

OPEN ACCESS

Repository of the Max Delbrück Center for Molecular Medicine (MDC)
Berlin (Germany)
<http://edoc.mdc-berlin.de/14358/>

Adipositas und Krebs [Obesity and risk of cancer]

Nimptsch, K., Pischon, T.

Dieser Artikel ist nicht genau identisch mit dem Original, das in *Adipositas* veröffentlicht wurde. Die bearbeitete und veröffentlichte Version von *Nimptsch, K., Pischon, T. Adipositas und Krebs [Obesity and risk of cancer]. Adipositas 8(3): 151-156, 2014* ist online unter <http://www.schattauer.de/de/magazine/uebersicht/zeitschriften-a-z/adipositas/inhalt/archiv/issue/2035/manuscript/23378.html> zu finden.

Schattauer Verlag ►

Adipositas und Krebs

(Obesity and risk of cancer)

Katharina Nimptsch, Tobias Pischon

Max-Delbrück-Centrum für Molekulare Medizin (MDC) Berlin-Buch

Arbeitsgruppe Molekulare Epidemiologie (Leiter: Prof. Tobias Pischon)

Robert-Rössle-Straße 10

13125 Berlin

Zusammenfassung

Wachsende wissenschaftliche Evidenz zeigt einen Zusammenhang von Übergewicht und Adipositas mit dem Krebsrisiko auf. Bisher besteht überzeugende Evidenz dafür, dass Adipositas das Risiko für kolorektale Karzinome, postmenopausale Mammakarzinome, Endometriumkarzinome, Nierenzellkarzinome, Adenokarzinome der Speiseröhre sowie Pankreaskarzinome erhöht. Dabei steigt das Erkrankungsrisiko pro Zunahme des Body-Mass-Index um 5 kg/m^2 zwischen 12% und 51% an. Neben der allgemeinen übt die abdominelle Adipositas einen zusätzlichen risikoe erhöhenden Effekt bei Adenokarzinomen des Ösophagus und kolorektalen Karzinomen aus. Adipositas ist auch mit einem höheren Risiko für Karzinome der Leber und des Ovars assoziiert, wenngleich die Datenlage hier weniger umfangreich ist. Die Mechanismen, die diese Zusammenhänge erklären könnten, sind nicht eindeutig geklärt und unterscheiden sich je nach Krebsentität. Zu den wichtigsten erklärenden Mechanismen gehören Komponenten des metabolischen Syndroms, insbesondere Insulinresistenz und die daraus folgende Hyperinsulinämie, chronisch entzündliche Veränderungen, Steroidhormone sowie vom Fettgewebe sezernierte Zytokine, wie Leptin und Adiponectin.

Schlüsselwörter

Adipositas, abdominelle Adipositas, Krebs

Summary

There is growing scientific evidence that overweight and obesity are associated with increased risk of cancer. So far, there is convincing evidence from epidemiological studies showing that obesity is associated with a higher risk of colorectal cancer, postmenopausal breast cancer, endometrial cancer, renal cell cancer, esophageal adeno-carcinoma and pancreatic cancer. A 5 unit increase in body mass index was associated with a between 12% and 51% higher risk. Abdominal obesity is associated with esophageal adeno-carcinoma and colorectal cancer beyond body mass index. Obesity has also been associated with a higher risk of liver and ovarian cancer, although supporting data is less abundant. The mechanisms underlying the positive association between obesity and risk of certain cancers have not been fully elucidated and differ by cancer site. Among the most important potential mechanisms are components of the metabolic syndrome, in particular insulin resistance and hyperinsulinemia, chronic inflammatory processes, sex steroid hormones as well as cytokines secreted by adipose tissue, including leptin and adiponectin.

Keywords

Obesity, abdominal obesity, cancer

Einleitung

Die Prävalenz von Übergewicht und Adipositas hat in den letzten Jahrzehnten in industrialisierten Ländern dramatisch zugenommen, mit weiterhin steigender Tendenz¹. Auch in Schwellen- und vielen Entwicklungsländern kam es in den letzten 20 Jahren durch die wirtschaftliche Entwicklung und den zunehmenden Wohlstand zu einem Anstieg der Prävalenz und es wird erwartet, dass diese weiter ansteigt. Adipositas ist ein etablierter Risikofaktor für eine Reihe chronischer Erkrankungen wie Bluthochdruck, Typ-2-Diabetes, und koronare Herzerkrankungen. Wachsende wissenschaftliche Evidenz zeigt aber auch einen Zusammenhang von Übergewicht und Adipositas mit dem Krebsrisiko auf. Die Weltgesundheitsorganisation WHO bzw. die ihr zugehörige „International Agency for Research on Cancer“ (IARC) mit Sitz in Lyon, sowie der „World Cancer Research Fund“ (WCRF) haben auf Grundlage umfangreicher Expertenreviews und Meta-Analysen die wissenschaftliche Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Übergewicht/Adipositas und dem Krebsrisiko eingeschätzt²⁻⁴. Eine ähnliche Einschätzung erfolgte durch die Deutsche Gesellschaft für Ernährung⁵. Ergänzt werden diese Berichte durch das „Continuous Update Project“ des WCRF, in dem die Einschätzung der wissenschaftlichen Evidenz auf Grundlage neu hinzukommender Studien laufend aktualisiert wird (<http://www.dietandcancerreport.org/cup/index.php>). Insgesamt besteht nach diesen Einschätzungen ausreichende (bzw. überzeugende) Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Übergewicht/Adipositas und dem Risiko für kolorektale Karzinome, postmenopausale Mammakarzinome, Endometriumkarzinome, Nierenzellkarzinome, sowie Adenokarzinome des Ösophagus². Nach den neueren Einschätzungen besteht überzeugende Evidenz auch für eine Risikoerhöhung von Pankreaskarzinomen. Es gibt auch Hinweise für einen Zusammenhang zwischen Adipositas und anderen Krebserkrankungen, jedoch nicht immer mit eindeutigen Ergebnissen.

Kolorektales Karzinom

Weltweit ist das kolorektale Karzinom (Dickdarmkrebs) die dritthäufigste Krebserkrankung bei

Männern und die zweithäufigste bei Frauen. Höchste Inzidenzzahlen werden in Australien und Neuseeland sowie in Westeuropa beobachtet, die geringsten in Afrika und Südasien⁶. Das Inzidenzgefälle zwischen industrialisierten und Entwicklungsländern wurde als Hinweis interpretiert, dass westlicher Lebensstil und Übergewicht bei der Entstehung von Dickdarmkrebs eine Rolle spielen könnten. Diese Hypothese wird gestützt von Studien, die gezeigt haben, dass sich die niedrige Dickdarmkrebsinzidenz bei Japanern, die Anfang des 20. Jahrhunderts in die USA einwanderten, innerhalb von einer Generation der amerikanischen Dickdarmkrebsinzidenz angleicht⁷.

Epidemiologische Evidenz

Zahlreiche großangelegte epidemiologische Studien haben den Zusammenhang zwischen Übergewicht und Adipositas und dem Dickdarmkrebsrisiko untersucht. In einer 56 Beobachtungsstudien umfassenden Meta-Analyse aus dem Jahr 2010 wurde je 5 kg/m² höherem Body Mass Index (BMI) ein durchschnittlich um 18% höheres Dickdarmkrebsrisiko (relatives Risiko, RR 1.18, 95% Konfidenzintervall 1.14-1.21) beobachtet⁸. Der Zusammenhang war stärker ausgeprägt für das Kolon- als für das Rektumkarzinom. Zudem wurde ein stärkerer Zusammenhang bei Männern als bei Frauen beobachtet, was mit geschlechtsspezifischen Unterschieden in der Körperfettverteilung zusammenhängen könnte. So findet liegt bei Männern häufiger eine abdominale Adipositas vor, die vor allem von der Menge des viszeralen Fettgewebes bestimmt wird, bei Frauen hingegen eher eine glutealfemorale Adipositas, die vor allem durch subkutanes Fettgewebe gekennzeichnet ist. Neben seiner Funktion als Energiespeicher sezerniert das Fettgewebe als endokrines Organ eine Vielzahl von Hormonen und Zytokinen, wobei die Aktivität des Fettgewebes je nach Lage unterschiedlich ist. Während subkutanes Fett geringere endokrine Wirkungen entfaltet, gilt viszerales Fett, welches sich um die inneren Organe schmiegt, als aktiveres endokrines Gewebe⁹. Da vom viszeralen Fettgewebe freigesetzte Substanzen direkt oder indirekt auch für das Krebsrisiko eine Rolle spielen könnten, wäre es möglich, dass der BMI bei Frauen das

viszerale Fett – und damit das kanzerogene Potenzial – nur unzureichend reflektiert. Ein besseres Maß könnte der Taillenumfang sein, der enger mit der Menge des viszeralen Fettgewebes korreliert und stärker mit Stoffwechselkrankheiten wie Typ-2-Diabetes assoziiert ist als der BMI. Diese Hypothese wurde in der „European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition“ (EPIC), einer multizentrischen prospektiven Kohortenstudie mit mehr als 500.000 Teilnehmern aus 10 europäischen Ländern überprüft und bestätigt¹⁰: Während ein Zusammenhang zwischen BMI und Kolonkrebsrisiko nur bei Männern, aber nicht bei Frauen beobachtet wurde, war der Taillenumfang sowohl bei Männern als Frauen ähnlich stark mit dem Kolonkrebsrisiko assoziiert. Im Rahmen des „Continuous Update Project“ des WCRF, wurde im Jahr 2011 die Evidenz für abdominale Adipositas als Risikofaktor für Dickdarmkrebs als überzeugend eingestuft¹¹.

Übergewicht im Kindes- und Jugendalter ist ein massives Gesundheitsproblem, da sowohl frühzeitig also auch im weiteren Lebensverlauf gesundheitliche Beeinträchtigungen wie Insulinresistenz, Typ-2-Diabetes, Bluthochdruck und Fettstoffwechselstörungen auftreten können. Da frühzeitige Stufen der Krebsentstehung schon im jungen Alter, Jahrzehnte vor der Krebsmanifestation stattfinden können, könnte schon Übergewicht im Kindes- und Jugendalter von Bedeutung sein. Der Zusammenhang zwischen kindlichem Übergewicht und späterem Dickdarmkrebsrisiko wurde bisher wenig untersucht. In einer amerikanischen prospektiven Kohortenstudie wurde bei Frauen im mittleren Lebensalter, die mittels einer validierten Körperformtabelle angaben, im Alter von 5 Jahren übergewichtig gewesen zu sein, ein um 44% höheres Risiko für Adenome, eine Darmkrebsvorstufe, beobachtet, verglichen mit Frauen, die im Alter von 5 Jahren eine schlanke Körperform hatten. Dieser Zusammenhang war unabhängig vom BMI im Erwachsenenalter¹².

Mechanismen

Verschiedene biologische Mechanismen kommen für den Zusammenhang zwischen Adipositas, abdomineller Adipositas und Dickdarmkrebsrisiko in Frage. Hierzu zählen einerseits Komponenten

des metabolischen Syndroms, insbesondere Insulinresistenz und die daraus folgende Hyperinsulinämie¹³. Insulin kann die Krebsentstehung durch mitogene Prozesse, wie Unterdrückung des natürlichen Zelltods (Apoptose) und Förderung der Zellproliferation beeinflussen. Zudem führen chronisch erhöhte Insulinkonzentrationen auch zu einer erhöhten Bioverfügbarkeit von Insulin-like growth factor 1 (IGF-1), welches als potentes Mitogen gilt. Dafür, dass Insulin für das Dickdarmkrebsrisiko eine Rolle spielt, spricht, dass Typ-2-Diabetiker, bei denen üblicherweise Insulinresistenz und Hyperinsulinämie vorliegen, gegenüber Nicht-Diabetikern ein erhöhtes Dickdarmkrebsrisiko haben¹⁴. Darüber hinaus konnten mehrere epidemiologische Studien zeigen, dass erhöhte Insulin- oder IGF-1 Konzentrationen im Blut mit einem moderat höheren Dickdarmkrebsrisiko assoziiert waren¹⁵. Auch Entzündungsprozesse könnten beim Zusammenhang zwischen Übergewicht und Dickdarmkrebs eine Rolle spielen¹⁶. Menschen mit chronisch entzündlichen Darmerkrankungen haben ein höheres Dickdarmkrebsrisiko im Vergleich zu Personen ohne diese Erkrankungen. Umgekehrt ist die Einnahme von Aspirin und anderen entzündungshemmenden Medikamenten mit einem verringerten Dickdarmkrebsrisiko assoziiert. Übergewicht und Adipositas setzen durch die Ausschüttung von pro-inflammatorischen Zytokinen (z.B. TNF-alpha, IL-6) chronisch-entzündliche Prozesse in Gang. Epidemiologische Studien haben einen moderat positiven Zusammenhang zwischen der Blutkonzentration des Entzündungsmarkers C-reaktives Protein (CRP) und dem Dickdarmkrebsrisiko beobachtet¹⁷. Zwei aktuelle Studien zeigen zudem, dass Risikoscores aus genetischen Varianten, die mit höheren CRP-Konzentrationen einher gehen, auch mit einem höheren Dickdarmkrebsrisiko assoziiert waren^{18, 19}, was die These stützt, dass es sich bei den beobachteten Zusammenhängen um kausale Mechanismen handelt. Auch vom Fettgewebe freigesetzte Zytokine und Hormone (Adipokine) könnten den Zusammenhang zwischen Übergewicht und Dickdarmkrebsrisiko erklären. Zu den bisher in diesem Zusammenhang untersuchten Adipokinen zählen Leptin, das im Regelfall bei Übergewichtigen infolge Leptinresistenz vermehrt ausgeschüttet wird und die Proliferation menschlicher Kolonkrebszellen stimuliert²⁰ sowie Adiponectin, welches bei Übergewichtigen in geringeren

Mengen sezerniert wird und antiproliferative und antiangiogenetische Eigenschaften hat²¹. In der EPIC-Studie wurde ein inverser Zusammenhang zwischen Adiponectinkonzentrationen und Dickdarmkrebsrisiko beobachtet²². In einer weiteren Studie in EPIC konnte kein Zusammenhang mit Leptinkonzentrationen beobachtet werden, während ein inverser Zusammenhang mit Konzentrationen des löslichen Leptinrezeptors, welcher die Bioverfügbarkeit von Leptin beeinflusst, beobachtet wurde²³.

Mammakarzinom

Brustkrebs (Mammakarzinom) ist weltweit die häufigste Krebsart bei Frauen. Brustkrebs wird in wohlhabenden Ländern mit hohem Industrialisierungsgrad häufiger diagnostiziert als in Schwellen- und Entwicklungsländern. Dennoch ist Brustkrebs in Afrika, großen Teilen Asiens und Lateinamerika auf dem Vormarsch⁶. Hormone, insbesondere Östrogene, spielen bei der Entstehung von Brustkrebs eine wichtige Rolle. Es wird zwischen prämenopausalem und postmenopausalem Brustkrebs unterschieden.

Epidemiologische Evidenz

Die wissenschaftliche Evidenz dafür, dass Adipositas das Risiko von postmenopausalem Brustkrebs erhöht, gilt als überzeugend^{3, 24}. In einer 2008 veröffentlichten Meta-Analyse aus 31 prospektiven Studien kamen die Autoren zu dem Schluss, dass hinsichtlich BMI pro 5 kg/m² das Risiko für postmenopausalen Brustkrebs um 12 Prozent ansteigt²⁵. In einer Meta-Analyse aus dem Jahr 2010 war auch Gewichtszunahme im Erwachsenenalter mit postmenopausalem Brustkrebsrisiko assoziiert²⁶. Abdominelle Adipositas, gemessen durch Taillenumfang, wurde ebenfalls mit einem höheren postmenopausalem Brustkrebsrisiko assoziiert, insbesondere bei Frauen die keine Hormonpräparate einnahmen. Dennoch wird die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen abdomineller Adipositas und postmenopausalem Brustkrebsrisiko derzeit nur als wahrscheinlich eingestuft²⁴.

Mechanismen

Obwohl die exakten Mechanismen nicht geklärt sind, wird angenommen dass Hormone im Zusammenhang zwischen Übergewicht und postmenopausalem Brustkrebsrisiko eine Rolle spielen. Körperfett hat einen direkten Einfluss auf die Konzentrationen zahlreicher Hormone, darunter Östrogen, welches die Zellteilung von Brustepithelzellen stimuliert. Erhöhte Östrogenkonzentrationen im Blut sind mit einem höheren postmenopausalem Brustkrebsrisiko assoziiert²⁷. Es konnte gezeigt werden, dass der Zusammenhang zwischen Übergewicht und postmenopausalem Brustkrebs nach Adjustierung für Östrogen im Blut stark abgeschwächt wird oder sogar ganz verschwindet²⁸, was dafür spricht dass der Zusammenhang zumindest teilweise durch Östrogeneffekte erklärt werden kann. Auch Beobachtungen zum Menopausenstatus und zur Hormonersatztherapie stützen die These, dass Östrogene bei der Entstehung von Adipositas bedingtem Brustkrebs eine Schlüsselrolle spielen. So konnte in der EPIC-Studie²⁹, aber auch in vielen anderen Studien, gezeigt werden, dass der Zusammenhang zwischen Adipositas und postmenopausalem Brustkrebs vor allem bei Frauen zu beobachten ist, die keine Hormontherapie in Anspruch nehmen. Bei Frauen, die eine Hormonersatztherapie durchführen, ist dieser Zusammenhang hingegen kaum ausgeprägt bzw. nicht vorhanden. Man nimmt an, dass dies dadurch zu erklären ist, dass die mit einer Hormonersatztherapie an sich einhergehende sehr starke Erhöhung des Brustkrebsrisikos³⁰ die im Vergleich dazu schwächeren Effekte der Adipositas überlagern, so dass letztere bei Frauen unter Hormonersatztherapie nicht mehr zum Tragen kommen. Nach der Menopause ist das Fettgewebe die wesentliche Quelle für die im Blut zirkulierenden Östrogene, was erklären würde, dass sich gerade bei postmenopausalen Frauen ein Zusammenhang zwischen Adipositas und Brustkrebs zeigt. Interessanter Weise findet man bei prämenopausalen Frauen in der Regel entweder keinen oder einen inversen Zusammenhang zwischen Adipositas und Brustkrebs²⁵. Adipositas geht bei Frauen häufig mit Störungen des Menstruationszyklus einher. Insbesondere Amenorrhoe und Anovulation sind mit einer verminderten Östrogenproduktion

assoziiert. Diese verminderte Östrogenproduktion könnte eine Erklärung sein, warum adipöse Frauen vor der Menopause ein vermindertes Brustkrebsrisiko haben.

Endometriumkarzinom

Beim Gebärmutterkörperkrebs (Endometriumkarzinom) handelt es sich weltweit um die sechsthäufigste Krebsart bei Frauen. Am häufigsten kommt Gebärmutterkörperkrebs in wohlhabenden Ländern, insbesondere in Nordamerika und Europa, vor⁶, weshalb die Hypothese aufgestellt wurde, dass westlicher Lebensstil und Übergewicht eine ätiologische Rolle spielen könnten. Die Inzidenz in ärmeren Ländern ist wesentlich niedriger, wobei zu beobachten ist, dass mit zunehmendem Wohlstand auch dort die Inzidenz ansteigt. Das Risiko für Gebärmutterkörperkrebs steigt mit dem Alter an und die Mehrheit der Diagnosen findet nach der Menopause statt.

Epidemiologische Evidenz

Im aktuellen Bericht des WCRF³¹ wird die wissenschaftliche Evidenz für den Zusammenhang zwischen Übergewicht/Adipositas und dem Risiko für Gebärmutterkörperkrebs als überzeugend eingestuft. Nach Zusammenfassung von 26 Studien wird geschätzt, dass bei einer Erhöhung des BMI um 5 Einheiten das Risiko für Gebärmutterkörperkrebs um 50 Prozent ansteigt (RR 1.50, 95% 1.42-1.59). In der EPIC-Studie (567 Fälle in 6 Jahren Follow-up) wurde gegenüber Normalgewicht ein erhöhtes Gebärmutterkörperkrebsrisiko für Adipositas (BMI 30-40 kg/m² 1.78, 95% CI 1.41-2.26) und extreme Adipositas (BMI \geq 40 3.02, 95% CI 1.66-5.52), aber nicht für Übergewicht (BMI 25-<30 1.11 95% CI 0.91–1.36) gefunden³². Nicht eindeutig geklärt ist bisher, ob die Körperfettverteilung einen zusätzlichen Einfluss ausübt. In EPIC wurde ein positiver Zusammenhang zwischen Taillenumfang und Waist-to-Hip Ratio und dem Gebärmutterkörperkrebsrisiko beobachtet, dieser wurde aber stark abgeschwächt, wenn zusätzlich

für BMI adjustiert wurde. Darüber hinaus konnte gezeigt werden, dass Gewichtszunahme im Erwachsenenalter mit einem erhöhten Risiko assoziiert ist.³²

Mechanismen

Der Zusammenhang zwischen Adipositas und Gebärmutterkörperkrebs könnte zumindest teilweise durch die endogene Östrogenproduktion im Fettgewebe erklärt werden. Bei Frauen, die eine Hormonersatztherapie durchführen, könnte das in den Präparaten enthaltene Progesteron die mitogenen Effekte von Östrogen ausgleichen, was eine Begründung dafür wäre, dass sich bei diesen Frauen kein Zusammenhang zwischen Übergewicht und Gebärmutterkörperkrebs zeigt³³.

Nierenzellkarzinom

Das Nierenzellkarzinom macht 90% aller bösartigen Neubildungen der Niere aus. Die Inzidenz des Nierenzellkarzinoms ist in Industrienationen wie Nordamerika, Australien und Europa wesentlich höher als in Indien, Japan, Afrika, und China³⁴. Während die weltweite Inzidenz des Nierenzellkarzinoms bis Anfang der 90er Jahre um 2% pro Jahr anstieg, kann seit Mitte der 90er Jahre in manchen europäischen Ländern wie Schweden, Polen und Niederlande ein Rückgang der Inzidenz beobachtet werden³⁴.

Epidemiologische Evidenz

Ein Zusammenhang zwischen Übergewicht/Adipositas und dem Risiko für Nierenzellkarzinom wurde in zahlreichen epidemiologischen Studien beobachtet. Eine Meta-Analyse prospektiver Studien konnte zeigen, dass das Risiko für Nierenzellkarzinom pro 5 BMI-Einheiten um 24% (RR 1.24, 95% CI 1.15-1.34) bei Männern und um 34% (RR 1.34, 95% CI 1.25-1.42) bei Frauen steigt²⁵. Bisher ist unklar, ob abdominelle Adipositas einen zusätzlichen risikoerhöhenden Effekt ausübt³⁵.

Mechanismen

Zu den Mechanismen, die den Zusammenhang zwischen Adipositas und dem Risiko für Nierenzellkarzinom erklären könnten, gibt es bisher wenig gesicherte Erkenntnisse. Es wird vermutet, dass auch hier hormonelle Faktoren, wie die Bioverfügbarkeit des potenten Mitogens IGF-1 eine Rolle spielen. Es fehlen jedoch bisher Biomarkerstudien, die Blutkonzentrationen von IGF-1 oder Adipokinen im Zusammenhang mit dem Risiko für Nierenzellkarzinom untersucht haben. Eine weitere Hypothese ist, dass der Zusammenhang zwischen Übergewicht und Nierenzellkarzinom durch Bluthochdruck und Diabetes vermittelt wird, beides Risikofaktoren für Nierenzellkarzinom.

Ösophaguskarzinom

Speiseröhrenkrebs (Ösophaguskarzinom) ist weltweit die achthäufigste Krebsart⁶. Histologisch wird zwischen Plattenepithelkarzinomen und Adenokarzinomen unterschieden, wobei das Plattenepithelkarzinom die häufigere Form ausmacht. Speiseröhrenkrebs kommt bei Männern zwei- bis dreimal häufiger vor als bei Frauen. Im Gegensatz zu vielen anderen Krebsarten kommt der Speiseröhrenkrebs besonders häufig in Ländern mit geringem Einkommen, wie Süd- und Ostafrika, Süd- und Zentralasien und Südamerika vor. In den letzten drei Jahrzehnten ist die Inzidenz des Adenokarzinoms der Speiseröhre in Nordamerika, Australien und Westeuropa jedoch stark angestiegen, was sich nicht allein durch verbesserte Diagnosetechniken erklären lässt. Etablierte Risikofaktoren für Plattenepithelkarzinome der Speiseröhre sind Rauchen, Alkoholkonsum und Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV). Rauchen und Alkoholkonsum sind auch mit dem Risiko von Adenokarzinomen der Speiseröhre assoziiert, allerdings ist diese Beziehung weniger stark. Der stärkste Risikofaktor für diese Krebsart ist der gastroösophageale Reflux³⁶.

Epidemiologische Evidenz

Ein Zusammenhang mit Adipositas wird vor allem für Adenokarzinome der Speiseröhre

beobachtet¹. In einer Metaanalyse aus dem Jahr 2008 wurde je 5 BMI-Einheiten bei Männern ein um 52% (RR 1.52, 95% CI 1.33-1.74) und bei Frauen ein um 51% (RR 1.51, 95% CI 1.31-1.74) erhöhtes Risiko beobachtet²⁵. Alle in einen aktuellen Review eingeschlossenen epidemiologischen Studien haben einen positiven Zusammenhang zwischen Adipositas (BMI >30 kg/m²) und dem Risiko für Ösophagusadenokarzinome gefunden³⁷, wobei die relativen Risiken zwischen 2 und 11 lagen. Auch für abdominelle Adipositas gemessen durch Taillenumfang scheint ein deutlicher Zusammenhang zu bestehen, auch wenn für BMI adjustiert wurde.

Mechanismen

Als häufigste Erklärung für den Zusammenhang von Übergewicht und Speiseröhrenkrebs wird die Refluxkrankheit genannt, welche bei Adipösen relativ häufig vorkommt³⁷. Alternative Hypothesen für die Erklärung des Zusammenhangs zwischen Adipositas und Adenokarzinomen der Speiseröhre beinhalten hormonelle Faktoren, d.h. die Insulin/IGF-1-Achse, Steroidhormone und Adipokine, es mangelt jedoch an Biomarkerstudien, die diese Hypothesen unterstützen.

Andere Krebsarten

Der zweite Expertenbericht des WCRF nennt auch Bauchspeicheldrüsenkrebs als Entität, für die überzeugende Evidenz für Adipositas als Risikofaktor besteht. Die hohe Sterblichkeit und der schwere Krankheitsverlauf, der häufig schon Jahre vor der Diagnose von Tumorkachexie gekennzeichnet ist, stellen schwierige Umstände dar, um den Einfluss von Adipositas auf diese Krebsart epidemiologisch zu untersuchen. Dennoch kam eine Meta-Analyse aus 21 prospektiven Studien im Jahr 2007 zu dem Schluss, dass das Pankreaskrebsrisiko je 5 BMI-Einheiten um 16% ansteigt³⁸. Als biologische Mechanismen werden Insulin und IGF-1 vermutet. Im März 2014 stufte der WCRF im Rahmen des „Continuous Update Project“ erstmalig die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Adipositas und Ovarialkarzinom als wahrscheinlich ein³⁹. Grundlage hierfür war das Ergebnis einer Meta-Analyse aus insgesamt 34 prospektiven Studien, in der je 5

BMI-Einheiten ein um 6 Prozent erhöhtes Risiko für Ovarialkarzinom beobachtet wurde. Östrogene, Insulin und Leptin spielen hierbei vermutlich eine Rolle. Während der WCRF die Evidenz für einen Zusammenhang zwischen Adipositas und Leberkrebs derzeit als begrenzt einstuft, zeigen jüngere Ergebnisse aus der EPIC-Studie ein erhöhtes Risiko für hepatozelluläres Karzinom bei adipösen Männern ($\text{BMI} \geq 30 \text{ kg/m}^2$) gegenüber Nicht-Adipösen ($\text{BMI} < 30 \text{ kg/m}^2$) (RR 3.66, 95% CI 1.46, 9.14), während bei Frauen kein Zusammenhang beobachtet wurde⁴⁰. Darüber hinaus gibt es aus der EPIC-Studie Hinweise, dass Adipositas assoziierte Biomarker, darunter C-Peptid (als Marker der Insulinsekretion), die Inflammationsmarker C-reaktives Protein und Interleukin-6 sowie Adiponectin mit einem höheren Risiko für hepatozelluläres Karzinom assoziiert sind⁴¹. Auch für andere Krebsarten, wie Gallenblasenkrebs, und fortgeschrittenen Prostatakrebs wird Adipositas als risikoe erhöhender Faktor vermutet, allerdings ist die Datenlage derzeit oft nicht ausreichend, um eindeutige Aussagen zu treffen³.

Ausblick

Bisher besteht überzeugende Evidenz dafür, dass Adipositas das Risiko für Dickdarmkrebs, postmenopausalen Brustkrebs, Gebärmutterkörperkrebs, Nierenzellkarzinom, Adenokarzinome der Speiseröhre sowie Pankreaskrebs erhöht. Abdominelle Adipositas übt einen zusätzlichen risikoe erhöhenden Effekt bei Adenokarzinomen der Speiseröhre und Dickdarmkrebs aus. Dennoch besteht weiter Forschungsbedarf und viele Fragen sind noch ungeklärt. Beispielsweise ist bisher unzureichend untersucht worden inwieweit Übergewicht im Kindes- und Jugendalter eine Rolle für das spätere Krebsrisiko spielt. Auch stehen mittlerweile eine Reihe moderner Methoden zur Messung von Adipositas und Körperfettverteilung zur Verfügung, z.B. bioelektrische Impedanzanalyse, Verfahren zur Körperdichtemessung und bildgebende Verfahren. Ob diese Methoden hinsichtlich der Beschreibung des Erkrankungsrisikos zusätzliche Erkenntnisse liefern, muss jedoch noch untersucht werden.

Literaturverzeichnis

1. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. *World Health Organ Tech Rep Ser.* 2000; 894: 1-253.
2. IARC Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies. Weight control and physical activity. Lyon: IARC Press; 2002.
3. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. . Washington DC 2007.
4. Diet, nutrition and the prevention of chronic diseases: report of a joint WHO/FAO expert consultation, Geneva, 28 January -- 1 February 2002. WHO technical report series ; 916. Geneva: WHO; 2003.
5. Boeing H. Tumorentstehung – hemmende und fördernde Ernährungsfaktoren. In: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V., editor. Ernährungsbericht 2004. Bonn: Deutsche Gesellschaft für Ernährung e.V.; 2004. p. 235-86.
6. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer.* 2010; 127(12): 2893-917.
7. Kolonel LN, Altshuler D, Henderson BE. The multiethnic cohort study: exploring genes, lifestyle and cancer risk. *Nat Rev Cancer.* 2004; 4(7): 519-27.
8. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL. A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev.* 2010; 11(1): 19-30.
9. Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev.* 2000; 21(6): 697-738.
10. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst.* 2006; 98(13): 920-31.
11. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Colorectal Cancer. . Washington, DC2011.
12. Nimptsch K, Giovannucci EL, Willett WC, Fuchs C, Wei EK, Wu K. Body fatness during childhood and adolescence, adult height and risk of colorectal adenoma in women. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011.
13. Kaaks R, Lukanova A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *Proc Nutr Soc.* 2001; 60(1): 91-106.
14. Deng L, Gui Z, Zhao L, Wang J, Shen L. Diabetes mellitus and the incidence of colorectal cancer: an updated systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2012; 57(6): 1576-85.
15. Pisani P. Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. *Arch Physiol Biochem.* 2008; 114(1): 63-70.
16. Ullman TA, Itzkowitz SH. Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterology.* 2011; 140(6): 1807-16.
17. Toriola AT, Ulrich CM. Is there a potential use for C-reactive protein as a diagnostic and prognostic marker for colorectal cancer? *Future Oncol.* 2011; 7(10): 1125-8.
18. Prizment AE, Anderson KE, Visvanathan K, Folsom AR. Association of inflammatory markers with colorectal cancer incidence in the atherosclerosis risk in communities study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20(2): 297-307.
19. Nimptsch K, Aleksandrova K, Boeing H, et al. Association of CRP genetic variants with blood concentrations of C-reactive protein and colorectal cancer risk. *Int J Cancer.* 2014; (in press).
20. Hoda MR, Keely SJ, Bertelsen LS, Junger WG, Dharmasena D, Barrett KE. Leptin acts as a mitogenic and antiapoptotic factor for colonic cancer cells. *Br J Surg.* 2007; 94(3): 346-54.
21. Kim AY, Lee YS, Kim KH, et al. Adiponectin represses colon cancer cell proliferation via AdipoR1- and -R2-mediated AMPK activation. *Mol Endocrinol.* 2010; 24(7): 1441-52.
22. Aleksandrova K, Boeing H, Jenab M, et al. Total and high-molecular weight adiponectin and risk of colorectal cancer: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition Study.

Carcinogenesis. 2012; 33(6): 1-8.

23. Aleksandrova K, Boeing H, Jenab M, et al. Leptin and soluble leptin receptor in risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition cohort. *Cancer Res*. 2012; 72(20): 5328-37.
24. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Breast Cancer. Washington, DC2010.
25. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008; 371(9612): 569-78.
26. Vrieling A, Buck K, Kaaks R, Chang-Claude J. Adult weight gain in relation to breast cancer risk by estrogen and progesterone receptor status: a meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2010; 123(3): 641-9.
27. Kaaks R, Rinaldi S, Key TJ, et al. Postmenopausal serum androgens, oestrogens and breast cancer risk: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Endocr Relat Cancer*. 2005; 12(4): 1071-82.
28. Key T, Appleby P, Barnes I, Reeves G. Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*. 2002; 94(8): 606-16.
29. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2004; 111(5): 762-71.
30. Rossouw JE, Anderson GL, Prentice RL, et al. Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results From the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *Jama*. 2002; 288(3): 321-33.
31. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Endometrial Cancer. Washington, DC2013.
32. Friedenreich C, Cust A, Lahmann PH, et al. Anthropometric factors and risk of endometrial cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Causes Control*. 2007.
33. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002; 11(12): 1531-43.
34. Ljungberg B, Campbell SC, Choi HY, et al. The epidemiology of renal cell carcinoma. *Eur Urol*. 2011; 60(4): 615-21.
35. Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2006; 118(3): 728-38.
36. Adami HOH, D.; Trichopoulos, D. Textbook of Cancer Epidemiology. Oxford: Oxford University Press; 2008.
37. Ryan AM, Duong M, Healy L, et al. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets. *Cancer Epidemiol*. 2011; 35(4): 309-19.
38. Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer*. 2007; 120(9): 1993-8.
39. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Continuous Update Project Report. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Ovarian Cancer 2014. Washington, DC2014.
40. Trichopoulos D, Bamia C, Lagiou P, et al. Hepatocellular carcinoma risk factors and disease burden in a European cohort: a nested case-control study. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103(22): 1686-95.
41. Aleksandrova K, Boeing H, Nothlings U, et al. Inflammatory and metabolic biomarkers and risk of liver and biliary tract cancer. *Hepatology*. 2014.

