

Obezite ve Kanser

Nilgün YILDIRIM^{1,a}

¹Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

ÖZET

Obezite, diyabet ve ateroskleroz başta olmak üzere birçok sağlık sorununu tetiklemekte veya bu hastalıkların tedavisini güçleştirmektedir. Vücut ağırlığı ve vücut yağ oranının artması, endokrin, metabolik ve immünojenik değişikliklerle karakterize olup, çok sayıda kronik hastalıkla ilişkilidir. Çeşitli kanser türleri de bu hastalıklardandır. Obezitenin, diyabet ve kardiyovasküler etkilerine kıyasla kanser ile olan ilişkisi daha az bilinmektedir. Fakat bilimsel veriler vücut yağ oranı artışının bazı kanser türlerinde insidansı ya da kansere bağlı ölüm oranlarını artırdığını desteklemektedir. Bu kanser türleri arasında kolon, özofagus, mide kardiyaya, rektum, safra kesesi, pankreas, böbrek, over, endometriyum ve postmenopozal meme kanserleri yer almaktadır. Literatürdeki verilerde vücut kitle indeksinin her 5 kg/m² artışıyla herhangi bir nedenli mortalitede %30 ve kanser nedeniyle ölümde %10 artış olduğu gösterilmiştir. Bu nedenle özellikle bu kanser türlerinin önlenmesi çalışmalarında sağlıklı vücut kilosunu korunması önemli yer tutmaktadır. Obeziteyi önlemeye yönelik çabalar arttığında, kilo kontrolünün sağlanması ile kanser sıklığında da azalma yaşanacaktır.

Anahtar Sözcükler: Obezite, Vücut Kitle İndeksi, Kanser.

ABSTRACT

Obesity and Cancer

Obesity triggers many health problems, especially diabetes and atherosclerosis, or complicates treatment of these diseases. Increased body weight and body fat ratio are characterized by endocrine, metabolic and immunological changes and are associated with many chronic diseases. Various types of cancer are also associated with these diseases. The association of obesity with cancer is less known than with diabetes and cardiovascular effects. However, scientific data supports that increase of fat rate in the body may increase the incidence or cancer-related mortality rates in some types of cancer. These cancer types include colon, esophagus, gastric cardia, rectum, gall bladder, pancreas, kidney, over, endometrium, and postmenopausal breast cancers. In the literature, it has been shown that every 5 kg/m² increase in body mass index leads to a 30% increase in any causal mortality and 10% increase in mortality due to cancer. For this reason, the protection of healthy body weight plays an important role especially in the prevention of these cancer types. If efforts in order to prevent obesity increase, the incidence of cancer will be reduced with the provision of weight control.

Keywords: Obesity, Body Mass Index, Cancer.

Dünyada ölüm nedenleri arasında kanser ilk sıralarda yer almaktadır. Ülkemizde ise kanser, iskemik kalp hastalıklarından sonra ikinci sırada önemini korumaktadır (1). Son dönemde yapılan istatistiklere göre; kanser dünyada olduğu gibi ülkemizde de önemli bir halk sağlığı sorunu haline almıştır (2).

Obezite gelişmiş ve gelişmekte olan ülkelerin en önemli sağlık sorunları arasında yer almaktadır. Vücut ağırlığı ve vücut yağ oranının artması, endokrin, metabolik ve immünojenik değişikliklerle karakterize olup, çok sayıda kronik hastalıkla ilişkilidir. Çeşitli kanser türleri de bu hastalıklardandır (2).

Bilimsel veriler vücut yağ oranının artışının bazı kanser türlerinde insidansı ya da kansere bağlı ölüm oranlarını artırdığını desteklemektedir. Bu kanser türleri arasında kolon, özofagus, rektum, safra kesesi, pankreas, böbrek, over, serviks ve meme kanserleri yer almaktadır.

Yapılan çalışmalara bakıldığında obezitenin son 25 yıldaki kanserden ölümlerin erkeklerde %14, kadınlarda %20 nedeni olduğu ortaya çıkmaktadır (3).

2014 yılında Amerikan Kanser Araştırma Enstitüsü ve Amerikan Kanser Cemiyeti'nin hazırladığı rapora göre, Amerika'da kilo fazlalığı (kiloluluk ve obezite), her yıl 120 400 yeni kanser vakasına sebep olmaktadır (4). Ülkemizde de yapılan bir çalışmada obeziteye atfedilen kanser vaka sayısı belirlenmiştir (5). Sonuçlar incelendiğinde Türkiye genelinde 2011 yılında 5 500 civarında vakanın doğrudan obezite ile ilişkili olduğu görülmektedir (Tablo1). Uluslararası Kanser Araştırmaları Ajansının 2002'de Avrupa ülkelerini kapsayan araştırma sonuçlarına göre obezitenin endometrium kanserlerinin %39'unun, kolon kanserli hastaların %14'ünün, özofagus kanserlerinin %37'sinin, böbrek kanserlerinin %25'inin ve postmenopozal meme kanserinin %9'unun

^aYazışma Adresi: Nilgün YILDIRIM, Fırat Üniversitesi, Tıp Fakültesi, İç Hastalıkları Anabilim Dalı, Onkoloji Bilim Dalı, Elazığ, Türkiye

Tel: 0424 233 3555

Geliş Tarihi/Received: 05.06.2018

e-mail: drnilgunsari@yahoo.com

Kabul Tarihi/Accepted: 20.06.2018

nedeni olduğu belirtilmiştir (6).

Tablo 1. Türkiye’de 2011 yılında doğrudan obezite ile ilişkili vaka sayısı.

	Atfedilen risk %	Obezite ile ilişkili Vaka sayısı-2011
Kolon	11.1	905
Karaciğer	15.6	333
Safrakesesi	20.3	250
Meme	5.1	854
Serviks	7.5	126
Uterin	40.8	1654
Over	7.3	198
Böbrek	16.6	646
Tiroid	1.9	181
Lösemi	6.3	292

Calle ve arkadaşlarının (7) yaptığı prospektif, epidemiyolojik çalışmanın sonuçlarına göre de karaciğer, pankreas, non-Hodgkin lenfoma ve miyelom gibi kanserler ile obezite arasında da bağlantı olduğu gösterilmiştir. Bu çalışmada vücut kitle indeksi ile kanser risk artışı arasında ilişki saptanmıştır (Tablo 2).

Tablo 2. Vücut kitle indeksi ile kanser risk artışı.

VKİ(kg/m ²)	Kanser risk artışı	
	Kadın	Erkek
25-29.9	% 8	-
30-34.9	% 18	% 9
35-39.9	% 32	%20
40-40+	% 62	% 52

2008’de yayımlanan ve prospektif gözlemsel çalışmaların içeren geniş bir metaanalizde vücut kitle indeksi (VKİ) artışı ile kanser gelişimi arasındaki ilişki, cinsiyet ve etnik kökene göre relatif risk (RR) dikkate alınarak incelenmiştir. Toplamda 282 137 vakayı kapsayan bu meta-analiz; VKİ’deki her 5 kg/ m²’lik artışın erkeklerde özofagus adenokarsinomunu (RR: 1,52, p< 0.0001), tiroid (RR: 1,33, p= 0.02), kolon (RR: 1,24, p< 0.0001) ve böbrek (RR: 1,24, p< 0.0001) kanserlerini artırdığı bulunmuştur. Kadınlarda ise endometrium (RR: 1,56, p< 0.0001), safra kesesi (RR: 1,59 p= 0.04), özofagus adenokarsinomunu (RR: 1,51, p< 0.0001) ve böbrek (RR: 1,34, p< 0.001) kanserleri riskini anlamlı derecede artırdığını ortaya koymuştur. Ek olarak her 5 birimlik VKİ artışının, erkeklerde rektum kanseri ve malign melanomla; kadınlarda postmenapozal meme, tiroid, pankreas ve kolon kanseriyle; her iki cinsiyette ise lösemi, non-Hodgkin lenfoma ve multipl miyelom ile zayıf bir ilişki olduğu gösterilmiştir. Ayrıca kolon kanseri ile VKİ artışı arasında erkeklerde, kadınlara göre daha kuvvetli bir birliktelik (p< 0.0001) olduğu görülmüştür (8).

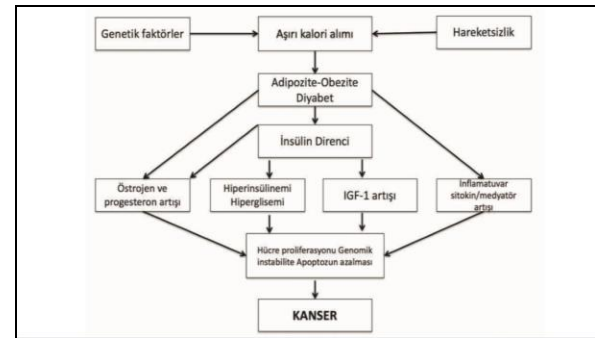
Literatürdeki verilerde VKİ’nin her 5 kg/m² artışıyla herhangi bir nedenli mortalitede %30 artış ve kanser nedeniyle ölümden %10 artış olduğu gösterilmiştir (9). Her iki cinsiyet için özofagus, kolon, rektum, karaciğer, safra kesesi, pankreas ve böbrek kanserlerine bağlı ölüm ile VKİ arasında belirgin bir ilişki saptanmıştır. Aynı bakıldığında ise VKİ artışı ile birlikte kadınlarda meme, uterus, serviks ve over kanserlerinden;

erkeklerde ise mide ve prostat kanserlerinden ölüm riski artmış bulunmuştur (7).

Patofizyoloji

Adipoz doku sadece yağ depolayan adipositlerin oluşturduğu bir depo olmayıp aynı zamanda salgıladığı hormonlar ile çok sayıda fizyolojik süreci etkileyen aktif bir dokudur. Yağ dokusu, enerji dengesini koruyan sinyalleme ağının ayrılmaz bir parçasıdır, bu nedenle obezitede adipoz depolarının genişlemesi sistemik sinyal etkisine sahiptir. Obezite, hücrel büyüme faktörü sinyal yollarını kronik olarak aktive eder ve neoplastik transformasyon riskini artırır (5).

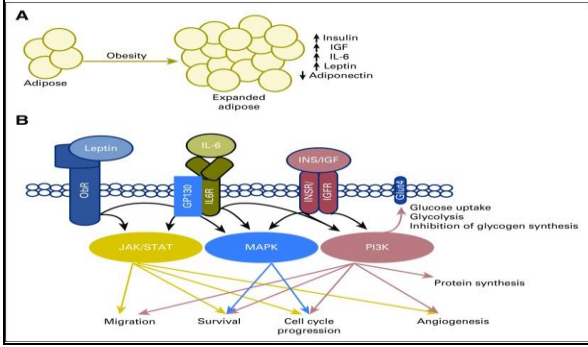
Ortamda besin varlığı, sistemik bir hormonal (endokrin) sistem yoluyla hücrelere ve dokulara iletilir. Endokrin sistem hücrel büyümeyi ve proliferasyonu sıkı bir şekilde kontrol eder; ancak, bu bağlantı kanserde ortadan kaldırılmıştır. Kanserde, hiperproliferatif bir durumun biyokütle ve enerji taleplerini desteklemek için hücrel metabolizmayı değiştiren onkojenik mutasyonlar ortaya çıkar. Adipoz dokuda üretilen sitokinler (adipokinler) insülin direncine sebep olur. Adipoz dokuda değişen biyoloji ile çeşitli sitokinlerin artması, insülin direnci gelişimi, insülin ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (insülin like growth factor-1: IGF -1) düzeylerinin artışı, leptin, östrojen artışı ve adipokin dengesinin bozulması gibi faktörlerin kanser gelişiminde rol aldıkları saptanmıştır (Şekil 1) (5).



Şekil 1. Obezite ve kanser gelişimi arasındaki biyolojik ilişkiler IGF-1: İnsülin benzeri büyüme faktörü-1

Adipokinler: Adipokinler, doyma, metabolizma, hücrel ve sistemik sinyalizasyon ve enflamatuar yollar üzerinde pleiotropik etkilere sahip olan adipoz doku tarafından salgılanan bir dizi sitokinlerdir (10). Obezite ile ilişkili adipoz dokudaki artışlar, leptin seviyelerindeki artışlarla ve adiponektin seviyelerinde azalmalarla ilişkilidir. Kültür ortamında leptinin, prostat, meme, endometrium ve kolon dahil olmak üzere kanser hücre dizilerinde hücre proliferasyonunu ve hayatta kalmasını aktive ettiği gösterilmiştir (11, 12). Leptin, fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K), mitojen aktive edici protein kinaz (MAPK) ve Janus kinaz / sinyal transdüserleri ve transkripsiyon aktivatörleri (JAK/STAT) yolları dahil olmak üzere çoklu sinyalleme kaskadlarını aktive eder

böylece leptin yiyecek alımı yoluyla enerji homeostazisini düzenlerken ayrıca hücre büyümesi, migrasyonunu ve invazyonunu uyarır (13). Leptin aynı zamanda interlekin-6 üretimini de indükleyebilir. IL-6'nın özellikle obez hastalarda pro-enflamatuvar etkisi nedeniyle kanser riskinde artışa yol açabileceği belirtilmiştir (Şekil 2) (14, 16).



Şekil 2. Obezite sinyali A) Adipoz depolarının boyutlarındaki değişiklikler sistemik homeostazisi etkiler ve insülin, insülin benzeri büyüme faktörü (IGF), leptin, inflamatuvar sitokinlerde artışa ve adiponektin düzeylerinin azalmasına neden olur. **B)** Bu sinyal molekülleri, hücre yüzeyi reseptörlerini harekete geçirir ve Janus kinaz (JAK) / sinyal transdüktörleri ve transkripsiyon aktivatörleri (STAT), mitojenle aktive olmuş protein kinaz (MAPK) ve fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3K) sinyal yolları yoluyla sinyal iletimi sağlar ve sıklıkla kansere dönüşürler. Obezite ortamı metabolik sinyalleme kaskadlarını kronik olarak aktive ederek, hücre büyümesini ve çoğalmasını harekete geçirir ve apoptozise direnerek onkojenik transformasyon için bariyeri düşürür.

IL-6, interlekin 6; Glut4, glukoz taşıyıcı tip 4; GP130, glikoprotein 130; IGF1, insülin benzeri büyüme faktörü reseptörü; IL6R, interlekin 6 reseptörü; INSR, insülin reseptörü; OBR, leptin reseptörü.

Adiponektin leptinin birçok protümörjenik etkilerini dengeler. Meme, endometrial, prostat ve kolon kanseri modellerinde hücre büyümesini inhibe eder. Bazı durumlarda, adiponektin düzeylerinin artırılmasının, apoptoz oranlarını arttırdığı ve bunun da kanserde koruyucu bir etkiye sahip olduğunu göstermektedir (15, 16). Bu nedenle, obezitedeki adiponektin düzeylerindeki düşüş, tümör hücresi büyümesini destekleme ve tümör sinyalizasyonunu ve metabolizmasını değiştirme potansiyeline sahiptir. Leptin ve adiponektinin hücrelerde karşıt etkileri olduğundan, iki adipokin oranındaki değişimin obezite ve kanseri birbirine bağlayan kritik bir değişiklik olduğu öne sürülmüştür (17).

İnsülin/IGF Sinyali: Yağ dokusundaki subklinik inflamasyon ve spesifik hücre infiltrasyonu insülin direncine yol açmaktadır (18). Adipositler ve inflamatuvar hücreler (makrofaj, CD8-T lenfosit ve mast hücreleri) arasındaki etkileşimlerin kanser gelişiminde önemli rolü vardır. Kronik hiperinsülinemi ve insülin direnci kanser gelişimi için risk oluşturmaktadır. Mekanizması tam olarak anlaşılacak kadarıyla beraber insülinin direkt olarak büyümeyi artırıcı etkisi ile ya da indirekt olarak IGF-1 reseptörleri üzerinden büyümeyi artırabildiği üzerinde durulmaktadır. İnsülin ayrıca diğer hormonların salınımını da düzenleyebilir. Literatürde yapılan

çalışmalarda IGF-1 yüksek düzeylerinin artmış kanser riskiyle beraber olduğu gösterilmiştir (19).

Steroid Hormonlar: Östrojenler, androjenler, progesteronlar ve adrenal steroidlerin de obezite ve kanser ile ilişkisi gösterilmiştir. Örneğin, obezitenin postmenopozal kadınlarda meme ve endometriyum kanseri için bir risk faktörü olduğu belirlenmiştir (20). Östrojenler, ağırlıklı olarak yumurtalık tarafından testosteron ve androstenedionun aromataz ile aromatazasyonu yoluyla üretilir. Yağ dokusu ayrıca aromataz üretir; bu nedenle, erkeklerde ve postmenopozal kadınlarda, androjenlerin östrojenlere dönüşümü, yağ dokusuna bağımlıdır. Östrojenin tümör büyümesini desteklediği düşünülen birçok etkisi vardır. Hücre proliferasyonunu uyarır, apoptozisi inhibe edebilir ve anjiyogenezi indükleyebilir. Ayrıca, obezite düşük seviyeli seks hormonu bağlayıcı globulin ile ilişkili olup; bu durum serbest östrodiol seviyesini artırarak daha büyük kanser riski ile ilişkili gözükmektedir (16, 21).

Diğer steroid hormonları ve obezite arasındaki bağlantı daha az açıktır. Androjen reseptörü interlekin-6 ve insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1) ile aktive edilebilir, bunlar hem obezitede yükselir hem de prostat kanseri hücresinin hayatta kalmasına ve proliferasyonuna yol açabilir (22).

Kanser Türleri İle Obezite İlişkileri

Meme Kanseri: Epidemiyolojik çalışmalar, genellikle VKİ ile yansıtılan aşırı kilo ve / veya obezitenin postmenopozal meme kanserinin gelişimi için bir risk faktörü olduğunu göstermektedir (8, 20, 23). Ayrıca santal obezitenin, fazla kilonun neden olduğu meme kanserinden bağımsız bir risk faktörü olarak değerlendirilmesi gerektiğini ileri süren araştırmacılar da vardır. Amerikan Vücut Kanseri Araştırmaları Birliği (AACR) 2018 Özel Obezite ve Kanser Konferansı'nda sunulan verilere göre, normal VKİ olan yüksek vücut yağ düzeylerine sahip postmenopozal kadınlarda da östrojen reseptörü pozitif invaziv meme kanseri riski artmıştır. Normal VKİ'ye rağmen, tüm vücut yağlarında her 5 kilogram artış için riskte %35 artış tespit edilmiştir (24). Fakat Vatten ve arkadaşlarının (25) yaptığı geniş çaplı bir prospektif çalışmada ise premenopozal dönemde (50 yaş ve altı) obezitenin koruyucu olduğu bildirilmektedir. Öyle ki premenopozal dönemde VKİ ≥ 28 kg/m² ise meme kanseri riskinde ılımlı bir azalma olduğu tespit edilmiştir. Bu durumun anovulatuvar sikluslara bağlı azalan steroid yapısındaki hormon düzeyleri ile ilişkili olabileceği düşünülmüştür (26). Carmichael ve ark. (27) meme kanserinde aşırı kilonun mortalite ve survey ile ilişkili olmadığını bildirmişlerdir. Fakat bunun aksini savunan araştırmacılar da vardır. Özellikle VKİ ≥ 40 kg/m² olan kadınların, VKİ $< 20,5$ kg/m² olanlara göre meme kanseri nedenli ölüm riskinin 3 kat daha yüksek olduğunu gösteren çalışmalar vardır (28). Birçok çalışmada da premenopozal ve postmenopozal kadınlarda, aşırı kilo/obezite daha kötü prognoz ve/veya artmış mortalite ile ilişkili bulunmuş-

tur (7, 20). Yapılan bir çalışmada da, postmenopozal kadınlarda VKİ'nin mortalite üzerindeki etkisinin, genç kadınlarda daha büyük etkiye sahip olabileceğini göstermiştir (29). Buradaki mekanizma östrojen reseptörü pozitif olan obez olgulardaki sürekli bir östrojenik stimülasyonun varlığıdır. Ayrıca daha önce HRT almayan hastalarda, VKİ ve postmenopozal meme kanseri ilişkisi daha belirgin iken hormon replasman alan hastalarda istatistiksel anlamlı fark izlenmediği belirtilmektedir (30).

Özofagus Kanseri: Batı ülkelerinde son 30 yılda, özofagus adenokarsinomu insidansında önemli bir artış gözlenmiştir, bu da obezite prevalansının paralel yükselmesi ile ilişkili olabilir. Öte yandan, özofagus kanserinin diğer ana histolojik tipi olan özofageal skuamöz hücreli karsinomların insidans oranları nispeten stabil kalmıştır. Son yıllarda yapılan epidemiyolojik araştırmalar obeziteyi özofageal adenokarsinom için risk faktörü olarak tanımlamıştır (8, 31). Obezitenin özofagusta kanser oluşumuna neden olan mekanizması, reflünün distal özofagusta Barrett epitelini oluşturmalarına bağlanmıştır. Obezitede sık görülen gastroözefageal reflü de karın içi basıncıyla ilişkili bulunmuştur. Bu nedenle VKİ yükselmesi karın içi basıncı arttıracığından reflü oluşumu kolaylaştırır. Bu durumda kansere predispozisyon oluşturmaktadır. Özofagus kanseri sadece reflü oluşumuyla açıklanamaz. Çünkü reflü ve Barrett özofagus gelişmeyen hastalarda da artmış kanser insidansı bildirilmiştir (32). Obez bireylerde besinlerin özofagustan geçişinin uzaması diğer bir olası mekanizmadır. Bu mekanizmada, kanser yapıcı maddelerin özofagustan geçişinin uzamasının mutajenik ve karsinojenik etkiyi arttıracığı şeklinde yorumlanmıştır. Literatürler incelendiğinde obezite nedeniyle özofagus kanseri riskinin iki ile üç kat arttığı görülmektedir. Bu risk artışının, sigara içmeyen obez popülasyonda da olduğu tespit edilmiştir (7, 8).

Mide Kanseri: Mide kanseri ile diyetel faktörlerin arasındaki ilişki günümüzde sıkça sorgulanmaktadır. Ancak obezite ile mide kanseri arasındaki ilişkiyi inceleyen çalışmalarda çelişkili sonuçlar elde edilmiştir. PingYang ve ark. nın (33) yaptığı çalışmada kardiya dışı mide tümörleri ile obezite arasında ilişki saptanamamışken kardiya tümörlerinde obezitenin risk faktörü olabileceği bildirilmiştir. Son yıllarda yapılan geniş bir metaanalizde de mide kardiya tümörleri ile obezite arasında anlamlı ilişki saptanmıştır (23). Gastroözefageal reflü ve helicobacter pilori sıklığındaki artış gastrik kanser gelişme mekanizmaları arasında gösterilmektedir.

Kolorektal Kanseri: Obezite ile kolorektal kanser arasındaki ilişki birçok çalışma ile gösterilmiştir (6, 8, 23). Benzer ilişki kolon adenomları içinde saptanmıştır. Kalori tüketiminin fazla olduğu gelişmiş ülkelerde kolorektal kanserler daha sık görülmektedir. Erkeklerde

kolorektal kanser ve obezite arasındaki ilişki kadınlarda olduğundan daha güçlüdür (8, 23). Santral obezite; bel çevresi ve bel/kalça oranı (BKO) ölçüleriyle belirlenmektedir. Santral obezite, kolorektal kanserler için erkeklerde kadınlara oranla daha güçlü bir gösterge olduğu belirtilmiştir. BKO yüksek ve düşük hasta gruplarının karşılaştırıldığı bir çalışmada, yüksek BKO saptanan hastalarda kolorektal kanser riskinin 2,1 kat arttığı tespit edilmiştir. VKİ yüksek hastalarda kolorektal kanser riski ise 1,7 kat artmış olarak bulunmuştur (34). Artmış VKİ, azalmış fiziksel aktivite, insülin direnci ve hiperinsülinemi, yüksek kolesterol ve trigliserit seviyeleri ve düşük HDL seviyelerinde kanser patofizyolojisinde önemli bir role sahip oldukları düşünülmektedir (35). Bunu kanıtlamak için diabetes mellitus'lu hastalarla diyabeti olmayan hastalar karşılaştırılmış ve sonuçta kolorektal kanser görülme ihtimali açısından diabetes mellitus'lu hastaların 3 kat daha yüksek riske sahip oldukları rapor edilmiştir (36).

Endometriyum Kanseri: Endometriyum kanseri, kadınlarda altıncı sık görülen malignite ve obezite ile bağlantılı ilk malignitelerden biridir. Risk faktörleri arasında karşılanmamış östrojen tedavisi, tamoksifen kullanımı, obezite, nulliparite, polikistik over sendromu, Lynch sendromu, Cowden sendromu, erken menarş ve geç menopoz sayılabilir. Endometriyal kanser riski temel olarak adipoz dokudaki aromataz enzim aktivitesi sonucunda östrojen üretimindeki artış ile ilişkili görülmektedir. 2015 yılında yayımlanan bir meta-analiz, normal kilolu kadınlara karşılaştırıldığında, kilolu kadınlarda endometriyal kanser gelişimi için göreceli risk ve olasılık oranının sırasıyla 1,34 ve 1,43 olduğunu göstermiştir. Obez kadınlarda, göreceli risk 2,54 ve olasılık oranı 3,33'tü, bu da endometriyum kanseri riskinin artan kilo ile birlikte arttığını doğrulamıştır (37). Yakın zamanda yapılan bir prospektif çalışma, çocukluk ve ergenlik dönemindeki yüksek VKİ'nin, en son VKİ'ye göre ayarlandığında endometriyal kanser riskiyle anlamlı bir ilişki olmadığını göstermiştir; bununla birlikte, 18 yaşından beri > 25 kg'lık kilo alımı, endometriyal kanser riski ile ilişkilidir (HR 2,54) (38). Ayrıca, yapılan başka bir çalışmada yetişkinde kilo alımının artmış endometriyal kanser riski ile ilişkili olduğu gösterilmiştir (RR 1,81) (39).

Böbrek Kanseri: Obezitenin renal hücreli kanser (RCC) için de bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir (6-8). Bununla birlikte, çeşitli çalışmalar, artan VKİ'nin RCC riski üzerindeki kesin etkisine ilişkin olarak çelişkili sonuçlar vermiştir. Yapılan bir meta-analizde normal kiloya kıyasla, obezitenin RCC için 1,77'lik bir relatif risk oluşturduğunu ve bu riskin VKİ'deki her 1 kg/m²'lik artış için %4 oranında arttığını göstermiştir. Obezite, çeşitli hormonal mekanizmalarla artan böbrek kanseri riski ile ilişkili olabilir. Artan VKİ, renal hücre proliferasyonunun uyarılmasına ve apoptozun inhibis-

yonuna katkıda bulunan serbest IGF-1'in artmasıyla ilişkilidir. Obezite aynı zamanda serbest endojen östrojen seviyelerini arttırarak hormonal ortamı da etkiler, bu da sonuç olarak renal hücre proliferasyonu ve büyümesi ile sonuçlanabilir. Ek olarak, obez bireylerin daha yüksek glomerüler filtrasyon hızı ve renal plazma akışı oranları nedeniyle böbrek hasarı riskinin artabileceği ve böbrek kanserine daha duyarlı hale gelebileceği bildirilmiştir (40).

Prostat Kanseri: Literatürde prostat kanseri ve obezite ile ilişkili çelişkili sonuçlar bildirilmektedir. Yapılan geniş çaplı bir çalışmada prostat kanser riskinde artış saptanmıştır (7). Yaklaşık 70 000 erkek hastanın araştırıldığı prospektif bir çalışmada da obez erkeklerde bulunan prostat kanserinin özellikle ileri safhalarda fatal duruma gelmeye meyilli olduğu bildirilmiştir. Buna karşın, düşük dereceli kanser saptanma olasılığının ise azaldığı belirtilmiştir (41). Yine yapılan bir çalışmada da obezite agresif prostat kanseri ile bağlantılı bulunmuştur (42).

Diğer Kanser Türleri

Yapılan çalışmalarda obezite ile pankreas ve safra kesesi kanserleri gelişme riskinde artış saptanmıştır (23, 43). Ayrıca obezitenin yaygınlaşmasıyla birlikte non-alkolik yağlı karaciğer hastalığı (NASH) görülme sıklığında artış görülmektedir. Hepatosellüler kanser

için NASH'ın risk faktörü olduğu belirlenmiştir. Uluslararası Kanser Araştırma Ajansı (IARC) son verilerine göre obezite ile karaciğer kanseri arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir (43).

Obez bireylerde over kanseri ve tiroid kanseri gelişme riskinin de artmış olduğunu gösteren veriler mevcuttur (23). Ayrıca yapılan birçok çalışmada multipl miyelom ve obezite arasında güçlü bir ilişki olduğu (23, 43), Nonhodgkin lenfoma ve lösemi ile de zayıf bir ilişki gösterdiği tespit edilmiştir (8, 23).

Sonuç olarak;

Obezite ile kanser gelişme veya kanserden ölüm riski arasındaki ilişki birçok çalışmada kapsamlı olarak araştırılmıştır. Özellikle özofageal adenokarsinoma, mide kardiya, kolon, rektum, biliyer sistem, pankreas, meme, endometriyum, multipl miyelom, over ve böbrek kanseri riski güçlü kanıtlarla desteklenmektedir. Bu nedenle özellikle bu kanser türlerinin önlenmesi çalışmalarında sağlıklı vücut kilosunu korunması önemli yer tutmaktadır. Obezite halk sağlığında en büyük sorunlardan biri haline gelmektedir. Bu nedenle obeziteyi önlemeye yönelik çabalar arttığında, kilo kontrolünün sağlanması ile kanser sıklığında da azalma yaşanacaktır.

KAYNAKLAR

1. TÜİK "Haber Bültenleri, Ölüm nedeni istatistikleri. <http://www.tuik.gov.tr/> 12.06.2015.
2. Kanser daire başkanlığı. Türkiye kanser istatistikleri. <http://kanser.gov.tr/> 12.06.2015.
3. Wolin KY, Carson K, Coldits GA. Obesity and cancer. *Oncologist* 2010; 15: 556-65.
4. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures. American Cancer Society, 2014.
5. TÜBA-Gıda, beslenme ve kanserin önlenmesi sempozyumu raporu. 23.05.2015.
6. Vainio H, Bianchini F, editors. IARC Handbooks of Cancer Prevention-Weight Control and Physical Activity. Lyon, France: IARC Press; 2002.
7. 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; 348: 1625-38.
8. 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: 569-78.
9. Basen K, Chang M. Obesity and cancer risk: recent review and evidence. *Curr Oncol Rep* 2011; 13: 71-6.
10. Hursting SD, Digiovanni J, Dannenberg AJ, et al. Obesity, energy balance, and cancer: New opportunities for prevention. *Cancer Prev Res (Phila)* 2012; 5: 1260-72.
11. Nimri L, Saadi J, Peri I, et al. Mechanisms linking obesity to altered metabolism in mice colon carcinogenesis. *Oncotarget* 2015; 6: 38195-209.
12. Saxena NK, Vertino PM, Anania FA, et al. Leptin-induced growth stimulation of breast cancer cells involves recruitment of histone acetyltransferases and mediator complex to CYCLIN D1 promoter via activation of Stat3. *J Biol Chem* 2007; 282: 13316-25.

13. Fazolini NP, Cruz AL, Werneck MB, et al. Leptin activation of mTOR pathway in intestinal epithelial cell triggers lipid droplet formation, cytokine production and increased cell proliferation. *Cell Cycle* 2015; 14: 2667-76.
14. Ghosh S, Ashcraft K. An IL-6 link between obesity and cancer. *Front Biosci* 2013; 5: 461-78.
15. Grossmann ME, Nkhata KJ, Mizuno NK, et al. Effects of adiponectin on breast cancer cell growth and signaling. *Br J Cancer* 2008; 98: 370-9.
16. Hopkins BD, Goncalves MD, Cantley LC. Obesity and cancer mechanisms: cancer metabolism. *J Clin Oncol* 2016; 34: 4277-83.
17. Housa D, Housová J, Vermerová Z, et al. Adipocytokines and cancer. *Physiol Res* 2006; 55: 233-44.
18. Osborn O, Olefsky JM. The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nat Med* 2012; 18: 363-74.
19. Chen W, Wang S, Tian T, et al. Phenotypes and genotypes of insulin-like growth factor 1, IGF-binding protein-3 and cancer risk: evidence from 96 studies. *Eur J Hum Genet* 2009; 17: 1668-75.
20. 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.
21. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: A synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1531-43.
22. Lonergan PE, Tindall DJ. Androgen receptor signaling in prostate cancer development and progression. *J Carcinog* 2011; 10: 20.
23. Kyrgiou M, Kalliala I, Markozannes G, et al. Adiposity and cancer at major anatomical sites: umbrella review of the literature. *BMJ* 2017; 356: 477.
24. Iyengar N, Arthur R, Manson JE, et al. Body fat and risk of breast cancer in normal-size postmenopausal women. Abstract PR06; Presented at AACR Special Conference on Obesity and Cancer: Mechanisms Underlying Etiology and Outcomes, 27-30 January 2018, Austin, Texas, US.
25. Vatten LJ, Kvinnsland S. Prospective study of height, body mass index and risk of breast cancer. *Acta Oncol* 1992; 31: 195-200.
26. Potischman N, Swanson CA, Siiteri P, et al. Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status. *J Natl Canc Inst* 1996; 88: 756-8.
27. Carmichael AR, Bendall S, Lockerbie L, et al. Does obesity compromise survival in women with breast cancer? *Breast* 2004; 13: 93-6.
28. Petrelli JM, Calle EE, Rodriguez C, et al. Body mass index, height, and postmenopausal breast cancer mortality in a prospective cohort of US women. *Cancer Causes Control* 2002; 13: 325-32.
29. Reeves KW, Faulkner K, Modugno F, et al. Body mass index and mortality among older breast cancer survivors in the Study of Osteoporotic Fractures. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 6: 1468-73.
30. Schairer C, Lubin J, Troisi R, et al. Menopausal estrogen and estrogen-progestin replacement therapy and breast cancer risk. *JAMA* 2000; 283: 485-91.
31. Nimptsch K, Steffen A, Pischon T. Obesity and oesophageal cancer. *Recent Results Cancer Res* 2016; 208: 67-80.
32. Lagergren J, Bergström R, Nyren O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esofagus and gastric cardia. *Ann Intern Med* 1999; 130: 883-90.
33. Yang P, Zhou Y, Chen B, et al. Overweight, obesity and gastric cancer risk: Results from a metaanalysis of cohort studies. *Eur J Cancer* 2009; 45: 2867-73.
34. MacInnis RJ, English DR, Hopper JL, et al. Body size and composition and colon cancer risk in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 5539.
35. Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, et al. BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham study adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004; 28: 559-67.
36. Khaw KT, Wareham N, Bingham S, et al. Preliminary communication: glycated hemoglobin, diabetes, and incident colorectal cancer in men and women: a prospective analysis from the European prospective investigation into cancer-Norfolk study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13: 915-9.
37. Jenabi E, Poorolajal J. The effect of body mass index on endometrial cancer: a meta-analysis. *Public Health* 2015; 129: 872-80.
38. Dougan MM, Hankinson SE, Vivo ID, et al. Prospective study of body size throughout the life-course and the incidence of endometrial cancer among premenopausal and postmenopausal women. *Int J Cancer* 2015; 137: 625-37.

39. Stevens VL, Jacobs EJ, Patel AV, et al. Body weight in early adulthood, adult weight gain, and risk of endometrial cancer in women not using postmenopausal hormones. *Cancer Causes Control* 2014; 25: 321-8.
40. Wang F, Xu Y. Body mass index and risk of renal cell cancer: A dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer* 2014; 135: 1673-86.
41. Rodriguez C, Freedland SJ, Deka A, et al. Body mass index, weight change, and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16: 63-9.
42. Allott EH, Masko EM, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: weighing the evidence. *Eur Urol* 2013; 63: 800-9.
43. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med* 2016; 375: 794-8.