

Joanna Wielogórka¹,
Matylda Kręgielska-Narożna²,
Paweł Bogdański²

¹Klinika Chorób Wewnętrznych Zaburzeń
Metabolicznych i Nadciśnienia Tętniczego,
Uniwersytet Medyczny

im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości
oraz Zaburzeń Metabolicznych,

Uniwersytet Medyczny
im. Karola Marcinkowskiego
w Poznaniu

Modyfikacja stylu życia jako element prewencji raka piersi otyłej pacjentki

Life style modifications in breast cancer prevention

STRESZCZENIE

Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce w ciągu ostatnich 30 lat wzrosła ponad dwukrotnie. Wyniki badań wskazują, że otyłość zwiększa prawdopodobieństwo zachorowania i zgonu z powodu nowotworu. Wymienia się wiele mechanizmów patogenetycznych tłumaczących to powiązanie. Nadmiernie nagromadzona tkanka tłuszczowa (zwłaszcza trzewna) jest miejscem toczącego się przewlekłego stanu zapalnego, który powoduje wahania stężeń insuliny, glukozy, wolnych kwasów tłuszczowych, adiponektyny, leptyny, insulinopodobnych czynników wzrostu, czynnika martwicy nowotworów, interleukin (1, 6, 12, 23), czynnika wzrostu śródbłonka naczyń i innych. Czynniki te mogą stymulować wzrost i podziały komórek nowotworowych. W pracy przedstawiono przypadek kobiety z rozpoznaniem przed dwoma laty wczesnym nowotworem piersi, która po zakończeniu leczenia onkologicznego trafiła do poradni zaburzeń metabolicznych i nadciśnienia tętniczego z powodu otyłości.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, tom 7, nr 4, 162–169)

Słowa kluczowe: otyłość, nowotwory, rak piersi

ABSTRACT

The incidence of different types of cancer in Poland has increased more than twice in last 30 years. Studies indicate that obesity increases the risk of cancer development, impede treatment and increases the risk of death. There are several mechanisms explaining a link between obesity and cancer. Excessive adipose tissue is associated with a chronic inflammation which alter a secretion of insulin, adiponectin, leptin, insulin-growth factors, tumor necrosis factor, interleukins (1, 6, 12, 23), and many others. These disturbances may stimulate cells' multiplication and tumor growth. The manuscript present a case of obese woman diagnosed with early stage breast cancer — a patient of Metabolic Disorders Outpatient Clinic.

(*Forum Zaburzeń Metabolicznych* 2016, vol. 7, no. 4, 162–169)

Key words: obesity, cancer, breast cancer

Adres do korespondencji:

Matylda Kręgielska-Narożna
Zakład Edukacji i Leczenia Otyłości
oraz Zaburzeń Metabolicznych
UM im. K. Marcinkowskiego
ul. Szamarzewskiego 84, 60–569 Poznań
e-mail: matylda-kręgielska@wp.pl

Copyright © 2016 Via Medica
ISSN 2081–2450

WSTĘP

Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce w ciągu ostatnich 30 lat wzrosła ponad dwukrotnie. Spośród 140,5 tysiąca nowych zachorowań w 2010 roku 70,5 tys. przypadków dotyczyło kobiet. Według danych z Krajowego Rejestru Nowotworów najczęstszym nowotworem występującym wśród kobiet jest rak piersi, drugie miejsce zajmuje nowotwór jelita grubego, kolejne to rak płuc, nowotwory trzonu macicy, jajnika, szyjki macicy, nerki, żołądka i tarczycy. Niestety liczba zgonów z powodu chorób nowotworowych w Polsce w ciągu ostatnich 50 lat wzrosła prawie 2,4-krotnie. Na tle danych epidemiologicznych szczególnie niepokoi fakt, że umieralność z powodu nowotworów złośliwych wśród kobiet w Polsce jest o około 10% wyższa niż w innych krajach Unii Europejskiej [1].

Do czynników ryzyka chorób nowotworowych należą między innymi palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu, ryzykowne zachowania seksualne, czynniki wirusowe i bakteryjne, czynniki hormonalne egzo- i endogenne, predyspozycje genetyczne, ekspozycja na promieniowanie jonizujące i ultrafioletowe, zanieczyszczenie środowiska [2]. W ostatnich latach coraz większą uwagę w tym kontekście przykłada się również do stosowanej diety i aktywności fizycznej. Okazuje się, że zaniedbania w tym zakresie, skutkujące otyłością, istotnie zwiększają ryzyko występowania chorób nowotworowych [3].

OTYŁOŚĆ JAKO GLOBALNY PROBLEM EPIDEMIOLOGICZNY

Według Światowej Organizacji Zdrowia o otyłości mówi się w sytuacji nadmiernego gromadzenia tkanki tłuszczowej w organizmie. Według danych z 2014 roku około 1,9 miliarda osób dorosłych na świecie ma nadmierną masę ciała, a 600 milionów z nich choruje otyłość. Oznacza to, że prawie 39% dorosłej światowej populacji ma nadwagę, a 15% jest otyła [4].

Na wystąpienie otyłości wpływa wiele uwarunkowań zarówno genetycznych, jak i środowiskowych. Uważa się, że dominującym w populacji typem otyłości jest tak zwana pierwotna, związana z utrzymującym się przez dłuższy czas dodatnim bilansem energetycznym, którego powstaniu sprzyjają takie czynniki jak nadmierna konsumpcja kilokalorii i/lub zmniejszenie wydatku energetycznego spowodowanego małą aktywnością fizyczną. Rola czynników środowiskowych jest szczególnie istotna w prewencji nadmiernej masy ciała, ze względu na ich modyfikowalność. Otyłość pogarsza jakość życia, prowadzi do przedwczesnego zgonu i jest udokumentowanym czynnikiem ryzyka wielu chorób. Należą do nich cukrzyca typu 2, choroby układu sercowo-naczyniowego, dyslipidemie, obturacyjny bezdech senny, choroby układu ruchu, choroby z autoagresji, stłuszczenie wątroby, kamica pęcherzyka żółciowego czy wreszcie większe ryzyko występowania niektórych typów nowotworów [5].

Chociaż nadal to palenie tytoniu jest najważniejszym, a przy tym modyfikowalnym, czynnikiem ryzyka chorób nowotworowych, wyniki badań wskazują, że otyłość również zwiększa prawdopodobieństwo zachorowania i zgonu z powodu nowotworu. [6]. Według badań zdrowa, prawidłowa dieta i umiarkowana aktywność fizyczna mogłyby zmniejszyć liczbę zachorowań na raka na świecie nawet o 3–4 mln w skali roku [7].

OPIS PRZYPADKU

Do poradni zaburzeń metabolicznych trafiła kobieta w wieku 56 lat z rozpoznaniem przed dwoma laty wczesnym nowotworem piersi. Pacjentka przeszła mastektomię. Przed zachorowaniem, od czasu urodzenia dziecka, pacjentka bezskutecznie próbowała zredukować masę ciała. Podawała również, że po leczeniu onkologicznym zmieniła tryb życia na siedzący i przytyła około 9 kg. Kobieta nie była obciążona

▶▶ Liczba zachorowań na nowotwory złośliwe w Polsce w ciągu ostatnich 30 lat wzrosła ponad dwukrotnie. Spośród 140,5 tys. nowych zachorowań w 2010 roku 70,5 tys. przypadków dotyczyło kobiet ◀◀

▶▶ Prawie 39% dorosłej światowej populacji ma nadwagę, a 15% jest otyła ◀◀

▶▶ Według badań zdrowa, prawidłowa dieta i umiarkowana aktywność fizyczna mogłyby zmniejszyć liczbę zachorowań na raka na świecie nawet o 3–4 mln w skali roku ◀◀

wywiadem rodzinnym w kierunku chorób sercowo-naczyniowych i nowotworowych. Nie stwierdzono u pacjentki mutacji genów *BRCA1* i *BRCA2*. W badaniu przedmiotowym w poradni zaburzeń metabolicznych stwierdzono otyłość (BMI [*body mass index*] 32,8 kg/m²) oraz centralne rozmieszczenie tkanki tłuszczowej (obwód pasa 106 cm, obwód bioder 102 cm, WHR [*waist-to-hip ratio*] 1,03). Wykonano pomiar ciśnienia tętniczego. Wartość ciśnienia skurczowego wynosiła 124 mm Hg, rozkurczowego 80 mm Hg. Oceniono zawartość tkanki tłuszczowej metodą bioimpedancji elektrycznej (Maltron, BIOSCAN 920-2). Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej wynosiła 36,1%. U pacjentki zdiagnozowano zaburzenia gospodarki lipidowej oraz insulinooporność. Stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 7,85 mmol/l, cholesterolu LDL (*low-density lipoprotein*) 5,42 mmol/l, cholesterolu frakcji HDL (*high-density lipoprotein*) 1,56 mmol/l, triglicerydów (TG, *triglycerides*) 3,02 mmol/l. Wykonano dostupny test tolerancji glukozy. Nie stwierdzono zaburzeń w tym zakresie. Stężenie glukozy na czczo wynosiło 4,9 mmol/l, po obciążeniu 7,8 mmol/l. Stężenie insuliny na czczo wynosiło 14,5 mJ./l. Obliczono wskaźnik insulinooporności HOMA-IR, który wynosił 3,16. Pacjentka od zakończenia leczenia onkologicznego nie podejmowała prób redukcji masy ciała ani optymalizacji stężeń lipidów. Skierowano ją na program terapii masy ciała prowadzony przez wykwalifikowanego dietetyka. W czasie jego trwania pacjentka co 3 tygodnie, spotykała się z dietetykiem w czasie indywidualnych konsultacji, w trakcie których formułowano zalecenia dotyczące sposobu odżywiania oraz aktywności fizycznej. Pacjentce zaproponowano dietę redukcyjną opartą na zaleceniach Instytutu Żywności i Żywienia. Dieta dostosowana była do indywidualnego zapotrzebowania kalorycznego. Zaproponowano dietę z dziennym deficytem kalorycznym

równym 700 kcal dziennie. Pacjentka spożywała codziennie około 1300 kcal. W celu weryfikacji przestrzegania diety poproszono o prowadzenie dzienniczka żywieniowego, cotygodniowy pomiar masy ciała oraz wysyłanie informacji o pomiarze (SMS) do dietetyka.

Po czteromiesięcznym cyklu spotkań z dietetykiem zaobserwowano istotny spadek masy ciała (12 kg). Wskaźnik masy ciała wynosił 28,3 kg/m². Obwód pasa pacjentki spadł do 99 cm, obwód bioder do 103 cm, WHR wynosił 0,96. Wykonano pomiar ciśnienia tętniczego. Wartość skurczowego wynosiła 126 mm Hg, rozkurczowego 79 mm Hg. Procentowa zawartość tkanki tłuszczowej wynosiła 33,2%. Zaobserwowano poprawę profilu lipidowego. Stężenie cholesterolu całkowitego wynosiło 6,55 mmol/l, cholesterolu LDL 4,09 mmol/l, HDL 1,45 mmol/l, TG 2,22 mmol/l. Nie stwierdzono zaburzeń w zakresie gospodarki węglowodanowej. Obniżyło się stężenie insuliny na czczo (9,5 mJ./l). Obliczono wskaźnik insulinooporności HOMA-IR, który wynosił 2,1.

Po zakończeniu programu redukcji masy ciała kontaktowano się z pacjentką po 6, 12, 18 i 24 miesiącach. Pacjentka utrzymywała masę ciała na zredukowanym poziomie. W czasie kontroli onkologicznej nie wykryto u niej wznowy.

OTYŁOŚĆ JAKO CZYNNIK ZWIĘKSZAJĄCY RYZYKO CHOROBY NOWOTWOROWEJ

Otyłość ma różny potencjał onkogenny dla różnych narządów. Jej związek z ryzykiem wystąpienia nowotworu jest również uzależniony od płci. W 2013 roku opublikowano metaanalizę obejmującą 98 badań z 18 krajów prowadzonych w latach 1985–2011, której celem było udowodnienie związku otyłości z 13 typami nowotworów (opisywanych wcześniej jako współwystępujące z otyłością). U kobiet związek taki wykazano dla: nowotworu jelita grubego, endometrium, gruczolakoraka przełyku, raka

►► Otyłość ma różny potencjał onkogenny dla różnych narządów. Jej związek z ryzykiem wystąpienia nowotworu jest również uzależniony od płci ◀◀

piersi — po menopauzie, nerki, pęcherzyka żółciowego, białaczki i trzustki [8]. Podobne wyniki uzyskali twórcy innej metaanalizy — Renehan i wsp. [6], analizując dane z lat 1966–2006. Należy zaznaczyć, że otyłość oprócz działania proonkogenego związanego bezpośrednio z funkcjonowaniem tkanki tłuszczowej, wiąże się również z pogorszeniem odpowiedzi na leczenie i jest złym czynnikiem rokowniczym. Zależność tę obserwuje się między innymi w przypadku raka piersi. Nadmierna masa ciała zwiększa ryzyko nawrotu i śmiertelności zarówno w przed jak i pomenopauzalnym raku piersi, także w pierwszym stadium zaawansowania niezależnie od wieku i sposobu leczenia [9]. Wzrost masy ciała > 10% po zdiagnozowaniu raka piersi istotnie pogarsza rokowanie [10]. Związek otyłości z niektórymi typami nowotworów jest bezsprzeczny. Szacuje się, że prawie 20% przypadków zachorowań na nowotwory złośliwe ma związek z otyłością [11]. Wymienia się wiele mechanizmów patogenetycznych tłumaczących to powiązanie.

MECHANIZMY ŁĄCZĄCE OTYŁOŚĆ Z CHOROBA NOWOTWOROWA

Karcinogeneza jest wieloetapowym procesem prowadzącym do niekontrolowanej proliferacji komórek, które wykazują większą odporność na czynniki powodujące ich śmierć. Zmiany regulacji procesów proliferacji i apoptozy są spowodowane zmianami genetycznymi. Z rozwojem nowotworów mają związek między innymi protoonkogeny i geny supresorowe. W procesie przekształcenia protoonkogenów w onkogeny, powstają białka, które indukują podziały komórek. Geny supresorowe kodują natomiast białka hamujące takie podziały. Utrata ekspresji bądź funkcji tych genów prowadzi do niedoboru tego typu białek, co sprzyja proliferacji [12].

Nadmiernie nagromadzona tkanka tłuszczowa (zwłaszcza trzewna) jest miejscem toczącego się przewlekłego stanu zapalne-

go. Przewlekły stan zapalny powoduje wahanie poziomów insuliny, glukozy, wolnych kwasów tłuszczowych, adiponektyny, leptyny, insulinopodobnych czynników wzrostu (IGF, *insulin growth factor*), czynnika martwicy nowotworów (TNF- α , *tumor necrosis factor alfa*), interleukin (1, 6, 12, 23), czynnika wzrostu śródbłonna naczyniowego (VEGF, *vascular-endothelial growth factor*) i innych. Czynniki te mogą w różny sposób oddziaływać na komórki nowotworowe (np. stymulować ich wzrost i podziały, hamować apoptozę, stwarzać warunki korzystne do tworzenia przerzutów) [13, 14].

Trzewna tkanka tłuszczowa sprzyja rozwojowi insulinooporności. Insulina, a także IGF działają przez receptory (IR [*insulin receptor*] — receptor dla insuliny i IGFR [*insulin growth factor receptor*] — receptor dla insulinopodobnego czynnika wzrostu), których rozpowszechnienie w wielu tkankach daje działanie systemowe [15, 16]. Receptor insulinowy to heterodimer składający się z podjednostek alfa i beta w konfiguracji alfa₂beta₂, przy czym podjednostka alfa leży pozakomórkowo i wiąże się z insuliną, a beta przezbłonowo i jest elementem przekazującym sygnał do wnętrza komórki. Fragment cytoplazmatyczny podjednostki beta ma aktywność kinazy tyrozynowej [17]. Podobną aktywność kinazy tyrozynowej wykazują inne receptory, jak na przykład receptory dla peptydów pobudzających wzrost między innymi płytkopochodny czynnik wzrostu (PDGF, *platelet-derived growth factor*), nabłonkowy czynnik wzrostu (EGF, *epidermal growth factor*) czy receptory dla IGF-1. Receptor dla IGF-2 ma inną budowę i nie jest kinazą tyrozynową. Związanie się insuliny z jej receptorem stymuluje aktywność kinazy tyrozynowej i fosforylację reszt tyrozynowych, między innymi swoistych cząsteczek sygnalizacyjnych, na przykład IRS-1 (substrat 1 receptora insulinowego), które przez odpowiednie przekaźniki docelowo powodują aktywację izoformy

► Otyłość, oprócz działania proonkogenego związanego bezpośrednio z funkcjonowaniem tkanki tłuszczowej, wiąże się również z pogorszeniem odpowiedzi na leczenie i jest złym czynnikiem rokowniczym ◀◀

kinazy p42/p44 MAP istotnej dla procesu namnażania i różnicowania komórek [18]. Nieprawidłowe, wyższe poziomy insuliny czy IGF-1, charakterystyczne dla otyłych oraz chorych z cukrzycą typu 2 wiążą się z większym ryzykiem nowotworu [19–22]. Im wyższy ich poziom, tym gorsze rokowanie [23]. W odniesieniu do kobiet wysokie stężenia insuliny i insulinooporność zwiększają ryzyko występowania i śmiertelność z powodu raka jajnika, endometrium i piersi [24–26]. Oprócz bezpośredniego mechanizmu mitogennego insulina wywołuje również efekty pośrednie. Hamuje ona wątrobową ekspresję białek wiążących insulinopodobne czynniki wzrostu (IGFBP-1 i IGFBP-2) [27]. Skutkuje to zwiększeniem stężenia oraz wzrostem dostępności IGF1 i IGF2. IGF-1: stymuluje angiogenezę, limfangiogenezę, hamuje apoptozę i stymuluje tworzenie przerzutów [28, 29]. Mechanizm ten jest istotny w rozwoju na przykład raka piersi. Komórki raka piersi mają na swojej powierzchni zwiększoną liczbę receptorów dla insuliny i IGF-1, które, aktywując: szlak kinaz regulowany zewnątrzkomórkowo oraz szlak kinazy 3-fosfatydyloinozytolu, powodują rozwój guza przez utratę integralności nabłonkowej oraz wzrost potencjału migracyjnego i inwazyjnego komórek. Insulina hamuje także wątrobową produkcję białek wiążących hormony płciowe (SHBG, *sex hormone binding globulin*). W warunkach hiperinsulinemii zwiększa się dostępność tych hormonów. Ryzyko nowotworów zależnych od hormonów płciowych (pomenopauzalnego raka piersi, raka endometrium, raka jajnika) wówczas rośnie [30–33]. Kolejnym ważnym mechanizmem rozwoju nowotworów u kobiet są zaburzenia hormonalne. Wzrost stężenia estrogenów i androgenów oraz spadek stężenia progesteronu zwiększa ryzyko rozwoju nowotworów. U kobiet z zespołem policystycznych jajników, u których taka dysproporcja jest szczególnie zaznaczona

poprzez nadmiar androgenów i niedobór progesteronu, ryzyko nowotworów rośnie już przed menopauzą [34–36]. Tkanka tłuszczowa w okresie pomenopauzalnym jest ważnym miejscem obwodowej syntezy estrogenów. U otyłych kobiet stwierdza się zwiększoną aktywność aromatazy w tkance tłuszczowej, co sprzyja przemianom androgenów do estrogenów [37]. Estrogeny przez receptory alfa (ER alfa) aktywują szlaki PIK3 i MAPK, co pobudza proliferację i wzrost komórek [38, 39]. Wzrost stężenia estrogenów, a także wysokie stężenia DHEA, siarczanu DHEA, androstendionu, testosteronu, estronu, estradiolu i niskie stężenie SHBG sprzyjają rozwojowi pomenopauzalnego raka piersi [40].

Tkanka tłuszczowa jako dokrewna produkuje wiele substancji czynnych metabolicznie, wśród nich adipokiny — adiponektynę, leptynę, rezystynę, grelinę, nesfatynę, wisfatynę. Najwięcej uwagi jak dotąd poświęcono dwóm pierwszym spośród wymienionych. Adiponektyna ma działanie „ochronne”, między innymi stymuluje apoptozę, zmniejsza sekrecję insuliny i insulinooporność, zwiększa zużycie energii czy spalanie kwasów tłuszczowych. Niestety, im wyższe BMI, tym stężenia adiponektyny są niższe. Wykazano, że im niższe stężenie adiponektyny, tym większe ryzyko pomenopauzalnego raka piersi [41, 42].

Leptyna, białko kodowane przez gen otyłości, „sprzyja nowotworzeniu”, uruchamiając mechanizmy promujące namnażanie się komórek, naciekanie oraz tworzenie przerzutów. Adipocytokina ta moduluje ścieżkę sygnałową JAK/STAT, zwiększa ekspresję białek antyapoptycznych, pobudza stan zapalny i czynniki angiogenezy oraz pobudza wzrost czynnika indukowanego hipoksją. Mechanizmy te prowadzą do zwiększenia migracji, proliferacji komórkowej oraz zwiększają przeżywalność komórek rakowych w organizmie [43, 44].

ZALECENIA DOTYCZĄCE STYLU ŻYCIA W PROFILAKTYCE NOWOTWORÓW

Według niektórych prognoz liczba zachorowań na raka może wzrosnąć w skali świata z 12,7 mln w 2008 roku do 22,2 mln w 2030 [45]. Biorąc pod uwagę, że takie czynniki ryzyka chorób nowotworowych jak otyłość, palenie papierosów i brak aktywności fizycznej są modyfikowalne, profilaktyka pierwotna w tym zakresie wydaje się mieć ogromne znaczenie. Z licznych badań wynika, że zarówno terapia, jak i profilaktyka otyłości są istotnym elementem prewencji chorób nowotworowych. Szacuje się, że spadek masy ciała o 15–30% u otyłych kobiet znacząco zmniejsza ryzyko raka [46]. Ryzyko choroby nowotworowej wzrasta przy BMI powyżej 22 kg/m², dlatego rekomendacje towarzystw onkologicznych *World Cancer Research Found* (WCRF) oraz *American Institute for Cancer Research* (AICR) zalecają utrzymywanie szczupłej sylwetki w zakresie prawidłowych wartości BMI (optymalnie 21–23 kg/m²). Zalecenia WCRF są zgodne z zasadami „zdrowego stylu życia” i obejmują:

- stosowanie regularnej aktywności fizycznej (np. energiczny marsz co najmniej 30 minut dziennie; dbanie o dobrą kondycję fizyczną poprzez umiarkowany wysiłek przez co najmniej 60 minut dziennie bądź intensywny przez co najmniej 30 minut dziennie; ograniczanie złych nawyków np. „siedzenie przed telewizorem”);
- stosowanie odpowiedniej diety (unikanie kalorycznych, bogatych w cukry proste i tłuszcze, ubogich w błonnik produktów; unikanie dosładzanych napojów; unikanie produktów typu *fast food*; spożywanie co najmniej 5 porcji warzyw i owoców każdego dnia; spożywanie produktów zbożowych pełnoziarnistych, nieprzetworzonych; ograniczenie ilości czerwonego mięsa do 500 g na tydzień, najlepiej jak najmniej przetworzonego; ograniczenie konsumpcji alkoholu; unikanie soli);

- unikanie przyjmowania suplementów diety (bez wskazań);
- karmienie piersią do 6. miesiąca życia, a następnie kontynuację karmienia piersią i stopniowe rozszerzanie diety niemowlęcia [47].

PODSUMOWANIE

Wielu przypadków zachorowań na raka można uniknąć dzięki działaniom wchodzącym w zakres profilaktyki pierwotnej. Otyłość, będąc czynnikiem ryzyka wielu chorób, w tym nowotworowych, powinna być przedmiotem zarówno prewencji pierwotnej, jak i wtórnej. Należy mieć świadomość, że zapobieganie i terapia otyłości, jak i leczenie występujących wraz z nią nieprawidłowości prowadzą do zmniejszenia częstości zachorowań na choroby nowotworowe, zmniejszenia śmiertelności z ich powodu, poprawiają wyniki leczenia i zmniejszają częstość nawrotów u kobiet z takim rozpoznaniem. Światowi liderzy wskazują, że profilaktyka pierwotna nowotworów nie odbiega od zasad zdrowego stylu życia. Dlatego niezbędnym elementem w walce z światową epidemią nowotworów, obok zaleceń dotyczących udziału w regularnych badaniach przesiewowych, powinna być edukacja pacjentek oraz zachęcanie do prowadzenia zdrowego stylu życia.

PIŚMIENNICTWO:

1. Didkowska J., Wojciechowska U. Zachorowania i zgony na nowotwory złośliwe w Polsce. Krajowy Rejestr Nowotworów, Centrum Onkologii — Instytut im. Marii Skłodowskiej-Curie, <http://onkologia.org.pl/k/epidemiologia/>; 9.06.2016.
2. World Health Organization, Cancer prevention, <http://www.who.int/cancer/prevention/en/>; 9.06.2016.
3. Jaworski P., Binda A., Tarnowski W., Wpływ otyłości na rozwój choroby nowotworowej. *Post. Nauk. Med.* 2015; 9: 673–676.
4. World Health Organization, Obesity and overweight, <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>; 9.06.2016.
5. Aronne L.J. Classification of obesity and assessment of obesity-related health risks. *Obes. Res.* 2002; 10: 105S–115S.
6. Renehan A.G., Tyson M., Egger M. i wsp. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review

▶ Z licznych badań wynika, że zarówno terapia, jak i profilaktyka otyłości są istotnym elementem prewencji chorób nowotworowych. Szacuje się, że spadek masy ciała o 15–30% u otyłych kobiet znacząco zmniejsza ryzyko raka ◀◀

▶ Wielu przypadków zachorowań na raka można uniknąć dzięki działaniom wchodzącym w zakres profilaktyki pierwotnej ◀◀

- and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008; 371: 569–578.
7. World Health Organisation, World Cancer Report 2008 Lyon Cedex, The International Agency for Research on Cancer, Lyon, France 2008.
 8. Dobbins M., Decorby K., Choi B.C. The association between obesity and cancer risk: a meta-analysis of observational studies from 1985 to 2011. *IRSN Prev Med.* 2013; 2016: 680536.
 9. Cleary M.P., Grossmann M.E. Minireview: obesity and breast cancer: the estrogen connection. *Endocrinology* 2009; 150: 2537–2542.
 10. Bradshaw P.T., Ibrahim J.G., Stevens J. i wsp. Postdiagnosis change in bodyweight and survival after breast cancer diagnosis. *Epidemiology* 2012; 23: 320–327.
 11. Wolin K.Y., Carson K., Colditz G.A. Obesity and cancer. *Onkologist.* 2010; 15: 556–565.
 12. Madej J. Etiologia i patogeneza nowotworów. Wydawnictwo α -medica press. Bielsko-Biała 1996.
 13. Ono M. Molecular links between tumor angiogenesis and inflammation: inflammatory stimuli of macrophages and cancer cells as targets for therapeutic strategy. *Cances Sci.* 2008; 99: 1501–1506.
 14. Grivennikov S.I., Greten F.R., Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883–899.
 15. Pezzino V., Costantino A., Russo P., Gullo D., Papa V. Insulin receptor content in tissues of normal and diabetic rats measured by radioimmunoassay. *J. Endocrinol. Invest.* 1996; 19: 593–597.
 16. Hernández-Sánchez C., Mansilla A., De Pablo F., Zardoya R. Evolution of the insulin receptor family and receptor isoform expression in vertebrates. *Mol. Biol. Evol.* 2008; 25: 1043–1053.
 17. de Meyts P. Insulin and its receptor: structure, function and evolution. *BioEssays.* 2004; 26: 1351–1362.
 18. Belfiore A., Frasca F., Pandini G., Sciacca L., Vigneri R. Insulin receptor isoforms and insulin receptor/insulin-like growth factor receptor hybrids in physiology and disease. *Endocr. Rev.* 2009; 30: 586–623.
 19. Roberts D.L., Dive C., Renehan A.G. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev. Med.* 2010; 61: 301–316.
 20. Calle E.E., Rodriguez C., Walker-Thurmond K., Thun M.J. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. Adults. *NEJM* 2003; 348: 1625–1638.
 21. Cohen D.H., LeRoith D. Obesity, type 2 diabetes, and cancer: the insulin and IGF connection. *Endocr. Relat. Cancer* 2012; 5: F27–45.
 22. Gu Y., Wang C., Zheng Y. i wsp. Cancer incidence and mortality in patients with type 2 diabetes treated with human insulin: a cohort study in Shanghai. *PLoS One.* 2013; 8: e53411.
 23. Dankner R., Shanik M.H., Keinan-Boker L., Cohen C., Chetrit A. Effect of elevated basal insulin on cancer incidence and mortality in cancer incident patients: the Israel GOH 29-year follow-up study. *Diabetes Care.* 2012; 35: 1538–1543.
 24. Rose D.P., Vona-Davis L. The cellular and molecular mechanisms by which insulin influences breast cancer risk and progression. *Endocrine-Related Cancer* 2012; 19: R225–R241.
 25. Beauchamp M.C., Yasmeen A., Knafo A., Gotlieb W.H. Targeting insulin and insulin-like growth factor pathways in epithelial ovarian cancer. *J. Oncol.* 2010; 2010: 257058.
 26. Mu N., Zhu Y., Wang Y., Zhang H., Xue F. Insulin resistance: a significant risk factor of endometrial cancer. *Gyn. Oncol.* 2012; 125: 751–757.
 27. Renehan A.G., Frystyk J., Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol. Metab.* 2006; 17: 326–336.
 28. Heron-Milhavet L., LeRoith D. Insulin-like growth factor I induces MDM2-dependent degradation of p53 via the p38 MAPK pathway in response to DNA damage. *J. Biol. Chem.* 2002; 277: 125600–6.
 29. Canonici A., Steelant W., Rigot V. i wsp. Insulin-like growth factor-I receptor, E-cadherin and alpha v integrin form a dynamic complex under the control of alpha-catenin. *Int. J. Cancer* 2008; 122: 572–582.
 30. Haffner S.M. Sex hormones, obesity, fat distribution, type 2 diabetes and insulin resistance: epidemiological and clinical correlation. *Int. J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2000; 24: S56–58.
 31. Tchernof A., Despres J.P. Sex steroid hormones, sex hormone-binding globulin, and obesity in men and women. *Horm. Metab. Res.* 2000; 32: 526–536.
 32. Weaver J.U., Holly J.M., Kopelman P.G. i wsp. Decreased sex hormone binding globulin (SHBG) and insulin-like growth factor binding protein (IGFBP-1) in extreme obesity. *Clin. Endocrinol.* 1990; 33: 415–22.
 33. Ferguson R.D., Gallagher E.J., Scheinman E.J., Damouni R., LeRoith D. The epidemiology and molecular mechanisms linking obesity, diabetes, and cancer. *Vitam. Horm.* 2013; 93: 51–98.
 34. Ron E., Lunenfeld B., Menczer J. i wsp. Cancer incidence in a cohort of infertile women. *Am. J. Epidemiol.* 1987; 125: 780–790.
 35. Coulam C.B., Annegers J.F., Kranz J.S. Chronic anovulation syndrome and associated neoplasia. *Obstetr. Gyn.* 1983; 61: 403–407.
 36. Daniilidis A., Dinas K. Long term health consequences of polycystic ovarian syndrome: a review analysis. *Hippokratia* 2009; 13: 90–92.
 37. Baglietto L., English D.R., Hopper J.L. i wsp. Circulating steroid hormone concentrations in postmenopausal women in relation to body size and composition. *Breast Cancer Res. Treat.* 2009; 115: 171–179.
 38. Chien C.H., Wang F.F., Hamilton T.C. Transcriptional activation of c-myc proto-oncogene by estrogen in human ovarian cancer cells. *Molecular and Cellular Endocrinology* 1994; 99: 11–19.
 39. Armaiz-Pena G.N., Mangala L.S., Spannuth W.A. i wsp. Estrous cycle modulates ovarian carcinoma growth. *Clin. Cancer Res.* 2009; 15: 2971–2978.
 40. Liedtke S., Schmidt M.E., Vrieling A. i wsp. Postmenopausal sex hormones in relation to body fat distribution. *Obesity* 2012; 20: 1088–1095.
 41. Dieudonne M.N., Bussiere M., Dos Santos E., Leneuve M.C., Giudicelli Y., Pecquery R. Adiponectin mediates antiproliferative and apoptotic responses in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem. Biophys Res. Commun.* 2006; 345: 271–279.

42. Macis D., Guerrieri-Gonzaga A., Gandini S. Circulating adiponectin and breast cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int. J. Epidemiol.* 2014; 43: 1226–1236.
43. Saxena N.K., Sharma D., Ding X. i wsp. Concomitant activation of the JAK/STAT, PI3K/AKT, and ERK signaling is involved in leptin-mediated promotion of invasion and migration of hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Res.* 2007; 67: 2497–2507.
44. Deep D., Ghosh S., Pandit K. i wsp. Leptin and cancer: Pathogenesis and modulation. *Indian J. Endocrinol. Metab.* 2012; 16: S596–S600.
45. Bray F., Jemal A., Grey N. i wsp. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): a population-based study. *Lancet Oncol.* 2012; 13: 790–801.
46. Birks S., Peeters A., Backholer K. i wsp. A systematic review of the impact of weight loss on cancer incidence and mortality. *Obes. Rev.* 2012; 13: 868–891.
47. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc. Nutr. Soc.* 2008; 67: 253–256.