

Derleme

Obezite ve Gastrointestinal Kansere İlişkisi

Elife ERARSLAN, İlhami YÜKSEL

Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Gastroenteroloji Bölümü, ANKARA

ÖZET

Günümüzde obezite ve tümöral hastalıklar sosyo-ekonomik ve sosyal boyutları olan önemli bir sağlık sorununu oluşturur. Gastrointestinal kanser ve obezite arasında güçlü bir ilişki olduğunu gösteren kanıtlar vardır. Yeni tanı konmuş kanserlerin erkeklerde yaklaşık %3,2'si ve kadınlarda %8,8'i artmış vücut kitle indeksi ile ilişkilidir. Ancak, yapılan birçok çalışma bel-kalça oranı ile kanser arasındaki ilişkinin vücut kitle indeksinden daha anlamlı olduğunu göstermektedir. Çok sayıda epidemiyolojik çalışma, obezlerde özofagus ve kolorektal kanser riskinin artmış olduğunu göstermektedir. Obezite ile diğer gastrointestinal maligniteler arasında daha zayıf bir ilişki olduğu tespit edilmiştir. Obezite ve kanser arasındaki ilişkinin patofizyolojisinde insülin benzeri büyüme faktörü aksı, adipositokinler ve seks steroidlerinin rolü vardır. Bu derlemede patofizyolojik ve epidemiyolojik açıdan kanıtlar özetlenmiştir.

Anahtar Kelimeler: Obezite; insülin direnci; gastrointestinal; kanser

ABSTRACT

The relationship between obesity and gastrointestinal cancer

At present, obesity and tumour diseases represent an important healthcare issue that has its socioeconomic and social dimensions. Evidence is indicating a strong relationship between obesity and gastrointestinal cancer. About 3.2% of the newly diagnosed cancers in men and 8.8% in women are associated with high body mass index. However, many studies suggest a more significant correlation between the waist-to-hip ratio and cancer than the body mass index. Numerous epidemiological studies have shown that obesity increased the risk of esophageal and colorectal cancers. The relationship between obesity and other gastrointestinal malignancies was found to be less powerful. Possible pathophysiological mechanisms due to obesity and carcinogenesis include insulin-like growth factor axis, adipocytokines and sex steroids. This review summarizes the evidence from an epidemiological and pathophysiological aspect.

Key Words: Obesity; insulin resistance; gastrointestinal; cancer

GİRİŞ

Obezite ve kardiyovasküler hastalık (KVH) arasındaki ilişki uzun zamandır bilinmektedir. Son yıllarda, özellikle Batı'da obezitenin çok sayıda kanser tipinin gelişmesinde de güçlü bir etki gösterdiği artarak kabul görmektedir. Birçok yayında insülin direnci (İD), diyabet, dislipidemi, hipertansiyon ve koroner kalp hastalığı ile visseral yağ artışı (VYA) arasında ilişki olduğu gösterilmiştir^{1,2}. Obezite ile kolon, rektum, özofagus, pankreas, meme ve endometrium kanseri riskinin arttığı bildirilmektedir³⁻⁷. Obezitenin tanımında yaygın olarak kullanılan antropometrik parametre vücut kitle indeksi (VKİ)⁸.

OBEZİTENİN TANIMI

Dünya Sağlık Örgütü (WHO) obeziteyi yağ dokusunda sağlığı bozacak ölçüde anormal veya aşırı yağ birikmesi olarak tanımlar. Aşırı kilo, boy ve yaşa göre standarttan daha kilolu olanları, obezite ise aşırı vücut yağını belirtir. Dünya Sağlık Örgütü obezite için uluslararası bir sınıflandırma geliştirmiştir:

Vücut kitle indeksi; 25-29.9 kg/m² arası fazla kilolu, 30-39.9 kg/m² arası obez, 40 kg/m² ve daha üstü ise morbid obeziteyi yansıtmaktadır. >25 kg/m²'nin üzerindeki düzeyde aşırı kilo ve obezitenin neden olduğu komplikasyon gelişme riski artmaktadır (Tablo 1)⁸.

Tablo 1. Obezite Değerlendirme Metotları

VKİ (kg/m ²)	WHO Sınıflandırılması	Genel Tanım
<18,5	Düşük Kilo	Zayıf
18.5-24.9	Normal	Sağlıklı
25,0-29,9	Pre-Obez	Şişman
30.0-39.9	Obez	Obez
≥40	Morbid obez	Aşırı obez

ADİPOZ DOKUNUN ENDOKRİN FONKSİYONLARI

Normal ağırlıktaki bir insanda, erkeklerde vücut ağırlığının %15-20, kadınlarda ise %20-25'ini yağ dokusu oluşturmaktadır. Adipoz dokudaki adipositler lipogenez ve lipoliz için gerekli tüm enzimleri içerirler. Özellikle visseral bölgede lokalize olan adipoz doku, metabolik olarak aktiftir. Adipoz dokunun enerji depolama, yağda eriyen vitaminleri depolama, termogenezis ve ek olarak otokrin, parakrin ve endokrin etkileri ile lokal ve sistemik etkileri olduğu gösterilmiştir⁹. Adipositlerin difransiasyonu nükleer transkripsiyon faktörü perok-

Yazışma Adresi:

Dr. Elife ERARSLAN
Etlik İhtisas Eğitim ve Araştırma Hastanesi Gastroenteroloji Bölümü, Ankara
e-mail: elifeerslan@gmail.com
Yazının geldiği tarih : 27.01.2011
Yayına kabul tarihi : 28.04.2011

sizom proliferatör aktıvated reseptör (PPAR) ile kontrol edilir¹⁰. Adipoz doku vücudun en büyük enerji deposudur ve enerjinin yağ dokusunda depolanması ve salgılanması hormonal sinyallerle (insülin, katekolaminler, glukokortikoidler gibi) kontrol edilir^{8,10}. Adipositlerden adiponektin, leptin, resistin, tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), insulin like growth factor (IGF)-1, adipsin, interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitör-1 (PAI-1), transforming büyüme faktörü α (TGF- α), angiotensinojen, prostaglandin I₂ (PG-I₂), prostaglandin F_{2 α} (PG F_{2 α}) gibi çok sayıda madde salgılandığı saptanmıştır¹⁰.

Adipozilerden sentezlenen bu sitokinlerin homeostasis, immün cevap, vazoregülasyon ve steroid metabolizmasında rol aldığı bilinmektedir.

ADİPOSİTOKİNLER

Adipositler anjiyogenez ve kanser hücrelerinde tümör oluşumunu başlatabilir¹⁰. Bu olayların adiponektin, leptin ve TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10 ve IL-1-reseptör agonisti gibi sitokinler aracılığı ile olduğu düşünülmektedir^{10,11}. Bu salgılanan proteinler topluca adipositokinler olarak adlandırılabilir. Adiponektin en çok salınan adipositokindir ve ağırlıklı olarak visseral yağ dokusunda salgılanır. Adiponektin düzeyi VKİ ile ters ilişkilidir ve insülin duyarlaştırıcı, antianjiyogenik, antiinflamatuvar, apoptozis ve inflamasyonun düzenlenmesine de katkıda bulunan bir hormondur^{3,5,9}. Dolaşımdaki ortalama düzeyi kadınlarda erkeklere göre daha yüksektir¹¹. Hayvanlarda tümör büyümesini engelleyebilir. Düzeyleri mide kanseri ile negatif korelasyon gösterir. Bu protein insülin uyarıcısı olmakla birlikte iskelet kasındaki serbest yağ asitlerinin beta oksidasyonunu arttırarak insülin etkisinden koruma sağlar. Adiponektin düzeyinin tip 2 diyabetes mellitus (DM), obezite ve dislipidemi gibi insüline dirençli çeşitli durumlarda azaldığı görülmüştür¹².

Leptin iştah ve kilo alımını düzenleyen adipoz dokuya özgü bir proangiogenik hormondur ve yeterli enerji alımının işaretçisi gibi davranır.

Dolaşımdaki leptin düzeyi yağlanma ve kolon kanseri ile ilişkili bulunmuştur. İn vitro çalışmalar özofagus ve kolon kanseri hücrelerinde hücre proliferasyonu, anjiyogenez ve metalloproteinaz artışını doğrular⁹.

ADİPONEKTİN VE KANSER

Plazma adiponektin düzeyi VKİ ile ters ilişkilidir ve abdominal obezitede azalır. Düşük ve yüksek molekül ağırlıklı iki formu olan adiponektinin yüksek molekül ağırlıklı formu kanser riski ile daha yakın ilişkilidir^{3,6}. Çalışma verileri adiponektinin

neovaskülarizasyonu inhibe ederek karsinogenezi önleyebileceğini desteklemektedir¹². Kolonda epitelial kanser hücreleri üzerine proinflamatuvar ve büyümeyi uyarıcı etkileri vardır. VKİ artışı ve adiponektin düzeyinde azalmanın kanser riskini 6 kat daha fazla artırdığı bilinmektedir¹².

Prospektif bir çalışmada plazma adiponektin düzeyi erkeklerde kolorektal kanser riskiyle ters ilişkili olarak bulunmuştur. Bu ilişki VKİ, bel çevresi, bel-kalça oranı (BKO) ve fiziksel aktiviteden bağımsız bulunmuştur. Aynı çalışmada plazma adiponektin düzeyindeki azalma kolorektal adenom gelişimiyle ilişkili bulunmuştur¹³. Kolorektal adenomalularda yapılan bir çalışmada, plazma adiponektin düzeyindeki azalma ve visseral yağ artışı kolorektal adenom gelişimi ile ilişkili bulunmuştur³.

İNSÜLİN ve İNSÜLİN BENZERİ BÜYÜME FAKTÖRÜ AKSI

Epidemiyolojik kanıtlara göre kolorektal kanser (KRK) ve insulin direnci (İD) arasında ilişki olduğu bildirilmiştir^{3,7}. Sendrom X ya da metabolik sendrom olarak adlandırılan İD, insülin etkisine karşı bozulmuş biyolojik cevap olarak tanımlanır. Metabolik sendrom, bozulmuş glukoz toleransı, hiperinsülinemi, santral obezite, hipertansiyon, ve dislipidemi olmak üzere çeşitli anormalliklerden oluşur¹⁴.

Kohort çalışmaları ile İD, metabolik sendrom ve tip 2 DM olanlarda KRK riskinde artış olduğunu gösterilmiştir¹⁴. İnsülin direnci patogeneğinde adipositokinlerin rol aldığı düşünülmektedir.

Yüksek TNF- α , IL-6 ve IL-1 β ve düşük adiponektin seviyesi, glikoz dengesi üzerinde zararlı etkilere sebep olarak tip 2 DM ve kronik hiperinsülinemiye neden olur¹⁴. İnsülin benzeri büyüme faktörü sisteminin hiperinsülinemi etkisine aracılık edebileceği ileri sürülmektedir. İnsülin ve IGF sistemi hücre çoğalması, farklılaşması ve apoptozisin gelişmesine katkıda bulunur ve tümör gelişiminden sorumlu tutulmuştur^{3,9}. Çalışmalardan toplanan veriler IGF bağlayıcı protein-1 (IGFBP-1) ve IGF bağlayıcı protein-2 (IGFBP-2)'nin vücut yağı ve insülin düzeyleri ile ters ilişkili olduğunu göstermektedir^{3,9}. İn vitro çalışmalarda, KRK hücreleri üzerinde IGF-1 reseptörleri gösterilmiştir^{3,15}.

Dolaşımda artan IGF-1 düzeyi içinde özofagusun skuamöz hücreli kanseri ve KRK'nda bulunduğu birçok kanser riskiyle ilişkilidir. IGF-1 düzeyi ile tümörün patolojik evresi ve kötü prognozu arasında korelasyon bulunmuştur^{3,10,15}.

Hayvan modellerinde IGF-1'in doku ve dolaşımdaki düzeyinin azalması ile (IGF-1 reseptörü inaktive olur) tümör büyümesinde yavaşlama olduğu gösterilmiştir⁹.

OBEZİTE ve KANSER

ABD'de yetişkinlerin yaklaşık üçte ikisi ve dünya nüfusunun giderek artan oranı aşırı kilolu veya obezdir. Yeni tanı konmuş kanserlerin erkeklerde yaklaşık %3,2'si ve kadınlarda %8,8'i artmış VKİ ile ilişkilidir. Ancak, birçok çalışma BKO ile kanser arasında VKİ'ye göre daha anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir¹⁶. Ayrıca, son kanıtlar hem obezite hem de diyabetin artmış kanser riski ile ilişkili olduğunu ve DM sıklığının giderek artmakta olduğunu göstermektedir. Geniş prospektif çalışmalarda meme, endometrium, böbrek, prostat ve gastrointestinal kanser (özofagus, mide, kolon) gibi çok sayıda kanser ile obezite arasında anlamlı bir ilişki olduğu gösterilmiştir^{3-7,16}. Batı ülkelerinde, insülin direnci sendromu içinde hepatosellüler kanserin (HCC)'in de bulunduğu çok çeşitli kanserler için bir risk faktörü olarak kabul edilmektedir^{3,14,17,21}.

ÖZOFAGUS KANSERİ

Obezite özofagus adenokanseri patogenezinde güçlü şekilde suçlanmaktadır. Obezite ile özofagus adenokanserinin sıklığı arasında paralellik görülmektedir^{16,17}. Barrett özofagusu veya intestinal metaplazi (İM) adenokanser öncüsü olarak tanınır. Barrett özofagusu olan hastalar 30-40 kat artmış özofagus adenokanseri gelişme riskine sahiptir. Barrett özofagusu olan ve özellikle uzun İM segmentleri olan Barrett'li hastalarda metabolik sendrom ve santral obezite bulunması ihtimali daha yüksektir. Barrett özofagusu ile bel çevresi artışı arasında VKİ'ne göre daha yakın ilişkili olduğu belirlenmiştir⁹.

GASTRİK ADENOKANSER

Mide kardial adenokanseri ve özofagus kanserinin obezite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir¹⁷. Kardial dışı mide kanseri ile ilgili veriler sınırlıdır. Yapılan bir meta-analizde nonkardial kanseri ve obezite arasında bir ilişki olmadığı bildirilmiştir⁹.

HEPATOSELLÜLER KANSER

Hepatosellüler kanser dünya genelinde ölümlerin üçüncü en sık sebebidir. Epidemiyolojik çalışmalardan elde edilen metaanalizlerde popülasyondaki riskli grubun %28'inde VKİ'nin en az 25 kg/m² olması gerektiği bildirilmiştir⁹.

Hepatosellüler karsinomun %30-70 gibi önemli bir kısmı kriptojenik sirozdan gelişir ve non alkolik steatohepatitin en endişe verici komplikasyonu olarak görülebilir. Non-alkolik karaciğer yağlanması İD ve metabolik sendromun obezite, tip2 DM ve dislipidemi gibi çeşitli özellikleri ile çok yakından ilgilidir. Non-alkolik steatohepatit ile ilişkili risk faktörlerinin artması kriptojenik siroz ve takiben

gelişen HCC'nin sıklığındaki artışı kısmen açıklayabilir¹⁷. Ayrıca, son kanıtlar hem obezite ve hem de diyabetin artmış kanser riski ile ilişkili olduğunu gösterir. Geniş prospektif çalışmalar HCC ile obezite arasında anlamlı bir ilişki olduğunu göstermektedir. Aynı zamanda tip 2 DM'de kolon, endometrium, böbrek, pankreas kanseri ve karaciğer kanseri riskinde artış ile ilişkilidir. Batı ülkelerinde, insülin direnci sendromu içinde HCC'nin de bulunduğu çok çeşitli kanserler için bir risk faktörü olarak ortaya çıkmaktadır¹⁷.

SAFRA KESESİ VE SAFRA YOLLARI KANSERİ

Hem safra kesesi ve hem de safra yolları (kolanjiokanser) kanserleri nadir olmakla birlikte, patogenezinde obezitenin olduğunu ortaya koyan kanıtlar vardır. Safra kesesi kanseri, safra taşı ile ilişkilidir¹⁸. Son yıllarda Batı toplumlarında intrahepatik kolanjiokanser oranı artarken ekstrahepatik kolanjiokanser oranı değişmemiştir. Bir vaka-kontrol serisinde obezite ekstrahepatik kolanjiokanserinde en önemli risk faktörlerinden birisi olarak tespit edilmiştir¹⁹.

PANKREAS KANSERİ

Pankreas kanseri riski yalnızca bir kez VKİ >30 kg/m² olanlarda arttığı için obezite ve pankreas kanseri arasındaki ilişki lineer değildir. Son zamanlarda erişkin dönemde obez hastalarda pankreas kanseri gelişme riski obez olmayan yaşlılarından daha yüksek ve daha erken yaşta görülmüştür^{17,20}. Çalışmaların sınırlı olması nedeni ile obezite ve pankreas kanseri arasındaki ilişki doğrusal görünmemektedir.

KOLOREKTAL KANSER

Kolorektal kanserler, kanserle ilişkili ölümlerin yaklaşık %10'dan sorumludur. Erkeklerde 4. kadınlarda 3. sıklıkta görülmektedir. Epidemiyolojik çalışmalarda KRK riski abdominal obezite ve VYA ile ilişkili bulunmuştur. Bu çalışmalarda bel çevresi (BÇ), BKO ve KRK arasında ilişki olduğu gösterilmiştir^{3,21,22}. Bu çalışmaların çoğunda BÇ veya bel kalça oranı (BKO) ve kolon kanseri ilişkisi, VKİ ile kanser arasındaki ilişkiden daha güçlü bulunmuştur. Moore ve arkadaşlarının yaptığı retrospektif bir çalışmada BÇ>99 cm olan kadınlarda ve BÇ>102 cm olan erkeklerde KRK riskinin 2 kat arttığı ve bu riskin BÇ artışı ile lineer olarak arttığı gösterilmiştir²². Kolorektal adenomlu, 40 yaş üzeri 51 vakanın incelendiği bir Japon çalışmasında visseral yağ artışı (VYA) ile kolorektal karsinogenez ilişkisi araştırılmış ve bu çalışmada VYA ile kolorektal adenom riski arasında anlamlı ilişki olduğu bildirilmiştir³.

Sonuç olarak obezite ile birçok kanser arasında ilişki olduğu belirlenmiştir. Obezite ile özofagus ve kolorektal kanser arasında diğer gastrointestinal sistem kanserlerine göre daha güçlü bir ilişki olduğu

bildirilmektedir. Obeziteyi azaltmak ve/veya tedavi etmek için gösterilen çabalar gelecekte bazı kanserlerin hem mortalitesinde hem de insidansında azalmaya neden olabilecektir.

REFERANSLAR

1. Nieves DJ, Cnop M, Retzlaff B, Walden CE, Brunzell JD, Knopp RH, et al. The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat. *Diabetes* 2003; 52(1):172-9.
2. Kanai H, Tokunaga K, Fujioka S, Yamashita S, Kameda-Takemura KK, et al. Decrease in intra-abdominal visceral fat may reduce blood pressure in obese hypertensive women. *Hypertension* 1996;27(1):125-9.
3. Otake S, Takeda H, Suzuki Y, Fukui T, Watanabe S, Ishihama K, et al. Association of visceral fat accumulation and plasma adiponectin with colorectal adenoma: Evidence for Participation of Insulin Resistance. *Clinical Cancer Research* 2005;15;11(10):3642-6.
4. Sellers TA, Kushi LH, Potter JD, Kaye SA, Nelson CL, McGovern PG et al. Effect of family history, body-fat distribution, and reproductive factors on the risk of postmenopausal breast cancer. *N Engl J Med* 1992;326(20):1323-9.
5. Petridou E, Mantzoros C, Dessypris N, Koukoulomatis P, Addy C, Voulgaris Z. Plasma adiponectin concentrations in relation to endometrial cancer: A case-control study in Greece. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 2003;88(3):993-7.
6. Stattin P, Lukanova A, Biessy C, Soderberg S, Palmqvist R, Kaaks R, et al. Obesity and colon cancer: does leptin provide a link? *Int J Cancer* 2004;109(1):149-52.
7. WHO Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation on obesity. Geneva, June 1997. Geneva: World Health Organisation, 1998 HO/NUT/NCD/98:1.
8. Donohoe CL, Pidgeon GP, Lysaght J, Reynolds JV. Obesity and gastrointestinal cancer. *British Journal of Surgery* 2010;97:628-42.
9. Kopelman PG. Hormones and obesity. *Bailliere's Clinical Endocrinology and Metabolism* 1994;8(3):549-75.
10. Tilg H, Moschen AR. Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nat Rev Immunol* 2006;6:772-83.
11. Kern PA, Di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G. Adiponectin expression from human adipose tissue relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor expression. *American Diabetes Association. Diabetes* 2003;52(7):1779-85.
12. Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS. Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: A prospective study. *Journal of the National Cancer Institute* 2005;9:22.
13. Kominou Despina, Ayonote Alexis, Richie John P, and Basil R. Insulin resistance and its contribution to colon carcinogenesis. *Experimental Biology and Medicine* 2003;228(4):396-405.
14. Adachi Y, Lee CT, Coffee K, Yamagata N, Ohm JE, Park KH et al. Effects of genetic blockade of the insulin-like growth factor receptor in human colon cancer cell lines. *Gastroenterology* 2002;123(4):1191-204.
15. Payer J, Jackuliak P, Nagyová M. Obesity and a risk of carcinoma. *Vnitr Lek* 2010;56:1082-7.
16. Bugianesi E: Steatosis, the metabolic syndrome and cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2005;22: 40-3.
17. Chow WH, BlotWJ, Vaughan TL, Risch HA, Gammon MD, Stanford JL et al. Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1998;21;90(2):150-5.
18. Welzel TM, Graubard BI, El-Serag HB, Shaib YH, Hsing AW, Davila JA, et al. Risk factors for intrahepatic and extrahepatic cholangiocarcinoma in the United States: a population-based case-control study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2007;5(10):1221-8.
19. Li D, Morris JS, Liu J, Hassan MM, Day RS, Bondy ML, et al. Body mass index and risk, age of onset, and survival in patients with pancreatic cancer. *JAMA* 2009;24;301(24):2553-62.
20. Keku TO, Lund PK, Glako J, Simmons JG. Insulin resistance, apoptosis and colorectal adenoma risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* S 2005 ;14(9):2076-81.
21. Hamoudi WTY, Dumitrascu DL. Is there an association between coronary heart disease and colorectal carcinoma? Results from a pilot study. *Rom J Gastroenterol* 1997;6:13-16.
22. Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, Splansky GL, Proctor MH, Ellison RC. BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham Study adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(4): 559-67.