

Obezita a riziko karcinómov

J. Payer, P. Jackuliak, M. Nagyová

V. interná klinika Lekárskej fakulty UK a UN Bratislava, Slovenská republika, prednosta prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.

Súhrn: Obezita i nádorové ochorenia predstavujú v súčasnosti významný problém zdravotníctva, ktorý avšak má aj svoj socio-ekonomický a spoločenský rozmer. Už dávnejšie je z odbornej literatúry známe, že niektoré typy rakoviny sú častejšie u obéznych ľudí než u ľudí s normálnou telesnou hmotnosťou. Asi 3,2% novodiagnostikovaných nádorových ochorení u mužov a 8,8% u žien možno pripísať nadmernému indexu telesnej hmotnosti (BMI). V mnohých štúdiách je ale silnejšia asociácia medzi pomerom obvodu pása a bokov – WHR (waist-to-hip ratio) a rizikom rakoviny než u BMI, čo je v súlade so súčasnou orientáciou poznatkov nielen na množstvo, ale hlavne lokalizáciu tuku v organizme so zameraním na metabolicky aktívne tukové tkanivo. Taktiež v patogenéze kancerogenézy u obéznych pacientov hrajú dôležitú úlohu viaceré mechanizmy a metabolity, ako sú inzulín, inzulínu-podobné rastové faktory (IGFs), inzulínová rezistencia, zápalové cytokíny, adiponektín, leptín a mnohé ďalšie. Napriek tomu mnohé vzájomné súvislosti zostávajú ešte otvorenou otázkou. Avšak na základe výsledkov mnohých klinických a epidemiologických štúdií môžeme tvrdiť, že obezita je považovaná za rizikový faktor viacerých nádorových ochorení, ako sú nádory prostaty, karcinómy prsníka u postmenopauzálnych žien, tumory endometria, obličky či gastrointestinálne tumory (žalúdok, pažerák, hrubé črevo).

Kľúčové slová: obezita – riziko karcinómov – inzulínová rezistencia

Obesity and a risk of carcinoma

Summary: At present, obesity and tumour diseases represent an important healthcare issue that has its socioeconomic and social dimensions. It has been known from literature for some time that certain types of tumours are more common in obese people than in people with normal body weight. About 3.2% of newly diagnosed cancers in men and 8.8% in women are associated with high body mass index (BMI). However, many studies suggest a more significant correlation between a waist-to-hip ratio (WHR) and a risk of cancer than a BMI. This is in line with the current orientation of knowledge not only to the quantity but mainly to the distribution of adipose tissue within a body with focus on metabolically active adipose tissue. Similarly, pathogenesis of cancers in obese patients is determined by a range of important mechanisms and metabolites such as insulin, insulin-like growth factors (IGFs), insulin resistance, inflammatory cytokines, adiponectin, leptin and many others. Despite this, many interconnections remain unknown. However, based on the results of many clinical and epidemiological studies we may argue that obesity is considered a risk factor of a number of tumour diseases such as prostate tumours, breast cancers in postmenopausal women, endometrial tumours, kidney or gastrointestinal tumours (stomach, oesophagus, colon).

Key words: obesity – risk of carcinoma – insulin resistance

Úvod

Nadváhu a obezitu môžeme v súčasnosti považovať za pandémiu. Obezita predstavuje nezanedbateľný socio-ekonomický a súčasne zdravotnícky problém. Nielen, že je spojená s rozvojom mnohých chronických ochorení

vrátane diabetu, arteriálnej hypertenzie a koronárnej aterosklerózy, ale epidemiologické štúdie poukazujú, že má súvislosť i s rozvojom mnohých zhubných nádorov, hlavne karcinómu prsníka, hrubého čreva a prostaty. Obézni ľudia majú v porovnaní s neobéznu

populáciou aj zvýšené riziko úmrtia na nádorové ochorenie [1].

Nadváha a obezita zvyšujú riziko vzniku viacerých ochorení (tab. 1). Relatívne riziko vzniku ochorenia u pacientov pri BMI ≥ 27 kg/m² ukázala francúzska štúdia z roku 1995 [2].

Tab. 1. Zdravotné komplikácie nadváhy a obezity (modifikované podľa údajov Svetovej zdravotníckej organizácie – WHO).

Výrazné zvýšenie rizika

- diabetes mellitus 2. typu a inzulínová rezistencia (RR 2,9)
- hypertenzia (RR 2,9)
- ischemická choroba srdca (RR 2,5)
- syndróm spánkového apnoe

Stredné zvýšenie rizika

- cholecystopatia (RR 2,0)
- dyslipidémia (RR 1,5)

Ľahké zvýšenie rizika

- nádory (karcinóm prsníka, maternice, hrubého čreva a i.)
- poruchy pohlavných hormónov a poruchy plodnosti
- syndróm polycystických ovárií
- vertebrogénny algický syndróm, lumbalgie
- zvýšené riziko komplikácií pri narkóze
- defekty plodov obéznych matiek

Tab. 2. Onkologické komplikácie obezity. Modifikované podľa [6,7].

**Gynekologické nádory
(vplyv hyperestrogenizmu)**

- karcinóm endometria
- karcinóm krčka maternice
- karcinóm vaječníkov
- karcinóm prsníkov (hlavne u postmenopauzálnych žien)

Gastrointestinálne nádory

- kolorektálny karcinóm
- karcinóm žľazy a žľazových ciest
- karcinóm pankreasu
- karcinóm pečene

Urologické nádory

- karcinóm prostaty u mužov
- karcinóm obličiek u mužov aj žien

Iné typy nádorov

- karcinóm pažeráka
- karcinómy štítnej žľazy

Obezita ako rizikový faktor rozvoja zdravotných komplikácií zvyšuje aj riziko úmrtnosti. Zvýšená úmrtnosť so zvyšujúcim sa BMI ide predovšetkým na vrub diabetu, kardiovaskulárnych ochorení, ochorení žľazy a niektorých nádorov. Podľa japonskej štúdie relatívne riziko úmrtia na nádory pri BMI $\geq 27 \text{ kg/m}^2$ je 1,28 u žien a 1,22 u mužov, pričom ak sa zvýši BMI $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, stúpne relatívne riziko na 7,73 u žien a 1,83 u mužov [3].

Asi 3,2 % novodiagnostikovaných nádorových ochorení u mužov a 8,8 % u žien možno pripísať nadmernému indexu telesnej hmotnosti (BMI). Od roku 2002 sa pozoroval výrazný nárast nádorových ochorení v európskych krajinách, kedy bolo popísaných 70 000 prípadov rakoviny priamo súvisiacich so zvýšenou hodnotou BMI, z toho 2,2 miliónov nových prípadov. Percentá prípadov súvisiacich s vysokým BMI sa výrazne líšila medzi jednotlivými európskymi krajinami, od 2,1 % u žien a 2,4 % u mužov v Dánsku, na 8,2 % u žien a 3,5 % u mužov v Českej republike. Asi 64 % nových prípadov bolo prisúdených len trom nádorom: karcinómu endometria (33 421), kar-

cinómu prsníka postmenopauzálnych žien (27 770) a kolorektálnemu karcinómu (23 730) [4,5].

Obezita aj nadváha sú spojené aj so zvýšeným rizikom rakoviny obličiek u mužov i žien (2krát väčšie relatívne riziko), rakoviny štítnej žľazy u žien a podľa nedávnych štúdií s niektorými typmi rakoviny pažeráka (určitú úlohu možno pripísať i gastroezofageálnemu refluxu, ktorý sa častejšie vyskytuje u obéznych ľudí). U iných typov rakoviny bolo realizovaných málo štúdií, ktoré by viedli k jednoznačným záverom vo vzťahu rizika obezity so vznikom nádorového ochorenia.

Ako je dávno známe, podiel tuku v organizme je určený pohlavím, vekom a etnikom. Fyziologicky nachádzame vyššie percento tukového tkaniva u žien (asi 30 %) ako u mužov (asi 25 %) [7]. Pre účely definície obezity sa najčastejšie používa index telesnej hmotnosti (body mass index – BMI). Je ale nutné mať na pamäti, že vo svojej podstate tento index neodráža presný podiel tuku a beztukovej hmoty a nereflekтуje pacientov s vyvinutejšou muskulatúrou ani zvýšené množstvo kostnej hmoty. Preto je pre účely antropometrického merania lepšie využívať i iné indexy, akými sú napr. pomer medzi obvodom pásu a bokov (waist-to-hip ratio – WHR). Tento pomer je výhodný v tom, že je zameraný na meranie abdominálnej obezity, ktorý sa považuje pre rozvoj nádorových ochorení za najrizikovejší. U obéznych je hodnota WHR 0,9 a viac [8].

Renehan et al v roku 2008 publikoval prácu, v ktorej analyzoval 221 databáz propsectívnych štúdií zameraných na vzťah výše 20 typov karcinómov a nárastu BMI. U mužov nárast BMI o 5 kg/m^2 bol asociovaný s ezofageálnym karcinómom (RR 1,52, $p < 0,0001$), s karcinómom štítnej žľazy (RR 1,33, $p = 0,02$), hrubého čreva (1,24, $p < 0,0001$) a karcinómom obličky (RR 1,24, $p < 0,0001$). U žien bola zaznamenaná štatisticky pozitívna asociácia medzi nárastom BMI o 5 kg/m^2 a karcinómom endomet-

ria (RR 1,59, $p < 0,0001$), žľazy (RR 1,59, $p = 0,04$), adenokarcinómom pažeráka (1,51, $p < 0,0001$) a karcinómom obličky (1,34, $p < 0,0001$). Asociácia kolorektálneho karcinómu bola silnejšia u mužov než u žien ($p < 0,0001$). Čo sa týkalo zemepisného rozlíšenia, neboli štatisticky významné rozdiely medzi Severnou Amerikou, Európou a Áziou s regiónom Pacifiku [9].

Podobne aj „The Million Women Study“ na kohorte vyše milióna žien žijúcich vo Veľkej Británii s viac ako 5-ročnou follow-up periódou dokázala koreláciu zvýšeného BMI a zvýšeného rizika vzniku karcinómu endometria (relatívne riziko – RR 2,89), adenokarcinómu pažeráka (RR 2,38), karcinómu obličky (RR 1,53), leukémie (RR 1,50), mnohonásobného myelómu (RR 1,31), karcinómu pankreasu (RR 1,24), Non-Hodgkinovho lymfómu (RR 1,17), karcinómu prsníka postmenopauzálnych žien (RR 1,40) a kolorektálneho karcinómu premenopauzálnych žien (RR 1,61) [10].

Patofyziologické mechanizmy

V literatúre sú popísané viaceré mechanizmy vedúce k zvýšenému riziku vzniku karcinómov u obeznych jedincov. Medzi patofyziologickými mechanizmami sú najštudovanejšími a potenciálne najvýznamnejšími nasledovné systémy:

1. inzulín a inzulín-podobné rastové faktory – insulin-like growth factors (IGFs),
2. pohlavné steroidné hormóny a
3. adipokíny.

Patofyziologické mechanizmy navzájom reagujú a vzájomne sa potencujú a ani dnes sa nedá jednoznačne definovať, že jeden systém je nadradený iným. Na základe mnohých výsledkov štúdií sa dá ale povedať, že inzulinová rezistencia v tejto spojitý patogeneze zohráva dôležitú úlohu [11].

Je známe že BMI koreluje s hladinami sérového inzulínu a mnohí obézni pacienti majú inzulinovú rezistenciu.

Práve hyperinzulinémia môže prispievať ku kancerogénze svojím rast-potencujúcim mechanizmom [12]. Inzulín má svoju mitogénnu a anti-apoptotickú aktivitu, aktivuje viaceré signálne cesty (napr. ERK, PI-3K), stimuluje β -catenin, včasný posla signalizácie v mnohých mechanizmoch kancerogénzy (inhibícia glykogén-syntázy-3- β a aktivácia Ras-systému), potencuje aktiváciu iných rastových faktorov. Význam inzulínu u obeznych potencujú aj mnohé klinické skúsenosti, napr. že diabetes mellitus 2. typu, ktorý je charakterizovaný hyperinzulinémiou nezávisle od obezity je asociovaný so zvýšeným rizikom kolorektálneho karcinómu [13], karcinómu pankreasu [14] a endometria [15].

IGF systém je ďalším mechanizmom, ktorý zohráva dôležitú úlohu v patogeneze spojenia karcinómov a obezity. Štúdie poukazujú hlavne na význam IGF-1 a IGFBP-3 (insulin growth factor binding protein-3), ktoré sú dependentné od rastového hormónu, ale sú ovplyvnené aj vekom, pohlavím a nutričným statusom. Na základe mnohých štúdií a metaanalýz sa dokázal vzájomný vzťah medzi hladinami celkového IGF-1 a karcinómom prsníka, prostaty a kolorekta, avšak korelácie s IGFBP-3 sú stále nejednoznačné [16,17].

Úloha sexuálnych steroidov je dôležitá najmä pri karcinómoch prsníka a endometria. Zvýšené riziko karcinómov prsníka post-menopauzálnych obeznych žien sa vysvetľuje vyššími hladinami konverzie androgénnych prekursorov na estradiol v dôsledku zvýšenej aktivity enzýmu aromatázy v tukovom tkanive. Estrogény môžu avšak aj priamo pôsobiť ako mutagény a viesť k priamej alebo nepriamej indukcií poškodenia DNA voľnými radikálmi.

Adipozita je inverzne korelujúca s hladinami testosterónu u mužov, ale pozitívne u žien [18]. Zvýšené hladiny androgénov následne korelujú s rizikom vzniku karcinómov prsníka u pre- aj postmenopauzálnych žien, a práve preto androgény môžu hrať poten-

Tab. 3. Obezita a kancerogénza – potenciónálne patofyziologické mechanizmy.

Biologické mechanizmy

- inzulín a insulin-like growth factors (IGFs)
- steroidné hormóny a sex-steroid binding globulin (SBG)
- adipokíny (napr. leptín a adiponektín)
- zápalové cytokíny
- nukleárne faktory κ -B-systému
- alterovaná imunitná odpoveď
- oxidačný stres

Mechanické mechanizmy

- hypertenzia a zvýšené riziko karcinómu obličky
- gastroezofageálny reflux u obeznych pacientov a riziko adenokarcinómu pažeráka
- zvýšené vychytávanie jódu a riziko medulárneho karcinómu

ciálnu úlohu spojenia karcinómu prsníka a obezity.

S rozvojom imunogenetiky a imunológie sa do mechanizmov kancerogénzy začínajú začleňovať aj zápalové cytokíny, adipokíny (leptín a adiponektín), ktoré nepochybne majú dôležitú úlohu aj vo vzťahu „obezita – nádory“.

Patomechanizmy pochopenia asociácie zvýšeného rizika kancerogénzy u obeznych jedincov nie sú ešte dostatočne preskúmané, avšak môžeme tvrdiť, že rovnako ako pri kardiometabolickom riziku aj tu bude dôležitú úlohu zohrávať inzulínová rezistencia a metabolity, ktoré ju ovplyvňujú. Prevalencia obezity síce narastá a dosahuje epidemických rozmerov, avšak našťastie úmerne k tomu sa v dôsledku rýchleho vedecko-technického výskumu objavujú aj mechanizmy spájajúce obezitu a riziko karcinómov a formulujú sa stratégie prevencie a liečby nádorov u obeznych pacientov.

Obezita a karcinóm prostaty

Výsledky epidemiologických štúdií, ktoré skúmali súvislosť zvýšeného BMI a rizika vzniku karcinómu prostaty, priniesli kontroverzné výsledky. Nórska štúdia, ktorá sledovala v priebehu 21 rokov kohortu 950 000 mužov, zistila, že u pacientov s BMI > 30 kg/m² sa riziko vzniku karcinómu prostaty zvýšilo len o 9%, avšak vo vekovej skupine 50–59 rokov sa riziko vzniku karcinómu zvýšilo o 58% [19]. U „ α -To-

coferol- β -Carotene Cancer Prevention Trial“ (ATBC) autori pozorovali u pacientov s BMI > 30 kg/m² zvýšenie rizika vzniku karcinómu prostaty o 40% [20]. V „Health Professional Follow-up study“, realizovanej na 50 000 zdravotníckych pracovníkov v USA s vyšším BMI v mladšom veku (21 rokov), bol naopak spojený so zníženým rizikom vzniku karcinómu prostaty a pri BMI > 30 kg/m² a pozitívnej rodinnej anamnéze karcinómu prostaty u mužov mladších ako 60 rokov bol spojený s nižším rizikom vzniku karcinómu prostaty [21]. Autori vysvetľovali tento fakt nižšími hladinami androgénov u obeznych a následne s protektívnym účinkom estrogénov na rozvoj karcinómu prostaty.

Významnejšia súvislosť ako medzi obezitou a rizikom vzniku karcinómu prostaty je pozorovaná medzi obezitou a rizikom úmrtia na karcinóm prostaty. Táto súvislosť bola pozorovaná v štúdií „Cancer Prevention Study“ (CPS) I a II, kedy pacienti s BMI > 30 kg/m² mali významne vyššie riziko úmrtia na karcinóm prostaty (o 27% v CPS-I a o 21% v CPS-II) [22].

Vyššie spomínané štúdie používali antropometrický index BMI, realizovalo sa i niekoľko štúdií s WHR indeksom, ktorý je pre účely antropometrického vyšetrovania výhodnejší v tom, že lepšie koreluje s viscerálnym typom obezity. Autori čínskej štúdie zistili, že pacienti s vyšším WHR mali trojnásob-

sobne zvýšené riziko vzniku karcinómu prostaty, zatiaľ čo súvislosť medzi BMI a karcinómom prostaty nebola významná [23].

Obezita a kolorektálny karcinóm

Existuje čoraz viac dôkazov, že dysregulácia homeostázy energie je spojená s kolorektálnym karcinómom. Epidemiologické údaje preukázali pozitívny vzťah medzi zvýšenou hodnotou BMI a kolorektálnym karcinómom. Fenomén „inzulínovej rezistencie“ alebo znížená schopnosť normalizovať hladinu glykémie predstavuje jednu z príčin vzniku malignity. Obezitou indukovaná inzulinová rezistencia vedie k zvýšenej plazmatickej hladine inzulinu, glukózy a mastných kyselín. Zvýšená koncentrácia inzulinu má mitogénny účinok v kolonocytoch, hyperglykémia a zvýšená koncentrácia mastných kyselín môže indukovať metabolické poruchy, zmeny v bunkovej signálnej dráhe a oxidačný stres. Význam chronického zápalu v patogenéze obezity môže predstavovať ďalší mechanizmus vzniku kolorektálneho karcinómu.

Genetický profil, ktorý predurčuje tendenciu k väčšej hodnote BMI, môže byť určujúcim faktorom vzniku kolorektálneho karcinómu. Štúdiom genómu sa zistilo, že existuje vyše 400 chromozomálnych regiónov, ktoré môžu niesť varianty, ktoré zodpovedajú za vyššie hodnoty BMI. Patria k nim gény kódujúce prvky inzulinovej signálnej dráhy, ako aj gény regulujúce metabolizmus adipocytov [24].

Ďalší vedci preukázali, že leptín, produkovaný tukovým tkanivom, môže zvýšiť rast rakovinových buniek hrubého čreva. Hormón leptín je uvoľňovaný adipocytmi. Čím je väčšie množstvo telesného tuku, tým vyššia je koncentrácia leptínu v krvi. Leptín hrá kľúčovú úlohu v regulácii metabolizmu, telesnej hmotnosti a výdaja energie. Podľa starších výskumov je u obéznych ľudí 2–3-krát väčšia pravdepodobnosť vzniku rakoviny hrubého čreva. Súčasný výskum odhalil, že niektoré bunky karcinómu hrubého

čreva pôsobia ako receptory pre leptín [25]. Pre karcinóm je charakteristická trvalá angiogenéza. Leptín podporuje angiogenézu v tukovom tkanive, preto sa zúčastňuje na progresii nádorového procesu [26].

Zistilo sa, že ak sa BMI používa na meranie telesného tuku, tak len obézni muži majú vyššie riziko vzniku rakoviny hrubého čreva. Ale pokiaľ použijeme obvod pásu a WHR ako ukazovateľa abdominálnej obezity, tie sa potom spájajú s rizikom vzniku rakoviny hrubého čreva nielen u mužov, ale aj u žien. Indexy abdominálnej obezity sú citlivejšie ako celková obezita [27].

Podľa prieskumov American Cancer Society je v Spojených štátoch amerických ročne diagnostikovaných 149 000 nových prípadov kolorektálneho karcinómu a 50 000 ľudí ročne na tento karcinóm zomrie. Jedna tretina ľudí s rakovinou hrubého čreva má jasnú rodinnú históriu choroby. Ďalej sa taktiež zistila príčinná súvislosť medzi mutáciou v géne ADIPOQ, kódujúceho adiponektín, obezitou a kolorektálnym karcinómom [28].

Obezita a karcinóm prsníka

Efekt obezity na karcinóm prsníka závisí od menopauzálného statusu ženy. Premenopauzálnne obézne ženy majú nižšie riziko vzniku karcinómu prsníka než ženy s BMI < 25 kg/m² [29]. Avšak postmenopauzálnne obézne ženy majú až 1,5-násobne zvýšené riziko vzniku karcinómu prsníka [30]. Obézne ženy majú taktiež zvýšené riziko úmrtia na karcinóm prsníka v porovnaní s chudými pacientkami. Mortalita narastá kontinuálne s narastajúcim BMI (rate ratio – RR = 3,08, 95% confidence interval – CI = 2,09–4,51 pre BMI 40,0 v porovnaní s BMI 18,5–20,49) [31]. Jedným z možných vysvetlení zvýšenej úmrtnosti obéznych žien môže byť aj to, že o obéznych, vzhľadom na telesnú konštitúciu, je karcinóm prsníka diagnostikovaný v neskorších (závažnejších) štádiách. Treba taktiež dodať, že podľa výsledkov mnohých štúdií ženy, ktoré užívajú v menopauze

hormonálnu substitučnú liečbu (HSL), nemajú tak štatisticky významnú závislosť obezity a karcinómov v porovnaní so ženami, ktoré HSL neužívali ($p < 0,0002$) [32]. Relatívne riziko vzniku rakoviny prsníka u žien neužívajúcich HSL pri náraste hmotnosti o 5 kg je 1,08 (95% CI 1,04–1,12) [33].

Podľa výsledkov štúdií je zvýšené riziko rakoviny prsníka spojené s vyššou koncentráciou hladiny estrogénov u obéznych žien po menopauze. Vysoká hladina estrogénov stimuluje rakovinové bunky k rastu. Podľa rozličných literárnych údajov je priemerná koncentrácia estrogénov u obéznych žien o 50–219% vyššia ako u žien s BMI pod 25 kg/m².

Obezita okrem zhoršenia prognózy karcinómu prsníka zhoršuje aj odpoveď na liečbu. Ewertz et al sledovali 53 816 dánskych žien liečených adjuvantnou liečbou na rakovinu prsníka v rokoch 1977–2006 (Danish Breast Cancer Co-operative Group). Zistili, že hodnoty BMI viac ako 25 kg/m² boli spojené s väčšou veľkosťou nádoru, hlbšou inváziou do prsného tkaniva a zvýšenou pravdepodobnosťou postihnutia lymfatických uzlín. Pri hodnotách BMI medzi 25 a 30 kg/m² sa pozorovalo zvýšenie rizika vzniku vzdialených metastáz o 42% po dobu 5 rokov ($p = 0,0005$ vs BMI < 25 kg/m²) a u pacientek s BMI viac ako 30 kg/m² až o 46% ($p = 0,007$). Riziko úmrtia na rakovinu prsníka po viac ako 10 rokov diagnostikovania nádoru bolo o 26% vyššie u žien s hodnotou BMI medzi 25 a 30 kg/m² ($p = 0,002$) a 38% vyššie u pacientiek s BMI > 30 kg/m² ($p = 0,003$). Pacientky s karcinómom prsníka s hodnotou BMI > 30 kg/m² mali o 11% vyššie riziko mortality rakoviny prsníka do 10 rokov ($p = 0,02$). Analýza prežívania podľa typu adjuvantnej liečby ukázala, že ženy s BMI < 25 kg/m² mali väčší prospech z chemoterapie po 10 rokov diagnostikovania nádoru [34].

Štúdia EPIC (The European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) zistila, že obézne ženy

majú o 30 % vyššie riziko vzniku rakoviny prsníka po menopauze, v porovnaní so ženami so zdravou hmotnosťou. Išlo o prospektívnu kohortnú štúdiu (n = 1,2 milióna žien) vo veku 50–64 rokov vo Veľkej Británii. Cieľom štúdie bolo skúmať vzťah medzi BMI (kg/m²), výskytom rakoviny a úmrtnosťou na rakovinu prsníka. Zvýšené BMI bolo spájané so zvýšeným výskytom karcinómu endometria (relatívne riziko na 10 pacientiek bolo 2,89), adenokarcinómu pažeráka (RR 2,38), rakoviny obličiek (RR 1,53), leukémie (RR 1,50), mnohopočetného myelómu (RR 1,31), karcinómu pankreasu (RR 1,24), non-Hodgkinovho lymfómu (RR 1,17), ovariálneho karcinómu (RR 1,14), rakoviny prsníka u žien po menopauze (RR 1,40) a hrubého čreva a konečníka u premenopauzálnych žien (RR 1,61) [10].

Obezita a riziko iných nádorov

Incidencia endometriálneho karcinómu je 10-krát vyššia v západných industrializovaných krajinách než v Ázii či rovníkovej Afrike. Taktiež incidencia narástla s rozvojom priemyslu a migráciou obyvateľstva. To znamená, že rizikové faktory vzniku karcinómu endometria majú aj enviromentálnu zložku, t.j. non-genetickú, ktorá je spojená s „westernizáciou“ životného štýlu [35]. Obezita ako jedna z charakteristík tohto životného štýlu hrá významnú úlohu v riziku vzniku karcinómu endometria, ktoré zvyšuje o 2–5-krát tak u pre- ako aj postmenopauzálnych žien. Asi 40 % prípadov karcinómu endometria sa dáva do príčinnej súvislosti s obezitou [36]. Dôležitú úlohu v patogenéze zohráva alterácia metabolizmu endogénnych hormónov u obéznych žien, vedúca k zvýšeniu hladín androstendiónu a testosterónu u pre- i postmenopauzálnych žien a estrónu a estradiolu u postmenopauzálnych žien. Taktiež chronická hyperinzulinémia a inzulínová rezistencia hrajú dôležitú spojku medzi vznikom karcinómu endometria a obezitou [37].

Nórská štúdia realizovaná na 1 milión žien vo veku 20–74 rokov počas

rokov 1963–2001 zistila 9 227 nových prípadov rakoviny krčka maternice. V porovnaní so ženami s normálnou hodnotou BMI u žien s nadváhou a u obéznych žien bolo celkové RR rakoviny krčka korpusu 1,36 a krčku 2,51 [38].

Nadváha a obezita zvyšuje taktiež riziko vzniku rakoviny pažeráka (predovšetkým adenokarcinómu pažeráka). Nadváha zdvojnásobuje riziko vzniku tejto rakoviny a u obéznych je spomínané riziko trojnásobne vyššie [39]. Niektoré štúdie naznačujú, že tento druh rakoviny môže byť čoraz častejší, pretože rastie i obézna populácia.

Štúdie preukázali aj spojenie obezity a rakoviny obličiek hlavne RCC (renal cell carcinoma), kedy obézne ženy majú 2–4-násobne vyššie riziko vzniku tohto typu rakoviny [40]. U mužov sú výsledky viac variabilné, t.j. od pozitívnej korelácie podobne ako u žien [41] až k negatívnym výsledkom asociácie [42]. Metaanalýza poukázala na to, že tak u žien ako aj u mužov je riziko vzniku karcinómu o 36 % vyššie pri BMI > 25 a o 84 % vyššie pri BMI > 30 kg/m² [43].

Záver

V dnešnej dobe je presvedčivo dokázaný vzťah tumorov k obezite. U obéznych je popísaný častejší výskyt karcinómu maternice, vaječníkov, hrubého čreva, žľazníka, obličiek a prostaty. U karcinómu prsníka je obezita do prechodu protektívnym faktorom, ale po menopauze je u obéznych žien naopak výskyt karcinómu prsníka až 5-krát vyšší. Adekvátna telesná hmotnosť môže predstavovať dôležitú súčasť prevencie onkologických ochorení.

Literatúra

1. Svačina Š. Obezita a diabetes. Praha: Maxdorf 2000.
2. Lévy E, Lévy P, Le Pen C et al. The economic cost of obesity: the French situation. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1995; 19: 788–792.
3. Tsugane S, Sasaki S, Tsubono Y. Under and overweight impact on mortality among middle-aged Japanese men and

women: a 10-y follow-up of JPHC study cohort I. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002; 26: 529–537.

4. Renehan AG, Tyson M, Egger M et al. Body mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569–578.

5. Renehan AG, Soerjomataram I, Tyson M et al. Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer* 2010; 126: 692–702.

6. Hainer V. Základy klinickej obezitologie. Praha: Grada Publishing 2004.

7. Janco A, Hainer V. Komplikace obezity. In: Hainer V, Kunešová M et al (eds). Obezita. Praha: Galén 1997.

8. Housa D, Haluzík M, Vernerová Z et al. Obezita, adipocytokíny a karcinóm prostaty. *Urol Prax* 2007; 1: 10–14.

9. Renehan AG, Tyson M, Egger M et al. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569–578.

10. Reeves GK, Pirie K, Beral V et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007; 335: 1134.

11. Renehan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem* 2008; 114: 71–83.

12. Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 1995; 6: 164–179.

13. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005; 97: 1679–1687.

14. Huxley R, Ansary-Moghaddam A, Berington de González A et al. Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br J Cancer* 2005; 92: 2076–2083.

15. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS et al. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007; 50: 1365–1374.

16. Renehan AG, Zwahlen M, Minder C et al. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004; 363: 1346–1353.

17. Renehan AG, Harvie M, Howell A. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and breast cancer risk: eight years on. *Endocr Relat Cancer* 2006; 13: 273–278.

18. Derby CA, Zilber S, Brambilla D et al. Body mass index, waist circumference and waist to hip ratio and change in sex steroid hormones: the Massachusetts Male Age-

- ing Study. Clin Endocrinol (Oxf) 2006; 65: 125–131.
19. Snowdon DA, Phillips RL, Choi W. Diet, obesity, and risk of fatal prostate cancer. Am J Epidemiol 1984; 120: 244–250.
20. Amling CL. Relationship between obesity and prostate cancer. Curr Opin Urol 2005; 15: 167–171.
21. Thompson IM, Leach R, Troyer D et al. Relationship of body mass index and prostate specific antigen in a population-based study. Urol Oncol 2004; 22: 127–131.
22. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 2003; 48: 1625–1638.
23. Hsing AW, Deng J, Sesterhenn IA et al. Body size and prostate cancer: a population-based case-control study in China. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2000; 9: 1335–1341.
24. Gunter MJ, Leitzmann MF. Obesity and colorectal cancer: epidemiology, mechanism and candidate genes. J Nutr Biochem 2006; 17: 145–156.
25. Slattery ML, Wolff RK, Herrick J et al. Leptin and leptin receptor genotypes and colon cancer: gene-gene and gene-lifestyle interactions. Int J Cancer 2008; 122: 1611–1617.
26. Birmingham JM, Busik JV, Hansen-Smith FM et al. Novel mechanism for obesity-induced colon cancer progression. Carcinogenesis 2009; 30: 690–697.
27. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). J Natl Cancer Inst 2006; 98: 920–931.
28. Kaklamani VG, Wisinski KB, Sadim M. Variants of the adiponectin (ADIPOQ) and adiponectin receptor 1 (ADIPOR1) genes and colorectal cancer risk. JAMA 2008; 300: 1523–1531.
29. Cui Y, Whiteman MK, Flaws JA et al. Body mass and stage of breast cancer at diagnosis. Int J Cancer 2002; 98: 279–283.
30. Friedenreich CM. Review of anthropometric factors and breast cancer risk. Eur J Cancer Prev 2001; 10: 15–32.
31. Petrelli JM, Calle EE, Rodriguez C et al. Body mass index, height, and postmenopausal breast cancer mortality in a prospective cohort of U.S. women. Cancer Causes Control 2002; 13: 325–332.
32. Lahmann PH, Lissner L, Gullberg B et al. A prospective study of adiposity and postmenopausal breast cancer risk: The Malmö Diet and Cancer Study. Int J Cancer 2003; 103: 246–252.
33. Lahmann PH, Schulz M, Hoffmann K et al. Long-term weight change and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition (EPIC). Br J Cancer 2005; 93: 582–589.
34. San Antonio Breast Cancer Symposium Source reference: Ewertz M et al. Effect of obesity on prognosis after early breast cancer. Cancer Res 2009; 69 (Suppl 24): Abstract 18.
35. Cancer incidence in five continents. In: Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J et al (eds). IARC Scientific. Publication. No. 143, Vol. VII, 1–1240. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer 1997.
36. Bergström A, Pisani P, Tenet V et al. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. Int J Cancer 2001; 91: 421–430.
37. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11: 1531–1543.
38. Bjørge T, Engeland A, Tretli S et al. Body size in relation to cancer of the uterine corpus in 1 million Norwegian women. Int J Cancer 2007; 120: 378–383.
39. Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk. Lancet Oncol 2002; 3: 565–574.
40. Chow WH, McLaughlin JK, Mandel JS et al. Obesity and risk of renal cell cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 1996; 5: 17–21.
41. Hu J, Mao Y, White K. Overweight and obesity in adults and risk of renal cell carcinoma in Canada. Soz Präventivmed 2003; 48: 178–185.
42. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr et al. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. N Engl J Med 2000; 343: 1305–1311.
43. Martel CL, Lara PN. Renal cell carcinoma: current status and future directions. Crit Rev Oncol Hematol 2003; 45: 177–190.

prof. MUDr. Juraj Payer, CSc.
www.fnsbpa.sk/Nemocnica-Ruzinov
e-mail: payer@ruzinov.fnsbpa.sk

Doručeno do redakcie: 6. 7. 2010

www.eOnkologie.cz