

ALKOHOL IN RAK

Primož Strojan

Onkološki inštitut Ljubljana

Povzetek

Alkohol je eden najpomembnejših vzrokov za obolevnost prebivalstva, ki pomembno prispeva tudi k umrljivosti. Uživanje alkoholnih pijač je iz številnih vidikov sporna, vendar hkrati ena najbolj razširjenih in zato očitno družbeno (še) sprejemljivih razvad. Vzročno zvezo med alkoholom in nastankom nekaterih vrst raka so potrdile številne raziskave. V prispevku so opisani obseg problema uživanja alkoholnih pijač v svetu in Sloveniji, molekularni mehanizmi, ki vodijo v nastanek raka, z alkoholom povezana ogroženost za nastanek nekaterih vrst raka ter ukrepi, usmerjeni v obvladovanje uživanja alkohola in z njim povezano obolevnostjo za rakom.

Uvod

Ime »alkohol« je arabskega porekla (al-ǧhul). Kemično so alkoholi organske spojine, v katerih je hidroksilna skupina (–OH) vezana na ogljikov atom v alkilni ali substituirani alkilni skupini. Najbolj poznan alkohol je etanol, ki nastane s fermentacijo sladkorjev: je hlapna tekočina brez barve, ki daje pekoč okus in vonj (1).

Alkoholne pijače so napitki, ki vsebujejo alkohol, običajno etanol, redkeje metanol (šmarnica). Imajo značilne psihofizične učinke na centralni živčni sistem, ki vodijo v opijanjanje, pa tudi na druga tkiva oziroma organe, kjer prav tako lahko sprožijo nastanek različnih biokemičnih in patomorfoloških sprememb ter povzročajo odvisnost. Občutek sproščenosti oziroma odprava socialne inhibicije, ki jo alkoholne pijače tudi povzročajo, jih dela priljubljene v številnih kulturnih sredinah. Obstajajo seveda izjeme, ki jih pogojujejo predvsem verski, redkeje zakonski zadržki ali celo prepoved uživanja alkoholnih pijač (2).

Glavne vrste alkoholnih pijač so pivo, vino in žganje, ki se poleg okusa in drugih organoleptičnih lastnosti razlikujejo predvsem po vsebnosti alkohola. Glede na količino in način uživanja alkoholnih pijač se ljudje razvrščamo v več skupin: abstinenti (popolni ali delni nealkoholiki oziroma protialkoholiki); zmerne občasni ali redni pivci; pijanci ali alkoholiki (ljudje, zasvojeni z alkoholom); in ozdravljeni alkoholiki (2).

Ena merica (enota) zaužite alkoholne pijače (angl. one drink) je v slovenski raziskavi Zdravje in vedenjski slog prebivalcev Slovenije pomenila 10 g čistega alkohola, ki ga najdemo v 1 dl vina, v 2,5 dl piva oziroma v 0,3 dl žganja (3).

Obseg problema

Uživanje alkohola je povezano s številnimi zdravstvenimi problemi, od akutnih stanj do kroničnih bolezni in smrti. Alkohol je drugi po vrsti med dejavniki ogroženosti, takoj za tobakom (v Evropi na tretjem mestu, za tobakom in povišanim krvnim pritiskom), za obolevnost prebivalstva in vzrok pomembnega deleža smrti, predvsem v bogatejših državah. Uživanje alkohola je med drugim povezano tudi z nastankom nekaterih vrst raka. Ogroženost za raka se med različnimi vrstami alkoholnih pijač ne razlikuje in je povezano s količino zaužitega alkohola.

Približno dve milijardi ljudi po svetu redno uživa alkoholne pijače: ocenjena povprečna dnevna količina zaužitega alkohola na prebivalca je 13 g, kar predstavlja približno eno merico alkoholne pijače. Vzorci uživanja alkoholnih pijač se v svetu močno razlikujejo. Največja poraba alkohola je še vedno v Evropi: količina zaužitega alkohola je tu več kot dvakrat višja od svetovnega povprečja, čeprav se je tudi v Evropi poraba alkohola na prebivalca v zadnjih treh desetletjih zniževala. Podatki kažejo, da popije odrasel Evropejec (starejši od 15 let) v povprečju 10,7 l čistega alkohola na leto. Najvišja poraba alkohola je v Srednji in Vzhodni Evropi (Latvija, Romunija, Avstrija; 12,2 l čistega alkohola na prebivalca) in najnižja v sredozemski regiji (Italija, Malta, Grčija; 7-8 l čistega alkohola na prebivalca). Moški pogosteje in v večjih količinah uživajo alkoholne pijače kot ženske. Enako razmerje velja med skupino mladih in srednje starih na eni strani ter skupino starejših na drugi strani. Ženske z visoko izobrazbo popijejo več alkohola, medtem ko je pri moških odnos med količino zaužitega alkohola in stopnjo izobrazbe obratnosorazmeren (4, 5).

Po navedbah Nacionalnega inštituta za javno zdravje Republike Slovenije (prej Inštitut za varovanje zdravja Republike Slovenije) se Slovenija po porabi alkohola (registrirani in neregistrirani) uvršča na peto mesto med državami članicami Evropske skupnosti, po podatkih Organizacije za ekonomsko sodelovanje in razvoj (angl. Organization for Economic Co-operation and Development, OECD) pa zaseda deseto mesto (3, 6). Med leti 1999-2008 je bila v Sloveniji registrirana letna poraba alkohola med 10,3 in 13,5 litra čistega alkohola na odraslega prebivalca. Poleg registrirane porabe alkohola je v Sloveniji velika težava tudi obsežna neregistrirana poraba alkohola iz domače proizvodnje. Slovenska raziskava »Z zdravjem povezan vedenjski slog«, ki je bila v letih 2001-2008 izpeljana med prebivalci, starimi od 25 do 64 let, je pokazala, da znaša prevalenca čezmernega pitja okoli 10 % (ženske >10 g čistega alkohola na dan, moški >20 g čistega alkohola na dan) in visoko tveganega opijanja več kot 40 % (ženske 4 meric dnevno, moški 6 meric dnevno). Spodbudno je, da je bil trend v obeh primerih v opazovanem obdobju v upadanju in da se je delež abstinentov v Sloveniji v tem času povečal s 13,6 % na 18,6 % (3).

Molekularni mehanizmi z alkoholom spodbujene kancerogeneze

Kancerogeno delovanje alkohola je tesno povezano z metabolizmom etanola, ki se v celicah s pomočjo alkoholne dehidrogenaze (ADH) in citokroma P450 2E1 (CYP2E1) metabolizira v acetaldehid. Slednji se v nadaljevanju oksidira v acetat s pomočjo acetaldehidne dehidrogenaze (ALDH) (7).

Obstajajo čvrsti dokazi o mutagenem in karcinogenem učinkovanju acetaldehida, ki je ključen karcinogen v procesu z alkoholom posredovane kancerogeneze. Acetaldehid se na številnih mestih vpleta v sintezo in popravilo DNA (5, 7):

- povzročča točkovne mutacije v hipoksantin/gvanin fosforiboziltransferaznem lokusu človeških limfocitov, inducira zamenjavo sestrskih kromatid in večje kromosomske aberacije;
- povzročča vnetje in metaplazijo epitelija in povečuje celično poškodbo, ki spremlja regeneracijo sluznice;
- neposredno inhibira encim O-6-metil-gvaniltransferazo, ki sodeluje v popravilu poškodb, povzročenih z alkilirajočimi agensi;
- veže se na celične beljakovine in DNA, kar vodi v morfološke in funkcionalne okvare celic in imunološko kaskadno reakcijo. Nastanek stabilnih vključkov lahko sproži nastanek okvar v replikaciji in/ali mutacije onkogenov ali tumorskih zaviralnih genov.

Povečana tkivna vsebnost acetaldehida ni le neposredni rezultat količine zaužitega etanola, temveč je lahko tudi rezultat s kroničnim pitjem spodbujenih sprememb v pretvorbi etanola v celičnih encimskih procesih oziroma v bakterijah (5, 7):

- aktivnost ADH je prisotna v skoraj vseh tkivih v telesu. Obstaja sedem izoencimov človeške ADH, ki jih kodira sedem genov in so na osnovi strukturnih značilnosti razvrščeni v pet razredov; v metabolizmu alkohola sodelujejo predvsem izoencimi razreda I. ADH so lahko specifične za posamezna tkiva (npr. ADH2 v jetrih, ADH4 v sluznici zgornjega gastrointestinalnega trakta). Po drugi strani sta gena ADH1B in ADH1C poliformna oziroma prisotna v različnih alelnih oblikah: kodirata encimske molekule z različno aktivnostjo, ki so torej zmožne tvorbe različnih količin acetaldehida. Drug ključni encim, CYP2E1, ki pri abstinentih tvori le manjšo količino acetaldehida, je pri kroničnih alkoholikih induciran in prispeva kar do 30 % k celokupnemu metabolizmu etanola. Z delovanjem CYP2E1 je povezana tudi tvorba reaktivnih kisikovih spojin (angl. reactive oxygen species, ROS), ki so prav tako povezane z alkoholom izzvano kancerogenezo, in aktivacija različnih prokancerogenov, prisotnih v hrani in tobačnem dimu.
- ADH-aktivnost je bila dokazana v aerobnih in mikroaerobnih pogojih v številnih bakterijah, ki so del normalne ustne mikroflore. Oksidativna

pretvorba etanola v acetaldehid in omejeno metaboliziranje slednjega v acetat s strani ustnih bakterij se izraža v 10- do 100-krat višji koncentraciji acetaldehida v slini v primerjavi s krvjo, ki prihaja v neposreden stik s sluznico in jo draži. Na pomen mikrobov pri tvorbi acetaldehida kažejo rezultati uporabe antiseptičnih ustnih vodnic: ob njihovi uporabi so bile v slini izmerjene pomembno nižje količine acetaldehida, kar po drugi strani izpostavlja pomen ustne oziroma zobne higiene pri nastanku raka v tem področju. Kadiilci naj bi imeli v slini dvakrat višjo raven acetaldehida kot nekadiilci, kar naj bi bilo prav tako posledica sprememb v sestavi ustne mikroflore zaradi kajenja, tj. razraščanja gliv in gram-pozitivnih bakterij, ki zaradi višje bakterijske ADH-aktivnosti tvorijo več AA. Podobno so v presnovo etanola vpletene črevesne bakterije: z antibiotiki povzročeno uničenje aerobne želodčno-črevesne flore zmanjšuje ADH-aktivnost v vzorcih blata, eliminacijo etanola oziroma tvorbo acetaldehida v kolonu.

- Okrnjeno metaboliziranje acetaldehida v acetat tudi povišuje koncentracijo prvega in ogroženost za nastanek raka. Pri približno 40-50 % Azijcev je aktivnost ALDH2 pomembno znižana zaradi aminokislinske zamenjave (lizin-glutamin), nastale kot posledica polimorfizma enega nukleotida (G-A, znotraj kodirajoče regije gena ALDH2).

V jetrih, ki imajo učinkovit aparat za presnavljanje acetaldehida, je ta manj pomemben kancerogen: tu igrata (pri nastanku hepatocelularnega karcinoma) pomembnejšo vlogo oksidativni stres in ciroza. Oksidativna poškodba (stres) je posledica tvorbe ROS (npr. superoksidni anion, vodikov peroksid), ki so eden od rezultatov uživanja alkoholnih pijač. Vzrok za nastanek ROS je tudi vnetje, kopičenje železa in tvorba dušikovega oksida, kar je vse lahko v vzročni zvezi z uživanjem alkohola (7).

Z alkoholom povzročeno povišanje ravni androgenov in estrogenov naj bi bilo povezano z razvojem hormonsko odvisnega raka dojke (predvsem pri bolnicah s tumorji, ki izražajo estrogenske receptorje) (8). Med druge toksične učinke uživanja alkoholnih pijač, ki sodelujejo pri razvoju raka, sodita še gastroezofagealna refluksna bolezen in supresija imunskega sistema. Onkogeno učinkovanje alkohola je lahko tudi posledica metabolizma nekaterih pro-kancerogenov, posredovanega s CYP2E1, kot so npr. nitrozamini, policiklični ogljikovodiki in aflatoskini, vpletanja v presnovo retinoidov in metilacijske procese v celici (5, 7).

Uživanje alkohola in ogroženost za nastanek raka

Uživanje alkoholnih pijač je vzročno povezano z raki zgornjega dela dihal in prebavil (tj. ustne votline, žrela, grla, požiralnika – tudi v odsotnosti kajenja!), debelega črevesa in danke, jeter ter dojke. Ogroženost je odvisna od količine zaužitega alkohola: ta odvisnost je enosmerna in brez prazne vrednosti, kar

pomeni, da ogroženost ni omejena le na hude pivce, temveč je zvišano tudi pri blagih pivcih. Na stopnjo tveganja za nastanek raka vpliva tudi vzorec pitja alkohola: najvišje je pri rednih uživalcih zelo velikih količin alkohola (tj. rednih hudih pivcih). Vsako zmanjšanje uživanja alkohola znižuje ogroženost za raka, vendar posameznik tudi ob popolni opustitvi alkohola nikoli ne doseže stopnje, ki jo beležimo pri doživljenjskih abstinentih (5).

Ocenjujejo, da je delež rakov, povzročenih z uživanjem alkoholnih pijač, pri moških 10-% in pri ženskah 3-%. Ta delež je znatno višji v skupinah bolnikov s prej omenjenimi vrstami raka in variira glede na stopnjo izpostavljenosti alkoholu, značilno za posamezno področje ali državo: 25-44 % pri rakah zgornjih dihal in prebavi, 18-33 % pri raku jeter, 4-17 % pri raku kolona in danke, in okoli 5 % pri ženskah z rakom dojk (4, 5).

V tabeli 1 so prikazane stopnje tveganja za rake, katerih nastanek je dokazljivo povezan z uživanjem alkoholnih pijač. Spisek raziskav – metaanaliz, navedenih v tabeli, je povzet po članku, ki predstavlja stališče Mednarodne agencije za raziskave raka (angl. International Agency for Research on Cancer, IARC) do povezave med uživanjem alkoholnih pijač in nastankom raka (5).

Tabela 1. Rezultati metaanaliz odnosa med uživanjem alkohola in ogroženostjo za raka glede na stopnjo zaužitega alkohola (povzeto po Ref. 5)

Vrsta raka (ref.)	Razmerje obov	
	Blagi pivci ¹	Hudi pivci ²
Ustna votlina (9)	1.17	4.64
Žrelo (9)	1.23	6.64
Rak ustnega žrela (10)	2.55	5.40
Grlo (11)	0.88	2.62
Požiralnik (12, 13)	0.92; 1.32	1.16; 3.35
Kolon in danko (14)	1.21	1.52
Rak jajčnika	10%	nezadostni
Jetra (15)	1.19	1.30
Dojka, ženske (15, 16)	1.05; 1.25	1.55

¹ merica/dan ali 12.5 g/dan

² 4 merice/dan ali 50g/dan

Priporočeni ukrepi za znižanje porabe alkohola in pričakovani učinki

Priporočila za zmanjšanje porabe alkohola in s tem znižanje tveganja za razvoj raka oziroma zmanjšanje incidence slednjega so dobro poznani in nedvoumni. Prvi poziv za izdelavo in implementacijo ustreznih ukrepov in zakonodaje je Svetovna zdravstvena organizacija naslovila na svoje članice že leta 1979. Tozadevni napor so leta 2010 privedli do sprejetja globalne strategije, usmerjene proti škodljivi rabi alkohola, ki se nanaša na deset tarčnih področij: zdravstveni sektor in manjše skupnosti ljudi, prometna politika, dostopnost alkohola, oglaševalna politika in politika cen, negativni učinki zastrupitve z alkoholom, nelegalna produkcija alkohola. Svetovna zdravstvena organizacija je ob upoštevanju štirih ključnih kriterijev (zmožnost, dostopnost, učinkovitost, sprejemljivost) kot najbolj učinkovite prepoznala tiste ukrepe, ki omejujejo dostopnost alkoholnih pijač (licenciranje, prepoved prodaje mladoletnikom, določitev minimalne starosti za nakup alkohola) in njihovo oglaševanje, ter ustrezno visoko obdavčitev (cenovna politika, davki, trošarina). Ti ukrepi vplivajo predvsem na to, v kolikšni meri si alkoholne pijače lahko privoščimo. Med manj popularne ukrepe sodijo skrb za varnost v cestnem prometu (omejitev oziroma ničelna koncentracija alkohola v krvi za vse voznike, redna in nakužna testiranja voznikov), svetovalni programi in zdravljenje motenj zaradi uživanja alkohola (3, 5).

V splošnem države z bolj radikalno politiko obdavčitve alkoholnih pijač beležijo nižjo porabo alkohola na prebivalca. Tovrstni ukrepi imajo večji učinek v skupini zmernih pivcev kot hudih pivcev, pri ženskah ali mladih. Ugotovljeno je bilo, da povišanje cene alkohola za 10 % zniža njegovo porabo za 4,4 %, odvisno od vrste alkoholne pijače. V Britanski Kolumbiji je npr. 10-% povišanje cene alkohola znižalo porabo žganja za 6,8 %, vina za 8,9 %, sladkih alkoholnih pijač za 13,9 % in piva za 1,5 % (5).

Kaj lahko pričakujemo od zmanjšanja uživanja alkoholnih pijač? Ocenjujejo, da naj bi se ogroženost za nastanek raka med Evropejci zmanjšala pri moških, ki dnevno popijejo manj kot dve merici (<20 g) čistega alkohola, in pri ženskah, ki popijejo dnevno manj kot eno merico (<10 g) čistega alkohola, za 6 % glede na pive, ki dnevno zaužijejo večje količine alkohola. Z zmanjšanjem dnevne porabe alkohola s štirih ali več meric na eno samo ali celo manj naj bi se ogroženost za nastanek hepatocelularnega karcinoma znižala za 21 %, raka črevesa in danke za 31 % in raka dojke pri ženskah za 30 %. Priporočilo 4. izdaje Evropskega kodeksa proti raku (angl. European Code against Cancer, ECAC) se zato glasi: »Če uživate katere koli vrste alkohola, omejite vnos. Za preprečitev raka je boljše ne piti alkohola.« (5).

Zaključek

Uživanje alkoholnih pijač dokazljivo prispeva k razvoju raka pri pomembnem deležu bolnikov z rakom zgornjega dela dihal in prebavil, debelega črevesa in danke, jeter ter dojk. Najpomembnejši kancerogen je etanol oziroma njegov metabolit acetaldehid, ki preko različnih molekularnih mehanizmov vodi do preobrazbe celice v maligno. Preventivni ukrepi lahko učinkovito zmanjšajo porabo alkohola: kot najučinkovitejši so se izkazali omejitve oglaševanja in dostopnosti do alkoholnih pijač ter ustrezna cenovna politika. Z omejitvijo ali ukinitvijo pitja alkohola lahko učinkovito zmanjšamo ogroženost za razvoj raka. Zato v zadnji izdaji ECAC priporoča posameznikom popolno prenehanje ali vsaj omejitev uživanja vseh vrst alkoholnih pijač.

Viri in literatura

1. <https://sl.wikipedia.org/wiki/Alkohol>
2. https://sl.wikipedia.org/wiki/Alkoholna_pija%C4%8Da
3. Maučec Zakotnik J, Tomšič S, Kofol Bric T, Korošec A, Zaletel-Kragelj L (Ur.). Zdravje in življenjski slog prebivalcev Slovenije – trendi v raziskavah CINDI 2001-2004-2008. Ljubljana: Inštitut za javno zdravje Republike Slovenije, 2012.
4. Roswall N, Weiderpass E. Alcohol as a risk factor for cancer: existing evidence in a global perspective. *J Prev Med Public Health* 2015; 48: 1-9.
5. Scoccianti C, Cecchini M, Anderson AS, Berrino F, Boutron-Ruault MC, Espina C, et al. European Code against Cancer 4th Edition: alcohol drinking and cancer. *Cancer Epidemiol* 2015 (v tisku).
6. OECD. Health at a glance: Europe 2012. OECD Publishing, 2012.
7. Seitz HK, Sticker F. Molecular mechanisms of alcohol-mediated carcinogenesis. *Nature Rev* 2007; 7: 599-612.
8. Fernandez SV. Estrogen, alcohol consumption, and breast cancer. *Alcohol Clin Exp Res* 2011; 35: 389-91.
9. Turati F, Garavello W, Tramacere I, Pelucchi C, Galeone C, Bagnardi V, et al. A meta-analysis of alcohol drinking and oral and pharyngeal cancers: results from subgroup analyses. *Alcohol Alcohol* 2013; 48: 107-18.
10. Islami F, Tramacere I, Rota M, Bagnardi V, Fedirko V, Scotti L, et al. Alcohol drinking and laryngeal cancer: overall and dose-risk relation—a systematic review and meta-analysis. *Oral Oncol* 2010; 46: 802-10.
11. Tramacere I, Pelucchi C, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. A meta-analysis on alcohol drinking and esophageal and gastric cardia adenocarcinoma risk. *Ann Oncol* 2012; 23: 287-97.
12. Islami F, Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Jenab M, Scotti L, et al. Alcohol drinking and esophageal squamous cell carcinoma with focus on light-drinkers and never-smokers: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2011; 129: 2473-84.
13. Fedirko V, Tramacere I, Bagnardi V, Rota M, Scotti L, Islami F, et al. Alcohol

drinking and colorectal cancer risk: an overall and dose-response metaanalysis of published studies. *Ann Oncol* 2011; 22: 1958–72.

14. Corrao G, Bagnardi V, Zambon A, La Vecchia C. A meta-analysis of alcohol consumption and the risk of 15 diseases. *Prev Med* 2004; 38: 613–9.
15. Bagnardi V, Rota M, Botteri E, Tramacere I, Islami F, Fedirko V, et al. Light alcohol drinking and cancer: a meta-analysis. *Ann Oncol* 2013; 24: 301–8.