

MARTYNA SKIBA, ALEKSANDRA KULIK, JOANNA DOMAGALSKA,  
PRZEMYSŁAW NOWAK

## OTYŁOŚĆ A CHOROBY NOWOTWOROWE

### OBESITY AND CANCER DISEASES

Z Zakładu Toksykologii i Ochrony Zdrowia w Środowisku Pracy, Katedra Toksykologii i Uzależnień, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

Kierownik prof. dr hab. med. P. Nowak

*Szybkie tempo rozwoju cywilizacji XXI wieku, poza korzyściami, niesie ze sobą także wiele negatywnych zmian związanych ze stylem życia ludzi na całym świecie. Szczególnie istotnym problemem jest stale rosnąca częstość występowania nadwagi i otyłości, która uznawana jest za groźną chorobę przewlekłą, prowadzącą do rozwoju chorób układu krążenia, zaburzeń hormonalnych, zespołu metabolicznego, cukrzycy typu 2, a także zwiększającą ryzyko zachorowań na niektóre rodzaje nowotworów. W ostatnich dekadach na całym świecie niepokojąco szybko wzrasta zachorowalność i umieralność z powodu nowotworów. Nadmierna masa ciała jest drugim (po paleniu tytoniu) czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworów. Celem pracy było omówienie zagadnień wskazujących na powiązania otyłości z niektórymi chorobami nowotworowymi.*

---

SŁOWA KLUCZOWE: otyłość – nowotwory – BMI

KEY WORDS: obesity – cancer – BMI

---

### WSTĘP

Szybkie tempo rozwoju cywilizacji XXI wieku, poza korzyściami, niesie ze sobą również wiele negatywnych zmian związanych ze stylem życia ludzi na całym świecie. Wysokokaloryczna dieta bogata w tłuszcze i węglowodany, a uboga w witaminy i składniki mineralne oraz nieprawidłowe nawyki żywieniowe, w połączeniu z niedostateczną aktywnością fizyczną przyczyniają się do szybkiego wzrostu masy ciała (1).

Szczególnie istotnym problemem jest stale rosnąca częstość występowania nadwagi i otyłości. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) w 2014 roku na świecie było ponad 1,9 mld dorosłych osób z nadwagą (BMI  $\geq 25$ ), co stanowiło 39,0% całej światowej populacji. Ponad 600 milionów, czyli 13,0% to osoby otyłe (BMI  $\geq 30$ ). Stwierdzono także, że 41 milionów

dzieci w wieku poniżej 5 lat ma nadwagę lub otyłość. Częstość występowania otyłości na świecie podwoiła się w porównaniu z rokiem 1980, kiedy osób otyłych było ponad 870 milionów (2).

Zgodnie z oficjalnym stanowiskiem WHO, otyłość uznawana jest za groźną chorobę przewlekłą, która prowadzi do rozwoju zespołu metabolicznego, zaburzeń hormonalnych, chorób układu krążenia, cukrzycy typu 2, a także zwiększa ryzyko zachorowań na niektóre rodzaje nowotworów (3). Potwierdzają to badania epidemiologiczne, które nadmierną masę ciała wskazują jako drugą (po paleniu papierosów) przyczynę rozwoju tego typu chorób (4).

W ostatnich dekadach na całym świecie niepokojąco szybko wzrasta zachorowalność i umieralność z powodu nowotworów. Na podstawie danych dostępnych w bazie GLOBOCAN, w 2012 roku na świecie zachorowało na chorobę nowotworową ponad 14,0 mln osób: 7,4 mln mężczyzn i 6,6 mln kobiet. Najczęściej diagnozowanym nowotworem wśród mężczyzn był rak płuc (16,8%), rak prostaty (14,8%) i jelita grubego (10,1%). U kobiet najczęściej występował rak piersi (25,1%), jelita grubego (9,2%), rak płuc (8,8%) oraz rak szyjki macicy (7,9%) (5).

## CEL PRACY

Celem pracy było omówienie zagadnień wskazujących na powiązania otyłości z niektórymi chorobami nowotworowymi. Analizy piśmiennictwa dokonano w elektronicznych bazach czasopism naukowych PubMed, EBSCO, Google Scholar. Przeglądem objęto artykuły w języku polskim i angielskim opublikowane w latach 2006–2016 i wcześniej. Tekst oparto na oryginalnych i przeglądowych badaniach naukowych prowadzonych na ludziach, ze szczególnym uwzględnieniem badań meta-analitycznych.

## OTYŁOŚĆ

Do rozpoznania i klasyfikacji otyłości stosuje się wiele wskaźników. Najpopularniejszymi i zarazem najprostszymi metodami stosowanymi do oceny otyłości są: wskaźnik masy ciała BMI (Body Mass Index), pomiar obwodu talii WC (Wast Circumference) oraz wskaźnik WHR (Waist-Hip Ratio).

Wskaźnik BMI oblicza się dzieląc masę ciała badanej osoby (kg) przez jej wzrost do kwadratu ( $m^2$ ). Według Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) wskaźnik BMI w przedziale 18,5–24,9  $kg/m^2$  stanowi normę, przy BMI 25–29,9  $kg/m^2$  stwierdza się nadwagę, natomiast otyłość przy BMI  $\geq 30$   $kg/m^2$ . Wyróżnia się otyłość I stopnia (30–34,9  $kg/m^2$ ), II stopnia (35–39,9  $kg/m^2$ ) oraz otyłość III stopnia, gdzie BMI wynosi  $\geq 40$   $kg/m^2$ . W przypadku pomiaru obwodu talii, za otyłość brzuszna u kobiet przyjmuje się obwód pasa  $> 80$  cm, a u mężczyzn  $> 94$  cm. Wskaźnik WHR (Waist-Hip Ratio) z kolei, jest obliczany jako stosunek najwęższego miejsca w talii do najszerszego w biodrach. Uzyskany wynik u mężczyzn nie powinien przekraczać 0,90, natomiast u kobiet 0,85 (6).

Do czynników odgrywających ważną rolę w powstawaniu otyłości należy styl życia, czynniki psychologiczne oraz genetyczne. Występowanie otyłości

u jednego rodzica, zwiększa 4–5-krotnie prawdopodobieństwo wystąpienia nadmiernej masy ciała u potomstwa, zaś w sytuacji, gdy rodzice są otyli – ryzyko to wzrasta około 13-krotnie (7).

Doniesienia naukowe, oparte na licznych badaniach epidemiologicznych oraz klinicznych wskazują, że z otyłością wiąże się wiele schorzeń, takich jak: cukrzyca typu 2 (80-90% chorych na cukrzycę typu 2 stanowią osoby otyłe), nadciśnienie tętnicze, udar mózgu, hiperlipidemia, choroba wieńcowa, niewydolność serca, zaburzenia hormonalne czy nowotwory (1).

## CHOROBA NOWOTWOROWA – CHARAKTERYSTYKA, CZYNNIKI RYZYKA

Nowotwór (*neoplasma*) według stworzonej przez Willisa 50 lat temu definicji to nieprawidłowa tkanka, która rozrasta się w nadmiarze i w sposób nieskoordynowany z pozostałymi, prawidłowymi tkankami (4).

Nowotwory dzieli się na łagodne i złośliwe. Nowotwory łagodne to nowo powstałe tkanki otoczone tzw. torebką łącznotkankową. Rozwijają się powoli i miejscowo. Nowotwory złośliwe charakteryzują się szybkim tempem rozwoju, przyczyniając się do wzrostu naczyń w ich obrębie oraz naciekając do sąsiadujących narządów. Mogą powodować przerzuty do odległych organów, a co za tym idzie wyniszczenie organizmu. Nowotwory złośliwe należą do najgroźniejszej grupy nowotworów (4).

W powstawaniu i rozwoju nowotworów bierze udział wiele czynników. Do najbardziej znaczących zalicza się palenie tytoniu oraz dietę, które są odpowiedzialne za około 60% nowych przypadków raka. Istotne znaczenie mają również zakażenia (5%), czynniki zawodowe (5%), ryzykowne zachowania seksualne (5%), liczba urodzonych dzieci (5%), spożywanie alkoholu (3%) oraz skażenia środowiska (2%) (8, 9).

## WPŁYW OTYŁOŚCI NA WYSTĘPOWANIE CHORÓB NOWOTWOROWYCH

Indukcja kancerogenezy u osób otyłych uznawana jest za złożony i nadal nie w pełni poznany proces. Główne znaczenie przypisuje się obecnie zaburzeniom balansu immunologicznego, hormonalnego i energetycznego. Tkanka tłuszczowa człowieka jest aktywnie metaboliczną tkanką, wytwarzającą własne hormony – adipokiny, jak np. adiponektyna, leptyna czy wisfatyna. Te z kolei wykazują działania mitogennie (np. leptyna, na komórki nabłonka pokarmowego), bądź zmniejszają aktywność oddziaływania osi insulina/IGF-1 (adiponektyna), co obecnie uważa się za podstawowy w inicjacji i progresji nowotworów szlak molekularny (10).

## OTYŁOŚĆ A RAK JELITA GRUBEGO

Choroba nowotworowa jelita grubego jest na drugim miejscu wśród przyczyn zgonów z powodu nowotworów złośliwych w Polsce. Częstość zachorowania na ten typ nowotworu wzrosła w ciągu ostatnich lat zarówno u kobiet, jak

i u mężczyzn. W Polsce w 1999 r. zanotowano 3438 przypadków raka okrężnicy wśród mężczyzn i 3476 kobiet, podczas gdy w 2008 r. liczba ta wzrosła do 4763 u mężczyzn i 4340 u kobiet. Z kolei na raka odbytnicy w 1999 r. w Polsce cierpiało 2165 mężczyzn i 1719 kobiet, a już w 2008 r. – 3188 mężczyzn i 2150 kobiet (9, 11). Rak jelita grubego w skali globalnej stanowi 10% wszystkich przypadków i jest czwartą przyczyną zgonów z powodu nowotworów (694 tys. zgonów w 2012 r.) (12).

W badaniu EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition) wykazano związek pomiędzy podwyższonymi wartościami BMI, które wskazują na otyłość a ryzykiem zachorowania na nowotwór jelita grubego. Badanie zostało przeprowadzone w grupie ponad 350 tysięcy pacjentów i wykazało, że ryzyko względne wystąpienia nowotworu jelita grubego u otyłych mężczyzn jest wysokie i wynosi 1,55 ( $P < 0,006$ ), natomiast u kobiet nie stwierdzono istotnie statystycznej zależności (13).

Wskaźnik WHR (talia-biodra) oraz obwód talii, wskazują natomiast, że istnieje silna zależność pomiędzy występowaniem otyłości a ryzykiem zachorowania na ten rodzaj nowotworu zarówno u kobiet, jak i u mężczyzn. Przypuszcza się zatem, że to otyłość brzuszna jest istotnym czynnikiem ryzyka wystąpienia tego nowotworu w przypadku obu płci (10).

## OTYŁOŚĆ A RAK TRZUSTKI

Zdecydowana większość nowotworów trzustki (95%) wywodzi się z komórek, które tworzą część zewnątrzwydzielniczą, produkującą substancje trawiące składniki pokarmowe (białka, tłuszcze, węglowodany) (4). W 2012 r. na świecie zanotowano około 300 tys. zgonów na raka trzustki. Pod względem zachorowalności nowotwór ten występuje na 11 miejscu u kobiet (160 tys. przypadków w 2012 r.) i 12 wśród mężczyzn (178 tys. przypadków w 2012 r.) (12).

Wormann i Algul (14) dowodzą, że wraz ze wzrostem wskaźnika BMI zwiększa się ryzyko rozwoju nowotworu trzustki i jest o 20% większe u osób z nadmierną masą ciała w porównaniu do osób z prawidłową wagą. Przy BMI powyżej 35 zauważono wzrost ryzyka zachorowania na raka trzustki o 10% na każde 5  $\text{kg}/\text{m}^2$ . Zależność ta występowała w przypadku obu płci. Zwraca się również uwagę na fakt, iż wysoki stosunek obwodu talii do bioder zwiększa ryzyko raka trzustki niezależnie od ogólnej otyłości. W szczególności u kobiet mających wysoki wskaźnik WHR, obserwuje się 70% wzrost ryzyka.

Potwierdza to również przeprowadzony przez Genkinger i wsp. (15) przegląd 14 badań kohortowych opartych na następujących kryteriach włączenia: minimum 50 przypadków raka trzustki, ocena codziennej diety, walidacja narzędzia oceny diety, publikacja jakichkolwiek powiązań pomiędzy dietą a wystąpieniem nowotworu. Przeprowadzona analiza wykazała, że ryzyko rozwoju tej choroby występuje nie tylko u osób z podwyższonymi wartościami wskaźnika BMI (wzrost ryzyka o 47% u osób z BMI  $< 30 \text{ kg}/\text{m}^2$  w stosunku do osób z BMI w przedziale 21-22,9  $\text{kg}/\text{m}^2$ ), ale również u pacjentów

z podwyższonymi wartościami współczynnika WHR (35% większe ryzyko dla wartości w najwyższym kwartylu względem najniższego).

#### OTYŁOŚĆ A RAK WĄTROBY

Najczęściej występującymi nowotworami złośliwymi wątroby są rak wątrobowokomórkowy, powstający z hepatocytów – komórek właściwych wątroby oraz rak z dróg żółciowych (z komórek wyściełających przewody, dostarczających żółć wewnątrz wątroby) (4). Rak wątroby jest drugą najczęstszą przyczyną zgonów na nowotwory w skali świata (746 tys. zgonów w 2012 r.) (12).

Na podstawie analiz 26 badań prospektywnych, obejmujących 25 337 przypadków pierwotnego raka wątroby, przeprowadzonych przez Chena i wsp. (16), wykazano związek między występowaniem otyłości a zachorowalnością na ten typ nowotworu. Stwierdzono dużą zależność pomiędzy otyłością ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) a ryzykiem zachorowania na nowotwór pierwotny wątroby (83% większe ryzyko). Ponadto, wykazano wyższe ryzyko zachorowania na pierwotny nowotwór wątroby u otyłych mężczyzn w porównaniu do otyłych kobiet ( $p = 0,027$ ).

Zależność między występowaniem otyłości a ryzykiem rozwoju raka wątroby potwierdzono również w innych doniesieniach. Polesel i wsp. (17) przeprowadzili badania na grupie 185 pacjentów z pierwotnym rakiem wątroby, niezakażonych wirusami HCV i HBV, u których występowała otyłość i cukrzyca. U pacjentów z wartościami wskaźnika  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$  zaobserwowano dwukrotnie większe ryzyko rozwoju nowotworu pierwotnego wątroby, w porównaniu do osób zdrowych.

#### OTYŁOŚĆ A RAK PĘCZERZYKA ŻÓŁCIOWEGO

Nowotwory pęcherzyka żółciowego są rzadszymi nowotworami przewodu pokarmowego, występującymi w głównej mierze w krajach słabo rozwiniętych. 90% nowotworów pęcherzyka żółciowego stanowią gruczolakoraki, w przypadku których głównymi czynnikami ryzyka są polipy, kamica (ryzyko wzrasta wraz z wielkością złogów), zwapnienia ściany pęcherzyka (tzw. pęcherzyk porcelanowy) oraz przewlekłe stany zapalne błony śluzowej (4).

W dotychczasowych badaniach naukowych dotyczących wpływu otyłości na występowanie raka pęcherzyka żółciowego zaobserwowano dodatnią korelację pomiędzy rakiem pęcherzyka żółciowego i otyłością. Stwierdzono, że ryzyko raka pęcherzyka żółciowego u osób otyłych było większe  $RR = 1,66$  (95% CI, 1,47-1,88) w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała  $RR = 1,15$  (95% CI, 1,01-1,30). Zaobserwowano także, że różnice te były szczególnie wyraźne u kobiet ( $RR = 1,88$ ) w porównaniu z populacją mężczyzn ( $RR = 1,35$ ). Prawdopodobną przyczyną tego zjawiska, według autorów artykułu, jest nieprawidłowa dystrybucja tłuszczów i zaburzenia metabolizmu hormonów endogennych u osób z otyłością (18).

## OTYŁOŚĆ A RAK PRZEŁYKU

Rak przełyku to nowotwór pochodzący z komórek nabłonkowych wyściełających przełyk. Nowotwór ten jest nowotworem rzadkim, stanowi około 2% wszystkich nowotworów. Najczęstszą jego postacią jest rak płaskonabłonkowy (90% nowotworów przełyku) (4). Rak przełyku to ósmy pod względem częstości występowania nowotwór na świecie (456 tys. nowych przypadków i 0,4 mln zgonów w 2012 r.) (12). Występowanie gruczolakoraka przełyku u osób otyłych jest 2-3-krotnie częstsze niż u osób z prawidłową masą ciała. Wyższe BMI bardzo często wiąże się z występowaniem refluksu żołądkowo-przełykowego, który z kolei przyczynia się do metaplazji komórek nabłonka (19).

Istnieją jednakże badania, wskazujące na fakt, że otyłość i refluks przełykowy występują niezależnie od siebie (20). Ryzyko rozwoju przełyku Barretta (i pośrednio gruczolakoraka przełyku) wiąże się istotnie z ilością trzewnej i centralnej podskórnej tkanki tłuszczowej, która uwalnia szereg adipokin i innych cytokin, m.in. leptynę. Stymuluje ona namnażanie komórek w przełyku Barretta i gruczolakoraka oraz pobudza proces angiogenezy, co przyczynia się do tworzenia komórek nowotworowych (21).

## OTYŁOŚĆ A NOWOTWORY ŻOŁĄDKA

Nowotwory żołądka mogą dotyczyć każdej części tego narządu, czyli wpustu, dna, trzonu, odźwiernika. Najczęściej (około 50% nowotworów żołądka) rozwija się w części odźwiernikowej. Rzadziej natomiast dotyczą one obrębu trzonu (20%) lub wpustu (25%) (4). Rak żołądka zajmuje piąte miejsce na świecie pod względem częstości występowania nowotworów. W 2012 r. odnotowano około 952 tys. nowych przypadków (7% całkowitej zachorowalności na raka) i 723 tys. zgonów (9% całkowitej śmiertelności nowotworowej) z powodu nowotworu żołądka (12). W Polsce rak żołądka zajmuje czwarte miejsce pod względem częstości występowania i od pół wieku obserwuje się stopniowy spadek zachorowalności i umieralności na ten typ nowotworu (9).

W badaniach prowadzonych przez Chena i wsp. (22) analizowano związek powstawania raka żołądka z otyłością i stwierdzono, że zgodnie z obowiązującą klasyfikacją, nadmierna masa ciała nie jest związana ze wzrostem zachorowań na raka żołądka (gastric non-cardia cancer – GNCC). Potwierdzono natomiast częstsze występowanie raka wpustu żołądka (gastric cardia cancer – GCC) u osób z nadwagą (RR = 1,21) i z otyłością (RR = 1,82).

## OTYŁOŚĆ A NOWOTWORY PIERSI

Rak piersi stanowi w Polsce obecnie około 22% wszystkich zachorowań na nowotwory złośliwe i powoduje około 14% zgonów z tego powodu w populacji kobiet (9). Na świecie rak piersi jest zdecydowanie najczęściej diagnozowanym nowotworem wśród kobiet. W 2012 r. zdiagnozowano 1,7 mln nowych

przypadków (25% wszystkich nowotworów u kobiet) i zanotowano 0,5 miliona zgonów z powodu tego nowotworu (15% ogółu). Rak piersi jest najczęściej diagnozowanym nowotworem wśród kobiet w 140 krajach i najczęstszą przyczyną zgonów z powodu raka w 104 krajach (12).

Montazeri i wsp. (23) w badaniach z udziałem irańskich kobiet po menopauzie zaobserwowali 3-krotny wzrost ryzyka raka piersi u kobiet otyłych w porównaniu do kobiet szczupłych. W badaniu Danish Breast Cancer Cooperative Group (DBCG) Ewertz i wsp. (24) przeanalizowali dane, które dotyczyły 18 967 duńskich kobiet. Zaobserwowano, że u otyłych kobiet po menopauzie guzy pierwotne były większe i znacznie częściej dawały przerzuty do węzłów chłonnych.

Również Chan i wsp. (25), na podstawie przeglądu literatury dokonali analizy wpływu otyłości na występowanie nowotworów piersi. Badaniem zostało objętych 213 075 kobiet, u których rozpoznano raka piersi. Obserwacjom poddano pacjentki z nadwagą, otyłością i niedowagą i porównano je z pacjentkami, u których masa ciała była prawidłowa. Ryzyko zgonu dla kobiet otyłych wynosiło 1,41, dla kobiet, u których występowała nadwaga 1,07, natomiast dla kobiet z niedowagą 1,10.

Stwierdzono również rosnące ryzyko zachorowania na raka piersi wraz ze wzrostem stopnia otyłości. Kobiety z drugim i trzecim stopniem otyłości (BMI  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>) miały o 58% wyższe ryzyko wystąpienia raka piersi w porównaniu z kobietami o prawidłowej masie ciała (26).

## OTYŁOŚĆ A NOWOTWÓR TRZONU MACICY

Nowotwór trzonu macicy najczęściej występuje u kobiet po 60. roku życia, jednakże w około 5% przypadków rozpoznawany jest u kobiet w wieku poniżej 40 lat (4, 27). Rak trzonu macicy jest szóstym najczęściej występującym nowotworem u kobiet na świecie (stanowi prawie 5% wszystkich nowotworów w populacji kobiet) (12).

W wielu badaniach epidemiologicznych wykazano, że istotnym czynnikiem w rozwoju raka trzonu macicy są zaburzenia równowagi pomiędzy estrogenami i progestagenami (28). Nadmiar estrogenów, który utrzymuje się przez dłuższy czas może prowadzić do wzrostu podziałów komórek nabłonkowych endometrium, co w efekcie prowadzi do rozrostu endometrium i rozwoju nowotworu (29).

W rozwoju raka trzonu macicy niezwykle istotną rolę pełni również insulina (30). Jej nadmiar bezpośrednio stymuluje procesy podziałów komórek endometrium oraz pośrednio hamuje wytwarzanie globuliny wiążącej hormony płciowe (SHBG) i wzrost poziomu estradiolu. Otyłości towarzyszy przewlekły stan zapalny, który jest czynnikiem przyczyniającym się do rozwoju nowotworów złośliwych, w tym raka trzonu macicy (31).

W badaniach prowadzonych przez Centrum Onkologii w Krakowie analizowano zależność pomiędzy indeksem masy ciała (BMI) a poszczególnymi białkami reakcji ostrej fazy (CRP, AAG, PRE, FER) oraz prognostycznym

wskaźnikiem odżywiania i stanu zapalnego (PINI – prognostic inflammatory and nutritional index). Na podstawie wyników badań autorzy wysnuli wniosek, że u chorych na raka trzonu macicy otyłość ma związek z podwyższonym stężeniem CRP oraz wyższą wartością wskaźnika PINI. Zależność ta potwierdza istotną rolę otyłości w rozwoju procesu nowotworowego (32).

#### OTYŁOŚĆ A NOWOTWORY JAJNIKA

Rak jajnika to pierwotny nowotwór jajnika wywodzący się z nabłonka narządów moczowo-płciowych. Występuje on u kobiet głównie w okresie około- i pomenopauzalnym. W 2012 r. zanotowano 239 tys. nowych przypadków raka jajnika na świecie. Obecnie zajmuje on siódme miejsce wśród nowotworów występujących u kobiet i stanowi około 4% wszystkich nowotworów (12).

Leitzman i wsp. (33) objęli badaniem grupę ponad 138 tysięcy kobiet w Stanach Zjednoczonych, z czego 94,5 tysięcy spełniało kryteria włączenia. Badania były prowadzone przez 7 lat i w czasie obserwacji u ponad 300 pacjentek wykryto raka jajnika. Wykazano, że ryzyko wystąpienia raka jajnika u kobiet po menopauzie z prawidłową masą ciała, które nie stosowały hormonalnej terapii zastępczej jest aż o 80% niższe w porównaniu do kobiet z  $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ . W przeciwieństwie do tego, nie zaobserwowano związku pomiędzy BMI a rakiem jajnika wśród kobiet, które kiedykolwiek stosowały hormonalną terapię zastępczą bądź były obciążone genetycznie.

Schouten i wsp. (34) przeanalizowali 12 badań kohortowych prowadzonych przez badaczy z Ameryki Północnej i Europy, celem ustalenia korelacji pomiędzy wartością wskaźnika BMI a możliwością wystąpienia nowotworu jajnika. Udowodniono, że występowanie otyłości ( $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ ) u kobiet po menopauzie nie ma związku z ryzykiem wystąpienia tego typu nowotworu  $RR = 1,07$  (95% CI, 0,87-1,33), wykazano jednak dodatnią korelację w przypadku kobiet przed okresem menopauzalnym  $RR = 1,72$  (95% CI, 1,02-2,89).

#### OTYŁOŚĆ A RAK PROSTATY

Zgodnie z danymi Krajowego Rejestru Nowotworów (9) rak gruczołu krokowego jest drugim, po nowotworach złośliwych płuc, najczęściej rejestrowanym nowotworem u mężczyzn w 2014 r. w Polsce, a częstość jego występowania wzrasta wraz z wiekiem. W skali globalnej rak prostaty jest drugim najczęściej diagnozowanym nowotworem wśród mężczyzn na świecie i piątą przyczyną zgonów z powodu nowotworów (1,1 mln nowych przypadków, 300 tys. zgonów w 2012 r.) (12).

Przypuszcza się, że do czynników sprzyjających powstawaniu nowotworu prostaty należy dieta bogata w tłuszcze zwierzęce, mięso czerwone oraz słodycze, a co za tym idzie wiążąca się z ich nadmiernym spożyciem otyłość (35).

Cao i Jing Ma (36) podjęli się analizy dostępnych w bazach medycznych publikacji, które wskazywały na powiązania pomiędzy wskaźnikiem BMI a występowaniem raka prostaty. Wzrost śmiertelności z powodu nowotworu



prostaty może łączyć się z otyłością, która występowała już przed zdiagnozowaniem choroby bądź z otyłością, która wystąpiła dopiero po postawieniu diagnozy i usunięciu prostaty. Analizowane badania wskazywały, że wzrost BMI o 5 kg/m<sup>2</sup> był związany z 15%-21% większym ryzykiem zgonu z powodu tego nowotworu.

Na podstawie innych badań wykazano również, że otyłość, która występowała przed zdiagnozowaniem choroby może zwiększać ryzyko zgonu z powodu nowotworu prostaty. Ponadto mężczyźni, u których w okresie od 5 lat przed do roku po usunięciu prostaty nastąpił wzrost masy ciała > 2,2 kg byli dwukrotnie bardziej narażeni na nawrót choroby (37).

## OTYŁOŚĆ A RAK TARCZYCY

Nowotwory tarczycy wywodzą się z gruczołu tarczowego i stanowią w większości zmiany łagodne lub gruczolaki. Należą do nowotworów rzadkich, stanowią około 1% wszystkich nowotworów złośliwych i występują częściej u kobiet (230 tys. nowych przypadków w 2012 r.), niż u mężczyzn (68 tys. nowych przypadków w 2012 r.) (12). Wyróżnia się cztery typy nowotworu tarczycy: brodawkowy i pęcherzykowy, rdzeniasty i anaplastyczny (38).

Badania epidemiologiczne przeprowadzone wśród osób chorych na raka brodawkowatego tarczycy wskazują na istotną rolę otyłości, jako czynnika ryzyka. Xu i wsp. (39) analizowali wskaźnik BMI, procent tkanki tłuszczowej i powierzchnię ciała wśród 4044 pacjentów (1917 chorych ze zdiagnozowanym rakiem brodawkowym tarczycy, 2127 – grupa kontrolna). Uzyskane wyniki wykazały, że podwyższony wskaźnik BMI, zwiększona masa i powierzchnia ciała oraz zawartość tkanki tłuszczowej wiążą się z większym ryzykiem wystąpienia raka brodawkowatego tarczycy, w porównaniu do osób zdrowych. Taką zależność stwierdzono zarówno wśród kobiet, jak i u mężczyzn. Iloraz szans zachorowania na raka tarczycy u osób z nadwagą (BMI 25-29,9 kg/m<sup>2</sup>) oraz otyłych (BMI ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) w odniesieniu do osób z prawidłową masą ciała (BMI 18,5-24,9 kg/m<sup>2</sup>) wynosił odpowiednio 1,72 i 4,17, co jednoznacznie świadczy o zwiększonym ryzyku wystąpienia tego nowotworu u osób z nadmierną masą ciała.

Z kolei Harari i wsp. (40) zbadali zależność pomiędzy wzrostem indeksu masy ciała (BMI) z postępem choroby i powikłaniami. Badania na 443 pacjentach ze zdiagnozowanym rakiem brodawkowatym tarczycy wykazały, że większy wskaźnik BMI wiązał się z bardziej zaawansowanym stadium choroby w chwili rozpoznania (p < 001).

## OTYŁOŚĆ A RAK NERKI

Nowotwory złośliwe nerki stanowią w populacji Polski około 4% zachorowań u mężczyzn i 3% u kobiet. Ryzyko zachorowania na raka nerki wzrasta z wiekiem, przy czym u mężczyzn jest około 2 razy wyższe niż u kobiet. Większość zachorowań na ten rodzaj nowotworu występuje po 55. roku życia (80%)

(4, 9). Rak nerki zajmuje dziewiąte miejsce na świecie pod względem częstości występowania u mężczyzn (214 tys. przypadków w 2012 r.) i czternaste wśród kobiet (124 tys. przypadków w 2012 r.) (12).

Ryzyko raka nerki wśród osób z nadwagą i otyłością, zarówno wśród kobiet, jak i mężczyzn, wzrasta 1,5–2,5-krotnie w porównaniu do osób z prawidłową masą ciała (12). Calle i Thun (19) w pracy poglądowej na temat zależności otyłości i nowotworów, wskazują na wyższe ryzyko zachorowania na raka nerki wśród otyłych kobiet w porównaniu do mężczyzn. Zwiększone ryzyko raka nerki obserwuje się także u diabetyków, co prawdopodobnie wiąże się z wpływem przewlekłej hiperinsulinemii na wzrost BMI.

## OTYŁOŚĆ A CHŁONIAKI

Chłoniaki są to choroby nowotworowe, które wywodzą się z układu chłonnego. W 2012 r. odnotowano prawie 566 tys. nowych przypadków chłoniaka na całym świecie i 305 tys. zgonów z ich powodu (12).

Przeprowadzono wiele badań, w których udowodniono, że nadmierna masa ciała wiąże się z ryzykiem zachorowania na chłoniaki (41, 42). Analizując dane 7500 pacjentów z 16 badań, u których zdiagnozowano chłoniaka rozlanego z dużych komórek B zaobserwowano, że ryzyko wystąpienia tego typu chłoniaka u chorych z nadwagą wynosi 1,14, a u osób otyłych 1,29 niezależnie od płci. Wzrost BMI o 10 kg/m<sup>2</sup> powodował 14% wzrost ryzyka zachorowania na chłoniaka rozlanego z dużych komórek B (41). Metaanaliza dostępnych badań prospektywnych przeprowadzona przez Larsson i Wolk (42) wykazała także wpływ otyłości na występowanie chłoniaka Hodgkina. Stwierdzono, że wzrost BMI o 5 kg/m<sup>2</sup> powodował wzrost ryzyka zachorowania na chłoniaka niezziarniczego od 7% do 13% oraz wzrost śmiertelności o 14%. Ryzyko względne zachorowania na chłoniaka Hodgkina wśród osób otyłych wyniosło 1,41.

## OTYŁOŚĆ A NOWOTWORY PŁUC

Rak płuca jest najczęstszym nowotworem złośliwym w Polsce pod względem zachorowań (około 21 tysięcy zachorowań rocznie), jak również pod względem umieralności. W populacji mężczyzn znajduje się na pierwszym miejscu wśród liczby zachorowań na nowotwory, natomiast u kobiet na drugim (9). Rak płuca pozostaje najbardziej rozpowszechnionym nowotworem również na świecie. W 2012 r. zanotowano ponad 1,8 mln nowych przypadków (13% wszystkich nowo zdiagnozowanych nowotworów) i blisko 1,6 mln zgonów (20% wszystkich nowotworów). Rak płuca jest wiodącą przyczyną śmierci na nowotwory wśród mężczyzn w 87 krajach i w 26 krajach świata w populacji kobiet (12).

Metaanaliza 20 badań kohortowych i 11 kliniczno-kontrolnych przeprowadzonych przez Yang i wsp. (43) w latach 1966–2010 wykazała brak związku pomiędzy podwyższonymi wartościami BMI a ryzykiem rozwoju i zachorowania

na nowotwór płuc. Ryzyko rozwoju tego nowotworu dla poszczególnych grup pacjentów wynosiło odpowiednio: dla osób z nadwagą 0,74, natomiast dla otyłych 0,71. Na tej podstawie autorzy wysnuli wniosek, iż otyłość i nadwaga są czynnikami ochronnymi raka płuc. Do podobnych wniosków doszli Leung i wsp. (44) wykazując na podstawie obserwacji starszych (> 65 r.ż.) pacjentów w Hong Kongu, że wartość BMI  $\geq 30$  wiąże się ze zmniejszeniem umieralności na raka płuc.

## PODSUMOWANIE

Otyłość i nowotwory stanowią duże wyzwanie dla zdrowia publicznego ze względu na rosnącą częstość ich występowania i związane z tym zagrożenia. Nadmierna masa ciała jest drugim (po paleniu tytoniu) czynnikiem ryzyka rozwoju nowotworów, co powoduje duże zainteresowanie badaczy tym problemem. Według Międzynarodowej Agencji ds. Badań nad Rakiem (IARC) (12) nadwaga i otyłość są przyczyną zachorowań na niektóre nowotwory, takie jak: rak trzonu macicy, gruczolakorak przełyku, nowotwory nerki, nowotwory pęcherzyka żółciowego, rak okrężnicy, rak prostaty oraz rak piersi po menopauzie. Także Światowa Fundacja Badań nad Rakiem (WCRF) w swoich raportach potwierdza silną korelację pomiędzy otyłością a ryzykiem zachorowania na nowotwory, m.in. wątroby, jajników, pęcherzyka żółciowego, prostaty, przełyku, trzustki, żołądka czy jelita grubego. Badacze alarmują, że nadmierna masa ciała może stać się wkrótce poważniejszym czynnikiem ryzyka zachorowania na nowotwory niż palenie papierosów (45). Należy podkreślić, że otyłość może powodować także nawroty choroby, osłabiać skuteczność leczenia oraz zwiększać umieralność spowodowaną przez nowotwory (46).

Przeprowadzony w tej pracy przegląd dostępnego piśmiennictwa podkreśla wagę problemu potwierdzając stanowisko IARC i WCRF.

## WNIOSKI

1. Otyłość i nadwaga związane są ze zwiększonym ryzykiem rozwoju choroby nowotworowej (zależność ta nie dotyczy nowotworów płuc).
2. Stale rosnąca liczba osób otyłych oraz wzrost liczby zachorowań i zgonów na nowotwory złośliwe, rodzi potrzebę wdrożenia odpowiednich programów zdrowotnych, mających na celu edukację społeczeństwa i wypracowanie strategii ograniczającej to zjawisko.
3. Konieczne wydaje się prowadzenie dalszych badań mających na celu poznanie mechanizmów wyjaśniających zależność pomiędzy nadmierną masą ciała a zapadalnością na nowotwory.

## OBESITY AND CANCER DISEASES

The rapid development of civilization of the twenty-first century leads to many negative changes associated with the lifestyle worldwide. The most important issue is a constant increase in prevalence of overweight and obesity, which is considered as dangerous chronic diseases, that leads to the cardiovascular disease, type 2 diabetes, metabolic syndrome, hormonal disorders, as well as increased the risk of developing certain types of cancer. Morbidity and mortality that results from cancer have risen dangerously quickly all over the world in recent decades. Excessive body weight is considered as the second after tobacco smoking risk factor for cancer development. The aim of the study was discuss the relationship between obesity and certain types of cancers.

## PIŚMIENNICTWO

1. Szymocha M., Bryła M., Maniecka-Bryła I.: Epidemia otyłości w XXI wieku. Zdr. Publ., 2009; 119 (2): 207-212.– 2. World Health Organization: Obesity and overweight. Fact sheet, 311, 2015, URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.– 3. World Health Organisation: Obesity: Preventing and managing the global epidemic. WHO, Technical Report Series 894. WHO, Geneva 2000.– 4. Wojciechowska U., Didkowska J.: Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii – Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. URL: <http://onkologia.org.pl/raporty>.– 5. GLOBOCAN 2012: Estimated Cancer Incidence, Mortality and Prevalance Worldwide in 2012. URL: [http://globocan.iarc.fr/Pages/fact\\_sheets\\_cancer.aspx](http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx).– 6. World Health Organisation. WaistCircumferenceandWaist–HipRatio:ReportofaWHOExpertConsultation. Geneva2008.– 7. Pietrzykowska E., Wierusz-Wysocka B.: Psychologiczne aspekty nadwagi, otyłości i odchudzania się. Pol. Merk. Lek., 2008, 24, 472.– 8. Tuchowska P., Worach-Kardas H., Marcinkowski J.T.: Najczęstsze nowotwory złośliwe w Polsce – główne czynniki ryzyka i możliwości optymalizacji działań profilaktycznych. Probl. Hig. Epidemiol., 2013, 94 (2), 166-171.– 9. Wojciechowska U., Olasek P., Czauderna K., Didkowska J.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2014 roku. Krajowy rejestr Nowotworów. Centrum Onkologii Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie. Warszawa, 2016.– 10. Binkowska-Borgosz I., Starzyńska T., Błogowski W.: Otyłość a nowotwory przewodu pokarmowego. Post. Hig. Med. Dośw., 2014, 68, 1193–1198.– 11. Klimczak A., Kempieńska-Miroslawska B., Mik M., et al.: Incidence of colorectal cancer in Poland in 1999–2008. Arch. Med. Sci., 2011, 7, 4, 673-678.– 12. The International Agency for Research on Cancer /IARC/: World Cancer Report 2014, Lyon, France.– 13. Pischon T., Lahmann P.H., Boeing H., et al.: Body size and risk of colon cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). J. Natl. Cancer Inst., 2006, 98, 13, 920-931.– 14. Wormann S.M., Algul H.: Risk factors and therapeutic targets in pancreatic cancer. Front. Oncol., 2013, 3, 282, 1–17.– 15. Genkinger J.M., Spiegelman D., Anderson K.E., et al.: A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk. Int. J. Cancer 2011, 129, 7, 1708-1717.– 16. Chen Y., Wang X., Wang J., et al.: Excess body weight and the risk of primary liver cancer: an updated meta-analysis of prospective studies. Eur. J. Cancer 2012, 48, 14, 2137-2145.– 17. Polesel J., Zucchetto A., Montella M., et al.: The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. Ann. Oncol., 2009, 20, 2, 353-357.– 18. Larsson S.C., Wolk A.: Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. Br. J. Cancer 2007, 96, 9, 1457-1461.– 19. Calle E.E., Thyn M.J.: Obesity and cancer. Oncogene 2004,

23, 38, 6365-6378.– 20. Lagergren J., Bergstrom R., Nyren O.: Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann. Intern. Med.*, 1999, 130, 11, 883-890.–

21. El-Serag H.B., Kvapil P., Hacken-Bitar J., et al. Abdominal obesity and the risk of Barrett's esophagus. *Ann. J. Gastroenterol.*, 2005, 100, 10, 2151-2156.– 22. Chen Y., Liu L., Wang X., et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2013, 22, 8, 1395-1408.– 23. Montazeri A., Sadighi J., Farzadi F., et al.: Weight, height, Body mass index and risk of breast cancer in postmenopausal women: a case-control study. *BMC Cancer* 2008, 8, 278, 1-7.– 24. Ewertz M., Jensen M.B., Gunnarsdottir K.A.: et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. *J. Clin. Oncol.*, 2011, 29 (1), 25–31.– 25. Chan D.S., Vieira A.R., Aune D., et al. Body mass index and survival in women with breast cancer – systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann. Oncol.*, 2014, 25, 10, 1901-1914.– 26. Neuhaus M.L., Aragaki A.K., Prentice R.L., et al.: Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: a secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. *JAMA Oncol.*, 2015, 1, 5, 611-621.– 27. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E.: Cancer statistics, 2010. *CA 1. Cancer J. Clin.*, 2010, 60, 5, 277-300.– 28. Zeleniuch-Jacquotte A., Akhmedkhanov A., Kato I., et al.: Post-menopausal endogenous oestrogens and risk of endometrial cancer: results of a prospective study. *Br. J. Cancer* 2001, 84, 7, 975-981.– 29. Karageorgi L.E., Hankinson S.E., Kraft P., De Vivo I.: Reproductive factors and postmenopausal hormone use in relation to endometrial cancer risk in the Nurses Health Study cohort. *Inter. J. Cancer*, 2010, 126, 1, 208-216.– 30. Kacalska O., Krzyczkowska-Sendrakowska K., Milewicz T., i wsp. Molekularne podstawy antynowotworowego działania uwrażliwaczy na insulinę. *Endokrynol. Pol.*, 2005, 3, 56, 309-313.–

31. Tchernof A., Despres J.P.: Sex steroid hormones, sex hormone binding globulin, and obesity in men and women. *Horm. Metab. Res.*, 2000, 32, 11-12, 526-536.– 32. Kulpa J.K., Rychlik U., Tarapacz J., i wsp. Indeks masy ciała (BMI) a stan zapalny u chorych na endometrialnego raka trzonu macicy. *Diagn. Lab. J. Lab. Diagn.*, 2013, 49, 3, 201-208.– 33. Leitzmann M.F.: Body mass index and risk of ovarian cancer. *Cancer* 115, 4, 812 - 822, Published Online: 6 Jan 2009.– 34. Schouten L.J., Rivera C., Hunter D.J., et al.: Height, body mass index, and ovarian cancer: a pooled analysis of 12 cohort studies. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.*, 2008, 17, 4, 902-912.– 35. Guzik A., Sawicka E., Długosz A.: Rola estrogenów i czynników środowiskowych w raku prostaty. *Bromat. Chem. Toksykol.*, 2014, 47, 1, 57-63.– 36. Cao Y., Ma J.: Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: a systematic review and metaanalysis. *Cancer Prev. Res. (Phila)* 2011, 4, 4, 486-501.– 37. Joshu C.E., Mondul A.M., Menke A., et al.: Weight gain is associated with an increased risk of prostate cancer recurrence after prostatectomy in the PSA era. *Cancer Prev. Res.*, 2011, 4, 4, 544-551.– 38. Pacini F., Castagna M.G., Brillì L., et al.: Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann. Oncol.*, 2012, 23, 7, 110-119.– 39. Xu L., Port M., Landi S., et al.: Obesity and the risk of papillary thyroid cancer: a pooled analysis of three case – control studies. *Thyroid* 2014, 24, 6, 966-974.– 40. Harari A., Endo B., Nishimoto S., et al.: Risk of advanced papillary thyroid cancer in obese patients. *Arch. Surg.*, 2012, 147, 9, 805-11.–

41. Castillo J.J., Ingham R.R., Reagan J.L., et al.: Obesity is associated with increased relative risk of diffuse large B-Cell lymphoma: a metaanalysis of observational studies. *Clin. Lymphoma Myeloma Leuk.*, 2014, 14, 2, 122-130.– 42. Larsson S.C., Wolk A.: Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: a meta-analysis of prospective studies. *Eur. J. Cancer* 2011, 47, 16, 2422-2430.– 43. Yang Y., Dong J., Sun K., et al.: Obesity and incidence of lung cancer: a meta-analysis. *Int. J. Cancer* 2013, 132, 5,

1162-1169.– 44. Leung C.C.1, Lam T.H., Yew W.W., et al.: Lower lung cancer mortality in obesity. *Int. J. Epidemiol*, 2011, 40, 1, 174-8.– 45. World Cancer Research Fund International. Weight and cancer. URL: <http://www.wcrf.org/int/cancer-facts-figures/link-between-lifestyle-cancer-risk/weight-cancer>.– 46. Krajowy Rejestr Nowotworów. Otyłość. URL: <http://onkologia.org.pl/otylosc/>.–

Adres do korespondencji:

mgr Aleksandra Kulik  
Zakład Toksykologii i Ochrony Zdrowia w Środowisku Pracy,  
Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu,  
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach,  
ul. Piekarska 18, 41-902 Bytom,  
e-mail: [akulik@sum.edu.pl](mailto:akulik@sum.edu.pl),  
tel.: (32) 275 59 95