

Received: 2014.04.02
Accepted: 2014.07.21
Published: 2014.10.17

Otyłość a nowotwory przewodu pokarmowego

Obesity and gastrointestinal neoplasms

Izabela Binkowska-Borgosz¹, Teresa Starzyńska¹, Wojciech Błogowski²

¹ Katedra i Klinika Gastroenterologii Pomorskiego Uniwersytetu Medycznego w Szczecinie

² Katedra Zdrowia Publicznego Uniwersytetu Zielonogórskiego

Streszczenie

Ze względu na skalę i powszechność zjawiska oraz związek przyczynowo-skutkowy z wieloma chorobami, nadwaga i otyłość stanowią bardzo istotny problem zdrowotny XXI w. Nadmierna akumulacja tkanki tłuszczowej u człowieka jest uznanym czynnikiem ryzyka rozwoju chorób układu krążenia oraz narządu ruchu. Badania ostatnich lat wykazały, że występowanie otyłości jest także powiązane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób nowotworowych, w tym nowotworów przewodu pokarmowego. W ciągu ostatnich lat związek między zachorowalnością na te nowotwory a występowaniem otyłości został dobrze udokumentowany wieloma badaniami epidemiologicznymi. Autorzy przedstawiają stan wiedzy na temat głównych patomechanizmów wiążących metabolizm tkanki tłuszczowej z indukcją/progresją procesów nowotworzenia, zwłaszcza w obrębie przewodu pokarmowego, a także wyniki wybranych badań klinicznych, analizujących wpływ występowania otyłości u ludzi na ryzyko zachorowania na te nowotwory.

Słowa kluczowe:

nowotwory przewodu pokarmowego • otyłość • insulinooporność • hiperinsulinemia

Summary

Being overweight or obese is a significant public health problem in the 21st century due to its scale, common existence and its cause-effect association with multiple diseases. Excessive accumulation of adipose tissue in humans is regarded as a major risk factor for development of cardiovascular and skeletal diseases. However, data from recent years have revealed that obesity is also strongly associated with increased risk of the majority of cancers in humans, including those originating from the gastrointestinal tract. During the last few year this association has been thoroughly proven and supported by several epidemiological analyses. The authors present i) the current state of knowledge regarding key (patho)mechanisms that link metabolism of human adipose tissue to development/progression of neoplasms (especially in the gastrointestinal tract), as well as ii) the results of selected clinical studies in which the influence of obesity on risk of gastrointestinal cancer development has been addressed.

Key words:

gastrointestinal neoplasms • obesity • insulin resistance • hyperinsulinemia

Full-text PDF:

<http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1125648>

Word count:

2488

Tables:

–

Figures:

–

References:

37

Adres autora: dr hab. Wojciech Błogowski, prof. Uniwersytetu Zielonogórskiego, Katedra Zdrowia Publicznego UZ, ul. Energetyków 2; 65-729 Zielona Góra; e-mail: drannab@wp.pl

Autor jest stypendystą programu START, prowadzonego przez Fundację na Rzecz Nauki Polskiej.

Wykaz skrótów: **BMI** - indeks masy ciała, **CCC** - wewnątrzwątrobowy rak dróg żółciowych, **HCC** - rak wątrobowo-komórkowy, **HGF** - wątrobowy czynnik wzrostu, **MCP-1** - białko chemotaktyczne monocytów, **VEGF** - naczyniowo-śródbłonkowy czynnik wzrostu, **WHO** - światowa organizacja zdrowia, **WHR** - wskaźnik talia/biodra.

WSTĘP

Ze względu na skalę i powszechność zjawiska oraz związek przyczynowo-skutkowy z wieloma chorobami, nadwaga i otyłość są bardzo istotnym problemem zdrowotnym XXI wieku [1,2,7,10,14,17,19,21,23,24,25,26,30,31,33,34,35,36]. Odnotowuje się systematyczny wzrost liczby osób z nadmierną akumulacją tkanki tłuszczowej, co wynika przede wszystkim ze zmiany stylu życia związanego z rozwojem cywilizacji. Znaczne ograniczenie aktywności fizycznej i jednoczesowe spożywanie wysokokalorycznych posiłków zaburza zbilansowane wydatkowanie energii. Według danych epidemiologicznych nadwaga i otyłość dotyczą obu płci, wszystkich ras i grup wiekowych, krajów wysoko rozwiniętych i tych rozwijających się. Według raportów Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) na świecie żyje prawie 1,5 miliarda ludzi z nadmierną masą ciała, osoby otyłe stanowią ok. 523 mln. W krajach europejskich ponad 50% społeczności cierpi z powodu nadwagi bądź otyłości. Wśród mężczyzn nadwaga jest częstsza i dotyczy 35-41% w porównaniu z kobietami 20-24%. Natomiast otyłość występuje podobnie często u obu płci i dotyczy 6-9% populacji. Niepokojąca jest tendencja szybkiego wzrostu odsetka nadwagi i otyłości u dzieci. Między 1964 a 2004 rokiem procent otyłych nastolatków zwiększył się z 5 do 17%, a wśród dzieci 6-11-letnich z 4 do 19% [27].

Do oceny stopnia odżywienia powszechnie służy tzw. wskaźnik masy ciała BMI (body mass index), który wylicza się, dzieląc masę ciała (kg) przez wzrost do kwadratu (m^2). Zgodnie z definicją WHO u osób dorosłych otyłość rozpoznajemy przy wartości BMI $\geq 30 \text{ kg}/m^2$, nadwagę zaś w zakresie BMI 25-29,9 kg/m^2 . Innym wykorzystywanym wskaźnikiem antropometrycznym jest wskaźnik WHR (waist-hip ratio), który pozwala oszacować występowanie tzw. otyłości centralnej (brzuszej). Jest to stosunek obwodu talii do obwodu bioder, prawidłowy wynik u kobiet nie powinien przekroczyć 0,8, a u mężczyzn 0,9.

Nadwaga i otyłość są uznanymi czynnikami ryzyka chorób układu krążenia oraz narządu ruchu. Badania ostatnich lat wykazały, że występowanie otyłości jest także powiązane ze zwiększonym ryzykiem rozwoju chorób nowotworowych u ludzi. Związek między zachorowalnością na nowotwory a występowaniem otyłości jest dobrze udokumentowany wieloma badaniami epidemiologicznymi. Według raportu World Cancer Research Fund i American Institute for Cancer Research otyłość zwiększa ryzyko rozwoju wielu nowotworów, spośród których znaczący pro-

cent stanowią nowotwory przewodu pokarmowego, takie jak: rak jelita grubego, gruczolakorak przełyku i wpustu, rak trzustki i pęcherzyka żółciowego oraz rak wątroby.

W artykule przedstawiono stan wiedzy na temat głównych patomechanizmów wiążących metabolizm tkanki tłuszczowej z indukcją/progresją procesów nowotworzenia, a także wyniki wybranych badań klinicznych, analizujących wpływ występowania otyłości u ludzi na ryzyko zachorowania na nowotwory przewodu pokarmowego.

MOLEKULARNY ZWIĄZEK METABOLIZMU I METABOLITÓW TKANKI TŁUSZCZOWEJ Z PROCESEM NOWOTWORZENIA

Patomechanizmy odpowiedzialne za indukcję karcynogenezy u osób otyłych są złożone i niezupełnie poznane. Badania ostatnich lat dostarczyły nowych informacji na temat zarówno samego środowiska różnych frakcji ludzkiej tkanki tłuszczowej, jak i ich metabolizmu, tym samym pozwalając lepiej zrozumieć potencjalne oddziaływanie i zaburzenia molekularne wywołujące proces nowotworzenia u osób otyłych. W literaturze jest analizowane głównie znaczenie zaburzeń balansu hormonalnego, energetycznego oraz immunologicznego.

Przed wszystkim należy podkreślić, że ludzka tkanka tłuszczowa jest aktywną metabolicznie tkanką syntetyzującą własne hormony – adipokiny, takie jak np. leptyna, adiponektyna czy wisfatyna [5,28]. W badaniach eksperymentalnych zaobserwowano, że np. leptyna, której stężenia u osób otyłych wzrastają, działa bardzo mitogennie na komórki nabłonka przewodu pokarmowego, m.in. przez aktywację wewnątrzkomórkowych szlaków proliferacyjnych (zależnych od przekaźników/kinaz typu MAP, STAT czy PI3K) [12,20]. Inna adipokina – adiponektyna, której stężenia u pacjentów otyłych są niższe działa przeciwnie, zmniejszając aktywność oddziaływania osi insulina/IGF-1 oraz szlaku mTOR (przez aktywację kinazy AMPK) [24]. Obecnie uważa się, że właśnie ten szlak molekularny – oddziaływanie osi insulina/IGF-1 wydaje się podstawowy w inicjacji i progresji nowotworów. Ten pogląd wynika przede wszystkim z badań obserwacyjnych, w których wykazano, że u pacjentów otyłych z cukrzycą typu 2 obserwuje się większą śmiertelność z powodu chorób nowotworowych, co może wynikać ze zjawiska hiperinsulinemii, większych stężeń IGF-1 oraz obu tych czynników. Pacjenci z niskimi stężeniami insuliny oraz IGF-1 i IGF-2 wydają się „chronieni” przed chorobą nowotworową [11]. Zaobserwowano również, że pacjenci z cukrzycą typu 2

leczeni insuliną częściej zapadają na choroby nowotworowe niż leczeni metforminą [9]. Natomiast ograniczenie kaloryczne znacznie zmniejszające stężenia insuliny oraz IGF-1 działa bardzo hamująco na proces karcynogenezy [18]. W wielu modelach eksperymentalnych wykazano, że zwierzęta mające wrodzone defekty oddziaływania szlaków IGF-1-zależnych (indukowanych w wyniku działania przez receptory hormonu wzrostu - GH) mają istotnie zmniejszone ryzyko rozwoju raka (szczegółowo dyskutowane przez innych autorów w [29]). Również ludzie urodzeni z tzw. zespołem Larona, mający wrodzony defekt receptorów hormonu wzrostu i tym samym znacząco zmniejszoną aktywność osi GH/IGF-1, są w ogromnym stopniu „naturalnie chronieni” przed rozwojem nowotworów złośliwych [29]. Warto podkreślić, że samo działanie IGF-1 może pobudzać w komórkach nowotworowych wytwarzanie angiogenego czynnika wzrostu naczyniowo-śródbłonkowego (vascular endothelial growth factor, VEGF), który stymuluje dalszy wzrost guza nowotworowego. U człowieka sama ilość tkanki tłuszczowej prawdopodobnie reguluje ogólnoustrojową „pulę” różnych czynników wzrostowych, w tym VEGF. Badania ostatnich lat wykazały, że w obrębie ludzkiej tkanki tłuszczowej obserwuje się prawie o 50% większe stężenia czynników wzrostowych, takich jak VEGF czy wzrostu hepatocytów (HGF), które jeszcze się zwiększają u osób otyłych [6]. Największe stężenia tych czynników obserwuje się u człowieka przede wszystkim w tkance tłuszczowej trzewnej [6], a to jest związane ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na nowotwory przewodu pokarmowego.

W patogenezie nowotworów niewątpliwie na uwagę zasługuje to, że w otyłości obserwuje się przewlekłe toczący się proces zapalny, który podwyższa stężenie cytokin prozapalnych (m.in. prostaglandyna E2, TNF-alfa, IL-6, IL-8, IL-22) oraz białka chemotaktycznego monocytów (MCP-1) [15]. Paradoksalnie, z biochemicznego punktu widzenia samo środowisko różnych frakcji ludzkiej tkanki tłuszczowej okazuje się bardzo „immunosupresyjne”, mimo iż obserwuje się w nim maszyną „infiltrację” komórek zapalnych. Analizy ostatnich lat wykazały, że w ludzkim tłuszczu występują znacznie niższe stężenia różnych anafilatoksyn/molekuł prozapalnych układu dopełniacza, których stężenia, choć wzrastają wraz z akumulacją tkanki tłuszczowej, jednak i tak nawet u osób otyłych pozostają znacząco niższe niż wartości stwierdzane w osoczu [4]. Na podstawie dotychczasowych badań trudno jest jednoznacznie wyjaśnić to zjawisko. Obecnie wiadomo, że „zmieniony” metabolizm tkanki tłuszczowej, obserwowany u pacjentów otyłych, może się przyczyniać do różnorodnej modulacji w obrębie działania układu immunologicznego.

OTYŁOŚĆ A RAK JELITA GRUBEGO

Co roku prawie milion osób zapada na raka jelita grubego. W Europie nowotwór ten zajmuje pierwsze miejsce wśród zachorowań na nowotwory złośliwe [16]. Związek między podwyższonymi wartościami BMI a zwiększonym ryzykiem rozwoju raka jelita grubego został dobrze udokumentowany [22]. Zależność tę przedstawiono m.in. w prospektywnym wielośrodkowym badaniu

EPIC (European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition), przeprowadzonym w grupie ponad 350 tys. pacjentów [30]. W badaniu wykazano, że między wysokimi i niskimi wartościami BMI u mężczyzn wartość ryzyka relatywnego rozwoju raka jelita grubego wynosi 1,55 ($P < 0,006$), bez istotnego statystycznie związku u kobiet [30]. Rozbieżności te mogą wynikać z różnic w rozmieszczeniu tkanki tłuszczowej między płciami lub ze stosowania hormonalnej terapii zastępczej u kobiet, która zmniejsza ryzyko rozwoju raka okrężnicy. W przeciwieństwie do masy ciała i BMI, obwód talii i wskaźnik talia-biodra (WHR) wykazują istotny związek z ryzykiem tego nowotworu zarówno u mężczyzn, jak i u kobiet. Stąd hipoteza, że to otyłość brzuszna jest czynnikiem ryzyka raka jelita grubego u obu płci i wskaźnik WHR jest ważniejszy niż masa ciała i BMI do określenia ryzyka choroby u kobiet. Bardou i wsp. omówili przeprowadzone dotychczas badania epidemiologiczne, metaanalizy, przeglądy systematyczne, badania kohortowe związane z poszukiwaniem współzależności między rakiem jelita grubego i otyłością [2]. Autorzy podkreślają istotną koincydencję częstości występowania raka okrężnicy z otyłością u mężczyzn ze współczynnikiem ryzyka w poszczególnych metaanalizach wynoszącym 1,24-1,95. Wieloletnie badania prowadzone w licznych ośrodkach wykorzystane we wskazanej analizie wykazały także, że pacjenci z cukrzycą mają istotnie zwiększone ryzyko zachorowania na raka jelita grubego i zależność ta dotyczy zarówno mężczyzn, jak i kobiet [2]. Wiadomo, że u osób otyłych obserwuje się wzmożone uwalnianie insuliny i zmniejszoną wrażliwość tkanek na insulinę, co wiąże się ze wzrostem stężenia białka IGF-1. Udokumentowano w poszczególnych pracach związek między IGF a rakiem jelita grubego i gruczolakami okrężnicy, choć w wielu z tych badań zależność ta nie korelowała szczególnie istotnie u otyłych. Duże stężenia insuliny są związane z odpowiednio dużym stężeniem peptydu C, gdyż jego stężenie we krwi odpowiada stężeniu wydzielanej insuliny, stąd zastosowanie peptydu C jako markera. W wielu badaniach wykazano, iż u pacjentów z dużym stężeniem peptydu C występowało prawie trzykrotnie zwiększone ryzyko zachorowania na raka jelita grubego w porównaniu z małym stężeniem. Jednak wielu badaczy neguje taki związek. Z tych rozbieżności w badaniach wynika konieczność bardziej szczegółowej analizy korelacji.

OTYŁOŚĆ A RAK PRZEŁYKU I POŁĄCZENIA PRZEŁYKOWO-ŻOŁĄDKOWEGO

Rak przełyku stanowi około 2% wszystkich nowotworów złośliwych. Histologicznie najczęstszym jego typem jest rak płaskonabłonkowy (~90%), drugim co do częstości jest rak gruczolowy (~10%), choć w ostatnich latach proporcja ta zaczyna się nieco przesunąć na korzyść gruczolakoraka. Wśród czynników predysponujących do zachorowania na ten typ nowotworu są m.in. wiek, płeć męska i otyłość. Ryzyko raka gruczolowego przełyku jest 2-3-krotnie większe u otyłych mężczyzn, a spoiwem raka z otyłością najprawdopodobniej jest częstsze występowanie u osób otyłych choroby refluksowej i przełyku Barretta. U osób z otyłością obserwuje się wzrost ciśnie-

nia w jamie brzusznej, a tym samym wzrost gradientu ciśnienia żołądkowo-przełykowego, co jest czynnikiem predysponującym do rozwoju choroby refluksowej oraz jej powikłań z metaplazją jelitową i dysplazją włącznie. Międzynarodowe Konsorcjum BEACON (International Barrett's and Esophageal Adenocarcinoma Consortium) przeanalizowało 12 badań przeprowadzonych w Północnej Ameryce, Europie i Australii, do których wybrano 3897 pacjentów z rakiem przełyku ($n = 1997$) lub rakiem połączenia przełykowo-żołądkowego ($n = 1900$) [17]. Badania w zdecydowanej większości potwierdzają wzrost możliwości rozwoju raka przełyku i połączenia przełykowo-żołądkowego u chorych otyłych. Wartości ilorazów ryzyka rozwoju raka były w sposób bezpośredni istotnie powiązane ze wzrastającymi wartościami wskaźnika BMI i wynosiły dla raka przełyku $OR = 4,76$, a raka połączenia przełykowo-żołądkowego $OR = 3,07$. W 2012 r. Mark G O'Doherty z zespołem opublikował wyniki prospektywnego badania kohortowego [26]. W grupie prawie 220 000 uczestników poddanych 10-letniej obserwacji rozpoznano gruczolakoraka u 253 osób umiejscowionego w przełyku, u 191 osób w okolicy wpustu i u 125 osób w żołądku (o innym umiejscowieniu). W porównaniu do pacjentów z BMI poniżej 25 kg/m^2 , u osób otyłych stwierdzono dodatnią zależność między zachorowaniem na gruczolakoraka przełyku ($HR = 4,09 \text{ vs } 2,11$) i wpustu ($HR = 6,71 \text{ vs } 3,67$). W przypadku raka przełyku potwierdzono także związek wskaźnika WHR ze wzrostem ryzyka tego nowotworu u osób z otyłością brzuszną, nawet jeśli mieli prawidłowy wskaźnik BMI [26].

OTYŁOŚĆ A RAK TRZUSTKI

Ogólnoświatowy wskaźnik zapadalności na raka trzustki jest szacowany na około 8/100 000 osób/rok [32]. Najczęstszym typem złośliwych nowotworów trzustki jest *adenocarcinoma*, inne wolno rosnące nowotwory neuroendokrynne stanowią jedynie niewielki odsetek całkowitej liczby nowotworów trzustki, które są diagnozowane u ludzi. Szacuje się, że jedynie w 2008 r. zdiagnozowano 279 000 nowych przypadków raka trzustki na całym świecie, co stanowiło około 2,2% wszystkich nowych przypadków raka [37]. Analogicznie jak w przypadku innych nowotworów u ludzi, w mniej niż 10% przypadków stwierdza się raka trzustki u osób młodszych niż 55 lat, a średnia wieku chorych wynosi około 71 lat, głównie mężczyzn [3]. Wśród czynników ryzyka rozwoju raka trzustki wymienia się otyłość [19,36]. Wormann i Algul wykazali, że ryzyko rozwoju raka trzustki zwiększa się wraz ze wzrostem wartości wskaźnika BMI [36]. Szczególnie wyraźny wzrost odsetka chorych z nowotworem trzustki odnotowano w grupie osób z BMI powyżej 35 kg/m^2 , niezależnie od płci [36]. Ponadto, metaanaliza 6391 pacjentów z rakiem trzustki wskazała relatywne ryzyko rozwoju raka u osób otyłych wynoszące 1,19 w porównaniu z prawidłową masą ciała [3]. Podobnie analiza 14 badań kohortowych potwierdziła tę zależność, wskazując, że zwiększone ryzyko rozwoju raka trzustki występuje nie tylko u osób z podwyższonymi wartościami wskaźnika BMI, ale również u ludzi z podwyższonymi wartościami współczynnika WHR [13].

Dostępne dane są wyraźnymi i mocnymi wskaźnikami sugerującymi i potwierdzającymi koncepcję, że utrzymanie prawidłowej masy ciała może być jednym z sposobów zapobiegania lub zmniejszania prawdopodobieństwa rozwoju raka trzustki.

OTYŁOŚĆ A RAK PĘCHERZYKA ŻÓLCIOWEGO I RAK PIERWOTNY WĄTROBY

Nowotwory pęcherzyka żółciowego i dróg żółciowych zewnątrzwątrobowych są stosunkowo rzadkimi nowotworami przewodu pokarmowego, występują głównie w krajach słabo rozwiniętych i jako jedne z nielicznych w większości dotyczą kobiet. Pojawiło się dotychczas parę badań klinicznych i epidemiologicznych dotyczących wpływu otyłości na występowanie raka pęcherzyka żółciowego. W metaanalizie kilku badań Larsson i Wolk zaobserwowali dodatnią korelację między rakiem pęcherzyka żółciowego i otyłością [24]. Porównując osoby z prawidłową masą ciała z otyłymi, w grupach tych ryzyko raka było większe u otyłych i wynosiło odpowiednio $RR = 1,15$ (95% CI, 1,01–1,30) i $RR = 1,66$ (95% CI, 1,47–1,88). Zależność była szczególnie wyraźna u kobiet ($RR = 1,88$) w porównaniu z populacją mężczyzn ($RR = 1,35$). U osób otyłych najprawdopodobniej dochodzi do nieprawidłowej dysregulacji lipidów i zaburzenia metabolizmu hormonów endogennych, jednak szczegółowy patomechanizm tej zależności wymaga dalszych badań.

Nowotwory wątroby obserwuje się głównie w państwach słabo rozwiniętych, stanowią około 7% zachorowań na nowotwory na świecie i dominują u płci męskiej. Wspominając o nowotworach wątroby, pamiętać należy o ich podziale systematycznym na raka wątrobowokomórkowego (HCC) i wewnątrzwątrobowego raka dróg żółciowych (CCC). Predyktorami tych nowotworów są zakażenia wirusami hepatotropowymi, toksyny (w tym alkohol) oraz zaburzenia metaboliczne, do których zalicza się otyłość i cukrzycę. W dużym europejskim wielośrodkowym badaniu kohortowym Schlesinger i wsp. zbadali związek otyłości z nowotworami dróg żółciowych wewnątrz- i zewnątrz- i raka pierwotnego wątroby [33]. Istotną klinicznie zależność wykazano między wskaźnikiem WHR i HCC ($RR = 3,51$) oraz WHR i rakiem pęcherzyka żółciowego ($RR = 1,56$). Ocenie poddano również przyrost masy ciała w życiu dorosłym i związek z wymienionymi nowotworami, uzyskując potwierdzenie tej zależności – współczynnik ryzyka rozwoju raka wyniósł $RR = 2,48$. Polesel i wsp. [31] poddali analizie 185 pacjentów z rakiem wątrobowokomórkowym i otyłością oraz cukrzycą, niezakażonych wirusami HBV i HCV. W grupie pacjentów z $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ obserwowano dwukrotnie wyższe wartości ilorazu szans HCC ($OR = 1,9$), a u chorych otyłych z cukrzycą wzrost zależności był dziesięciokrotnie większy w porównaniu do pacjentów bez otyłości i bez cukrzycy. Podkreślić również należy, że otyłość *per se* wraz z towarzyszącą insulinoopornością są bezsprzecznie powiązane z rozwojem stłuszczenia wątroby, prowadząc do tzw. niealkoholowego stłuszczenia wątroby, które może wywołać marskość tego narządu, a następnie raka.

PODSUMOWANIE

Podsumowując, należy podkreślić, że nadmierna akumulacja tkanki tłuszczowej u człowieka wydaje się, zarówno z punktu molekularnego, jak i klinicznego, istotnym czynnikiem ryzyka rozwoju choroby nowotworowej przewodu pokarmowego. Obecnie jest prowadzonych wiele badań molekularnych, w celu lepszego zrozumienia udziału tkanki tłuszczowej w promowaniu i rozwoju nowotworów złośliwych przewodu pokarmowego. Przede wszystkim skupiają się na analizie czynników wzrostowych generowanych przez tkankę tłuszczową (m.in. czynnik VEGF czy HGF), adipokin, a także różnych postaci mikro-RNA, które mogą nie tylko wywoływać, ale i istotnie uczestniczyć w progresji nowotworów złośliwych. Większość z tych czynników wydaje się wykazywać złożone oddziaływanie na równowagę hormonalną, biochemiczną i immunologiczną w organizmie człowieka. Wskutek tego czynniki te nie tylko w sposób

bezpośredni mogą się przyczyniać do przedłużania przeżywalności komórek nowotworowych (m.in. przez działanie na receptory powierzchniowe tych substancji, które są obecne na komórkach nowotworowych), ale co istotne również przez tworzenie systemowego stanu immunosupresji, który jest niezbędny do ogólnoustrojowej ekspansji nowotworów. Zrozumienie złożonych oddziaływań molekularnych budzi nadzieje na nowe możliwości terapeutyczne, które najprawdopodobniej będą skoncentrowane na modulowaniu ogólnoustrojowego poziomu adipokin oraz funkcjonowaniu osi insulina/GH/IGF-1. Z punktu widzenia prewencyjnego oraz terapeutycznego ważne wydaje się promowanie i rozpowszechnianie zdrowego trybu życia, w tym ruchu i ograniczenia kalorycznego oraz wykonywanie badań profilaktycznych, szczególnie wśród osób z nadwagą i otyłością. Wszystkie te działania są ważnym elementem w walce z nowotworami, w tym z nowotworami przewodu pokarmowego.

PIŚMIENICTWO

- [1] Alemán J.O., Eusebi L.H., Ricciardiello L., Patidar K., Sanyal A.J., Holt P.R.: Mechanisms of obesity-induced gastrointestinal neoplasia. *Gastroenterology*, 2014; 146: 357-373
- [2] Bardou M., Barkun A.N., Martel M.: Obesity and colorectal cancer. *Gut*, 2013; 62: 933-947
- [3] Berrington de Gonzalez A., Sweetland S., Spencer E.: A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br. J. Cancer*, 2003; 89: 519-523
- [4] Błogowski W., Budkowska M., Sałata D., Serwin K., Dołęgowska B., Łokaj M., Prowans P., Starzyńska T.: Clinical analysis of selected complement-derived molecules in human adipose tissue. *J. Transl. Med.*, 2013; 11: 11
- [5] Błogowski W., Ratajczak M.Z., Żyżniewska-Banaszak E., Dołęgowska B., Starzyńska T.: Adipose tissue as a potential source of hematopoietic stem/progenitor cells. *Obesity*, 2012; 20: 923-931
- [6] Błogowski W., Serwin K., Sałata D., Budkowska M., Dołęgowska B., Łokaj M., Prowans P., Starzyńska T.: Plasma and adipose tissue levels of selected growth/inhibitory factors, proteolytic enzymes and sphingosine-1-phosphate in humans. *Eur. J. Inflamm.*, 2012; 10: 279-288
- [7] Calle E.E., Kaaks R.: Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat. Rev. Cancer*, 2004; 4: 579-591
- [8] Dalamaga M., Diakopoulos K.N., Mantzoros C.S.: The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr. Rev.*, 2012; 33: 547-594
- [9] Dowling R.J., Niraula S., Stambolic V., Goodwin P.J.: Metformin in cancer: translational challenges. *J. Mol. Endocrinol.*, 2012; 48: R31-R43
- [10] Frezza E.E., Wachtel M.S., Chiriva-Internati M.: Influence of obesity on the risk of developing colon cancer. *Gut*, 2006; 55: 285-291
- [11] Gallagher E.J., LeRoith D.: Minireview: IGF, insulin, and cancer. *Endocrinology*, 2011; 152: 2546-2551
- [12] Gao J., Tian J., Lv Y., Shi F., Kong F., Shi H., Zhao L.: Leptin induces functional activation of cyclooxygenase-2 through JAK2/STAT3, MAPK/ERK, and PI3K/AKT pathways in human endometrial cancer cells. *Cancer Sci.*, 2009; 100: 389-395
- [13] Genkinger J.M., Spiegelman D., Anderson K.E., Bernstein L., van den Brandt P.A., Calle E.E., English D.R., Folsom A.R., Freudenheim J.L., Fuchs C.S., Giles G.G., Giovannucci E., Horn-Ross P.L., Larsson S.C., Leitzmann M. i wsp.: A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk. *Int. J. Cancer*, 2011; 129: 1708-1717
- [14] Giovannucci E., Michaud D.: The role of obesity and related metabolic disturbances in cancers of the colon, prostate, and pancreas. *Gastroenterology*, 2007; 132: 2208-2225
- [15] Harvey A.E., Lashinger L.M., Hursting S.D.: The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue. *Ann. N.Y. Acad. Sci.*, 2011; 1229: 45-52
- [16] Hegde S.R., Sun W., Lynch J.P.: Systemic and targeted therapy for advanced colon cancer. *Expert. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2008; 2: 135-149
- [17] Hoyo C., Cook M.B., Kamangar F., Freedman N.D., Whiteman D.C., Bernstein L., Brown L.M., Risch H.A., Ye W., Sharp L., Wu A.H., Ward M.H., Casson A.G., Murray L.J., Corley D.A., Nyren O., Pandeya N., Vaughan T.L., Chow W.H., Gammon M.D.: Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int. J. Epidemiol.*, 2012; 41: 1706-1718
- [18] Hursting S.D., Smith S.M., Lashinger L.M., Harvey A.E., Perkins S.N.: Calories and carcinogenesis: lessons learned from 30 years of calorie restriction research. *Carcinogenesis*, 2010; 31: 83-89
- [19] Huxley R., Ansary-Moghaddam A., Barzi F., Woodward M.: Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies. *Br. J. Cancer*, 2005; 92: 2076-2083
- [20] Jaffe T., Schwartz B.: Leptin promotes motility and invasiveness in human colon cancer cells by activating multiple signal-transduction pathways. *Int. J. Cancer*, 2008; 123: 2543-2556
- [21] John B.J., Irukulla S., Abulafi A.M., Kumar D., Mendall M.A.: Systematic review: adipose tissue, obesity and gastrointestinal disease. *Aliment. Pharmacol. Therapeut.*, 2006; 23: 1511-1523
- [22] Kaminski M.F., Polkowski M., Kraszewska E., Rupinski M., Butruk E., Regula J.: A score to estimate the likelihood of detecting advanced colorectal neoplasia at colonoscopy. *Gut*, 2014; 63: 1112-1119
- [23] Kłosiewicz-Latoszek L.: Otyłość jako problem społeczny, zdrowotny i leczniczy. *Probl. Hig. Epidemiol.*, 2010; 91: 339-343
- [24] Larsson S.C., Wolk A.: Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. *Br. J. Cancer*, 2007; 96: 1457-1461

- [25] Luo J., Margolis K.L., Adami H.O., LaCroix A., Ye W.: Obesity and risk of pancreatic cancer among postmenopausal women: the Women's Health Initiative (United States). *Br. J. Cancer*, 2008; 99: 527-531
- [26] O'Doherty M.G., Freedman N.D., Hollenbeck A.R., Schatzkin A., Abnet C.C.: A prospective cohort study of obesity and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Gut*, 2012; 61: 1261-1268
- [27] Ogden C.L., Carroll M.D., Curtin L.R., McDowell M.A., Tabak C.J., Flegal K.M.: Prevalence of overweight and obesity in the United States 1996-2004. *JAMA*, 2006; 295: 1549-1555
- [28] Ouchi N., Parker J.L., Lugus J.J., Walsh K.: Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nat. Rev. Immunol.*, 2011; 11: 85-97
- [29] Perry J.K., Liu D.X., Wu Z.S., Zhu T., Lobie P.E.: Growth hormone and cancer: an update on progress. *Curr. Opin. Endocrinol. Diabetes Obes.*, 2011; 20: 307-313
- [30] Pischon T., Lahmann P.H., Boeing H., Friedenreich C., Norat T., Tjønneland A., Halkjaer J., Overvad K., Clavel-Chapelon F., Boutron-Ruault M.C., Guerne G., Bergmann M.M., Linseisen J., Becker N., Trichopoulou A. i wsp.: Body size and risk of colon cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J. Natl. Cancer Inst.*, 2006; 98: 920-931
- [31] Polesel J., Zucchetto A., Montella M., Dal Maso L., Crispo A., La Vecchia C., Serraino D., Franceschi S., Talamini R.: The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann. Oncol.*, 2009; 20: 353-357
- [32] Raimondi S., Maisonneuve P., Lowenfels A.B.: Epidemiology of pancreatic cancer: an overview. *Nat. Rev. Gastroenterol. Hepatol.*, 2009; 6: 699-708
- [33] Schlesinger S., Aleksandrova K., Pischon T., Fedirko V., Jenab M., Trepo E., Boffetta P., Dahm C.C., Overvad K., Tjønneland A., Halkjær J., Fagherazzi G., Boutron-Ruault M.C., Carbonnel F., Kaaks R. i wsp.: Abdominal obesity, weight gain during adulthood and risk of liver and biliary tract cancer in a European cohort. *Int. J. Cancer*, 2013; 132: 645-657
- [34] Vucenic I., Stains J.P.: Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Ann. N Y Acad. Sci.*, 2012; 1271: 37-43
- [35] Whiteman D.C., Sadeghi S., Pandeya N., Smithers B.M., Gotley D.C., Bain C.J., Webb P.M., Green A.C.: Combined effects of obesity, acid reflux and smoking on the risk of adenocarcinomas of the oesophagus. *Gut*, 2008; 57: 173-180
- [36] Wörmann S.M., Algül H.: Risk factors and therapeutic targets in pancreatic cancer. *Front. Oncol.*, 2013; 3: 282
- [37] Ydav D., Lowenfels A.B.: The epidemiology of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*, 2013; 144: 1252-1261

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.