoby jeho zjišťování. 2.*, přepracované vydání. Brno: Institut pro další vzdělávání pracovníků ve zdravotnictví, 2001. ISBN 80-7013-336-8.
65. TUKA, Vladimír. *Preventivní kardiologie pro praxi*. Praha: NOL-nakladatelství odborné literatury, 2018. ISBN 978-80-903929-6-0.

66. TUKA, Vladimír, Martina DAŇKOVÁ, Karel RIEGEL a Martin MATOULEK. Pohybová aktivita – svatý grál moderní medicíny? *Vnitřní lékařství*. 2017, **63**(10), 729-736. ISSN 0042-773X. Dostupné také z: <http://www.prolekare.cz/vnitri-lekarstvi-clanek/pohybova-aktivita-svaty-gral-moderni-mediciny-62150>
67. MATOULEK, Martin. *Manuál praktické obezitologie: nejen pro praktické lékaře*. 2. vydání. Praha : NOL, 2019. 204 stran : ilustrace, tabulky ; 22 cm. ISBN: 970-80-903929-7-7.
68. SCHMITZ, Kathryn H., Anna M. CAMPBELL, Martijn M. STUIVER, et al. Exercise is medicine in oncology: Engaging clinicians to help patients move through cancer. *CA: A Cancer Journal for Clinicians* [online]. 2019, **69**(6), 468-484 [cit. 2020-01-19]. DOI: 10.3322/caac.21579. ISSN 0007-9235. Dostupné z: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.3322/caac.21579>
69. SVAČINA, Štěpán, Martin FRIED, Svatopluk BÝMA a Martin MATOULEK. *Obezita: doporučené diagnostické a terapeutické postupy pro všeobecné praktické lékaře 2018*. Praha: Centrum doporučených postupů pro praktické lékaře, Společnost všeobecného lékařství, [2018]. Doporučené postupy pro praktické lékaře. ISBN 978-80-88280-07-1.
70. EHIS: Evropské výběrové šetření o zdraví EHIS (European Health Interview Survey). Ústav zdravotnických informací a statistiky ČR [online]. Praha: © ÚZIS ČR, 2010–2018 [cit. 2020-04-20]. Dostupné z: <http://www.uzis.cz/ehis>

Seznam tabulek

Tabulka 1 Vývoj v čase diagnózy C50 ZN prsu u žen vyjádřené incidencí a mortalitou	3
Tabulka 2 Incidence diagnózy C 50 podle věkové struktury.....	4
Tabulka 3 Vývoj zastoupení klinických stádií od roku 1997 do roku 2017	4
Tabulka 4 Nejdůležitější rizikové faktory modifikující základní celoživotní riziko onemocnění.....	7
Tabulka 5 Doporučení pro prevenci vzniku nádorových onemocnění WCRF/AICR	32
Tabulka 6 Potencionální dopad výživy, fyzické aktivity na stoupající riziko onkologického onemocnění [60].	33
Tabulka 7 Přehled hodnot body mass index	36
Tabulka 8 Metabolické riziko podle obvodu pasu.....	37
Tabulka 9 Borgova škála	43
Tabulka 10 Parametr celkové energie.....	55
Tabulka 11 Parametr bílkoviny.....	55
Tabulka 12 Parametr sacharidy.....	55
Tabulka 13 Parametr tuky.....	56
Tabulka 14 Parametr vláknina	56
Tabulka 15 Parametr počet kroků	56
Tabulka 16 Parametr tělesná hmotnost.....	57
Tabulka 17 Parametr tělesný tuk	57
Tabulka 18 Parametr svalová tkáň.....	57
Tabulka 19 Hodnoty párového t-testu	58

Seznam obrázků

Obrázek 1 Vliv myokinuů na jednotlivé orgány [38]	27
---	----

Seznam grafů

Graf 1 Hodnota BMI.....	45
Graf 2 Počet pacientek.....	46
Graf 3 Věkové rozložení souboru pacientek.....	46
Graf 4 Doba od stanovení diagnózy	47
Graf 5 Přehled léčebných modalit před intervencí	48
Graf 6 Přehled léčebných modalit při probíhající intervenci.....	48
Graf 7 Změna hmotnosti po stanovení diagnózy	51
Graf 8 Hodnocení stravovacího režimu podle doporučení WCRF/AICR a SPV	52
Graf 9 Hodnocení množství vlákniny	53
Graf 10 Hodnocení počtu kroků	54

Přílohy

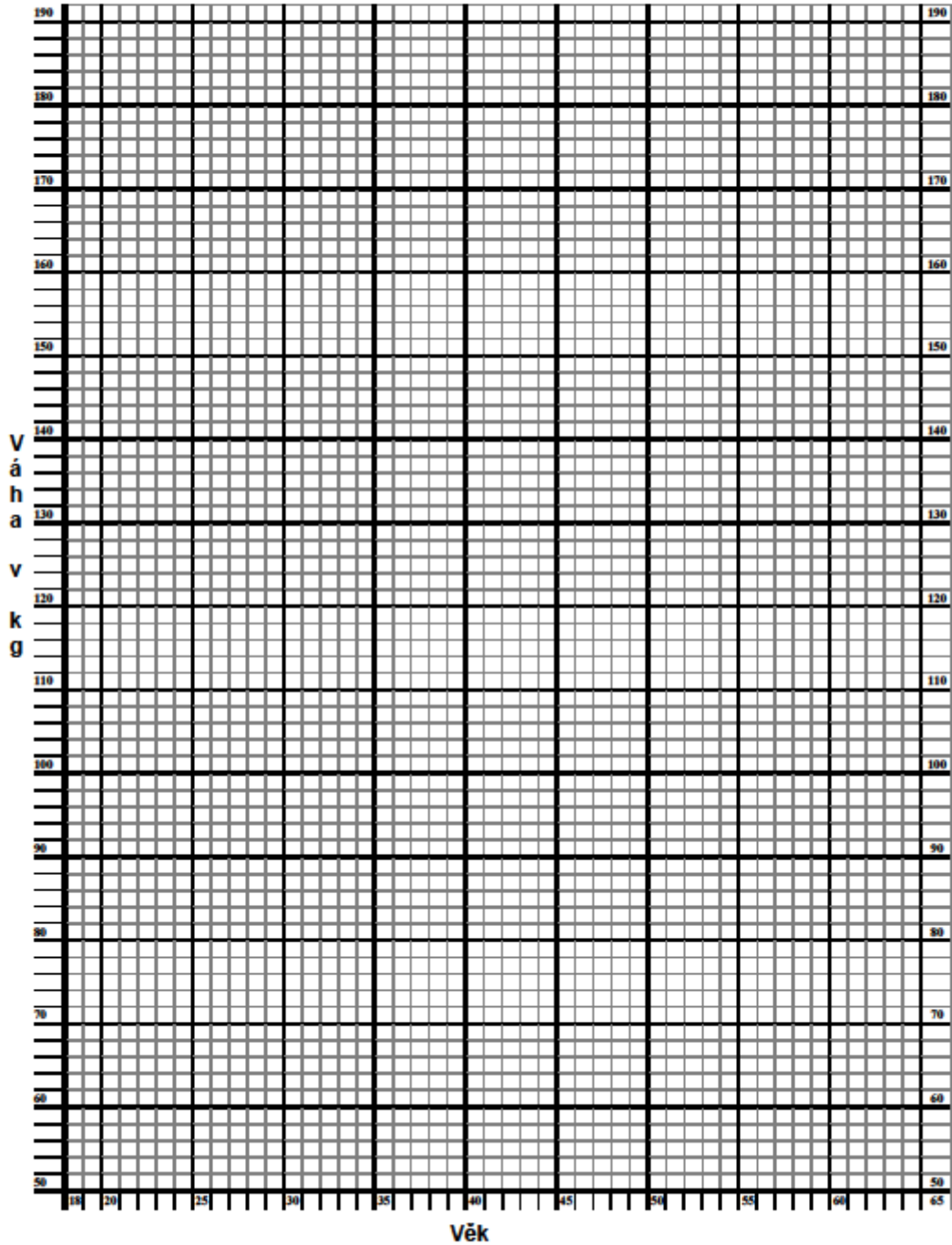
Příloha 1 Graf váhy.....	79
--------------------------	----

Příloha 1 Graf váhy

GRAF VÁHY

Jméno: Příjmení: Datum narození:
Datum vyplnění:

Zakreslete prosím do grafu, jak se Vaše váha v průběhu let změnila, a připište, čím byla změna podmíněna (dieta, porod, farmakoterapie, úraz, změna zaměstnání, stress atd.)



3. interní klinika 1. LF UK a VFN Praha

Protokol o úplnosti náležitostí magisterské práce

Titul, jméno, příjmení: Bc. Věra Andrášková

Název práce: Nutriční a pohybová intervence u pacientek s nádory prsu

Typ práce: Diplomová

Vedoucí práce: doc. MUDr. Martin Matoulek, Ph.D.

Prohlašuji, že jsem odevzdal (a) vysokoškolskou kvalifikační práci v souladu s:

Opatřením rektora č. 6/2010 (dostupné z <http://www.cuni.cz/UK-3470.html>)

Opatřením rektora č. 8/2011 (dostupné z <http://www.cuni.cz/UK-3735.html>)

Opatřením děkana č. 10/2010 (dostupné z http://www.lf1.cuni.cz/file/21321/opad10_10.pdf)

Zároveň prohlašuji, že jsem do Studijního informačního systému vložil (a) plný **text vysokoškolské kvalifikační práce** včetně všech povinných souborů podle typu práce:

- abstrakt ČJ

- abstrakt AJ

Při vkládání textu práce a všech souborů jsem postupoval (a) podle návodu dostupného z http://www.lf1.cuni.cz/file/25838/navod_vkladani_prace.pdf.

Nahrané soubory jsem následně zkontroloval (a).

Odpovídám za správnost a úplnost elektronické verze práce a všech dalších vložených elektronických souborů.

1 exemplář práce svázaný v pevné plátěné vazbě obsahuje všechny povinné náležitosti:

Příloha č. 1 – Titulní strana, Prohlášení diplomanta, Identifikační záznam, abstrakt v ČJ a AJ - http://www.lf1.cuni.cz/file/21323/opad10_10_pril1.pdf

Příloha č. 6 – Prohlášení zájemce o nahlédnutí - http://www.lf1.cuni.cz/file/21329/opad10_10_pril6.pdf

Datum:

Podpis studenta

Kontrolu úplnosti náležitostí provedla osoba pověřená garantem: