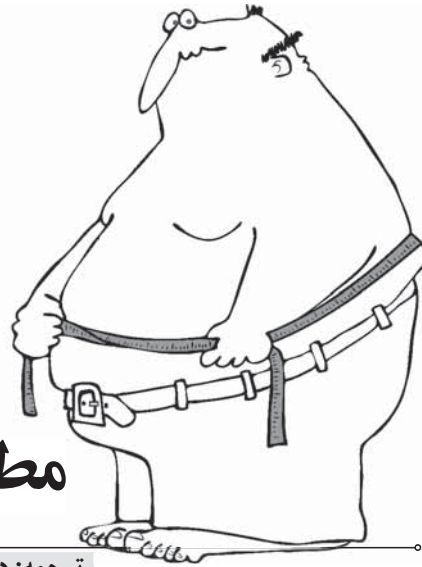


چاقی و خطر سرطان مطالعات و شواهد اخیر



ترجمه: دکتر مریم حسن بیگی

داروساز

خلاصه

شیوع چاقی و افزایش وزن در تمام جهان در حال افزایش است و شواهدی که بیانگر ارتباط چاقی و سرطان هستند، رو به فزونی می‌باشند. در آمریکا تقریباً در هر سال ۸۵,۰۰۰ مورد سرطان جدید مرتبط با چاقی گزارش می‌شود. در تحقیقات اخیر یافته‌اند که همزمان با افزایش شاخص توده بدنی (BMI) به میزان هر ۵ kg/m^2 ، مرگومیر ناشی از سرطان نیز ۱۰ درصد افزایش می‌یابد. به علاوه مطالعه روی بیمارانی که جراحی به منظور کاهش وزن انجام داده‌اند، نشان داده که بروز سرطان و مرگومیر ناشی از آن در آن‌ها کمتر شده و به ویژه در خانم‌ها این اثر بارز بوده است. هدف این مقاله بررسی مطالعه‌های اخیر با تمرکز پژوهش‌های اپیدمیولوژیک روی ارتباط بین چاقی و سرطان است. به علاوه، در این جا به طور خلاصه مقالاتی که راجع به مکانیسم این ارتباط بود، نیز بررسی شده است. اولویت‌های آینده برای تحقیقات بعدی می‌تواند کار بر جزئیات این مکانیسم، تلاش برای بررسی اثرات تغییر سبک زندگی و اثر مدخله کاهش وزن، روی سرطان باشد.

■ مقدمه

چاقی به عنوان مسأله بحران سلامت در سطح جهانی مطرح شده است. آمارگیری در سال ۲۰۰۵ مشخص کرد که تقریباً حدود ۹۳۷ میلیون بزرگسال در سرتاسر جهان اضافه وزن دارند و ۳۹۶ میلیون نفر نیز چاق هستند. این تعداد در مجموع حدود یک چهارم جمعیت جهان را تشکیل می‌دهند. اگر این روند هم‌چنان ادامه داشته باشد، پیش‌بینی می‌شود که این تعداد به ۵۸ درصد کل جمعیت جهان برسد. بسیاری از مشکلات بهداشتی ممکن است نتیجه چاقی باشند و یا به دنبال چاقی بروز پیدا کنند. در آمریکا از سال ۱۹۹۳ تا ۲۰۰۸، به خاطر افزایش چاقی، کیفیت زندگی سالیانه، کاهش پیدا کرده است. در حال حاضر، کیفیت زندگی سالیانه حتی اندکی از میزانی که به دلیل سیگار کشیدن کاهش می‌یابد، بیشتر شده است. ارتباط بین چاقی و سرطان در مطالعات زیادی نشان داده شده و در این مقاله مروری سعی بر آن گردیده که جدیدترین مقالات مورد استفاده قرار گیرند.

■ اطلاعات گذشته در زمینه چاقی و سرطان

در سال ۲۰۰۲، آژانس بین‌المللی تحقیق بر سرطان (IARC) به این نتیجه رسید که شواهد کافی برای اثبات ارتباط بین چاقی و سرطان از جمله سرطان کولون، سینه، کلیه، اندومترئال و مری وجود دارد. میزان ابتلا به سرطان‌های مرتبط با چاقی به این صورت است: سرطان کولون ۱۱ درصد، سرطان پستان ۹ درصد، سرطان اندومترئال ۳۹ درصد، سرطان کلیه ۲۵ درصد و سرطان مری ۳۷ درصد. بعد از گزارش IARC، کاری که توسط

Calle و همکاران انجام گرفته بود، گزارش شد که گروه ۹۰۰,۰۰۰ نفری از بزرگسالان آمریکایی را بین سال‌های ۱۹۸۲ تا ۱۹۸۸ بررسی کرده بودند. زمانی که نتایج این مطالعه آینده‌نگر منتشر شد مشخص شد که چاقی با سرطان‌های بیشتری در ارتباط است که از آن جمله می‌توان پانکراس کبد، میلوما و لنفوم غیرهوجکینی را برشمرد. آن‌ها با استفاده از BMI، ارتباط میزان آن‌را با چاقی برای همه سرطان‌های مرتبط پیدا کردند. برای خانم‌های چاق و یا دارای اضافه وزن، نسبت به آن‌هایی که BMI زیر ۲۵ داشتند و اضافه وزن نداشتند، خطر ابتلا به سرطان برای BMI بین ۲۹/۹-۲۵، ۸ درصد بالاتر، برای BMI بین ۳۴/۹-۳۰، ۱۸ درصد بالاتر برای BMI بین ۳۹/۹-۳۵، ۳۲ درصد بالاتر، و برای $BMI \geq 40$ ، ۶۲ درصد بالاتر گزارش شد. برای مردها تنها $BMI \geq 30$ با افزایش خطر ابتلا به سرطان مرتبط بود. BMI بین ۳۴/۹-۳۰ خطر را ۹ درصد افزایش می‌داد و BMI بین ۳۹/۹-۳۵ خطر را ۲۰ درصد و برای بالاتر از ۴۰، ۵۲ درصد افزایش می‌داد. این یافته‌ها به تحقیقات پیرامون چاقی و سرطان سرعت بخشید. در سال‌های ۲۰۰۵ و ۲۰۰۷ سازمان پژوهش جهانی سرطان (WCRE) مقاله جامعی را در مورد مدارک بین‌المللی‌ای که به ارتباط بین غذا، مواد ریزمغذی، فعالیت ورزشی و پیشگیری از سرطان اشاره می‌کردند، منتشر نمود. در گزارش سال ۲۰۰۷ شواهد قبلی تأیید شدند و موارد دیگری نیز اضافه گردیدند. WCRE نتیجه‌گیری کرد که در ارتباط بین BMI و سرطان‌های آدنوکارسینومای مری، پستان پس از یائسگی، پانکراس، کولورکتال اندومترئال، صفرا و کلیه مدارک متقاعدکننده

تفاوت‌هایی بین ۲ جنس از نظر میزان ارتباط بین اضافه وزن و سرطان یافته است.

Polodnak خطر احتمالی بروز سرطان را بین ۲ گروه چاق ($BMI \leq 30$) و نرمال ($BMI < 25$) با استفاده از مطالعه گروهی و جامع‌نگر بررسی کرد. Polodnak توانست درصد خطر قابل استناد به جنسیت (attributable risk percentages ARPs) را با استفاده از داده‌های پایگاه اطلاعاتی NHANES راجع به شیوع چاقی و نیز اطلاعات SEER راجع به تعداد موارد جدید سرطان در سال ۲۰۰۷ را در آمریکا محاسبه کند. نتایج مشخص کردند که در سال ۲۰۰۷ در آمریکا، تقریباً ۳۳/۹۶۶ مورد سرطان در میان مردان (۴ درصد) و ۵۰/۵۳۵ مورد در میان زنان (۷ درصد) ممکن است با چاقی مرتبط باشند. درصدهایی که Polodnak در مطالعه‌اش مشاهده کرد از یافته‌هایی که اخیراً از ۳۰ کشور اروپایی جمع شده بود بالاتر بود. این درصدها در اروپا ۲/۵ درصد در بین مردان و ۴/۱ درصد در بین زنان بودند. در مطالعه‌ای که در آمریکا در سال ۲۰۰۷ انجام گرفت تخمین زده شد که ۱۶۰۰۰ مورد سرطان اندومتریال و ۱۳۰۰۰ مورد سرطان پستان پس از یائسگی به علت چاقی بوده‌اند. چاقی به عنوان علت بیش از ۹۰۰۰ سرطان کولورکتال در مردان گزارش شد. علاوه بر آن، سرطان کلیه در هر دو جنس و نیز سرطان کبد، مری و لوسمی برای مردان و مواردی مانند تخمدان و تیروئید برای زنان با چاقی مرتبط دانسته شده‌اند.

بهترین مثال برای مطالعه روی مرگ‌ومیر ناشی از سرطان‌های مرتبط با چاقی، آنالیزی بود که روی ۵۷ مطالعه آینده‌نگر انجام گرفته بود. این مطالعه

اپیدمیولوژیک وجود دارد. هم‌چنین ارتباط معکوسی بین BMI و سرطان‌های پستان قبل از یائسگی و ریه یافت شد که هنوز مکانیسم این رابطه به طور کامل مشخص نیست.

■ اطلاعات اخیر در زمینه چاقی و خطر سرطان

Renehan و همکاران بررسی جامع‌نگری را انجام دادند. آن‌ها مطالعات جدید آینده‌نگر را برای ۲۰ نوع سرطان مختلف که شامل چندین مطالعه بزرگ نیز می‌شد، بررسی و مرور کردند. مقاله آن‌ها مطالعاتی را که راجع به سرطان‌های کمتر رایج بود هم شامل می‌شد. در میان مردان، نتایج به دست آمده به شدت رابطه بین BMI بالا و سرطان‌های تیروئید، آدنوکارسینومای مری، کلیه و کبد را تأیید می‌کرد. این نتایج بر گزارش سال ۲۰۰۷ توسط WCRE هم صحت می‌گذاشت و تأیید می‌کرد. در میان زنان نیز این ارتباط برای سرطان‌های کلیه، صفرا، مری و اندومتر بال به طور قطع تأیید شد. در میان مردان ارتباط کم‌رنگی بین چاقی و سرطان‌های ملانومای بدخیم، لوسمی، رکتوم و لنفوم غیرهوجکینی یافت شد. در بین زنان نیز بین چاقی و سرطان‌های تیروئید، پستان پس از یائسگی، پانکراس، کولون و لنفوم غیرهوجکینی ارتباط اندکی مشاهده شد. در بین اقلیم‌های مختلف رابطه چاقی و سرطان مشابه بود. البته سرطان پستان قبل از یائسگی و بعد از یائسگی که در نژاد آسیایی هر دو به طور مستقیم و شدید با چاقی ارتباط داشتند، از این قاعده مستثنی بودند. به طور کلی مطالعه Renehan، یافته‌های WCRE در مورد سرطان‌های نادر را گسترش داده است و

شامل ۹۰۰,۰۰۰ نفر بود. نتیجه این مطالعه تأیید کرد که در هر دو جنس، کسانی که BMI طبیعی دارند ($25-22 \text{ kg/m}^2$)، مرگومیر کمتری نیز دارند. با افزایش به ازای هر 5 kg/m^2 ، افزایش ۳۰ درصدی در همه عوامل مرگومیر و افزایش ۱۰ درصدی در مرگومیر ناشی از سرطان مشاهده می‌شود.

مطالعات اخیر بر خطر بروز سرطان، در افرادی که کاهش وزن داشته‌اند اثر حمایتی مثبتی را در کاهش مرگومیر نشان داده و پیشنهاد داده‌اند که کاهش وزن ممکن است به عنوان راه جلوگیری از ابتلا به سرطان باشد. در اکثر این مطالعات، افراد چاقی که جراحی به منظور لاغری انجام داده‌اند با افرادی که هیچ کاهش وزنی نداشته‌اند، مقایسه شده‌اند. نتیجه جراحی لاغری برای اکثر افراد کاهش چشمگیر وزن بوده که تقریباً در ۲ سال اول ۲۰ درصد کاهش وزن داشته‌اند. ۲ مطالعه دیگر نیز رابطه بین جراحی لاغری و کاهش خطر سرطان را نشان دادند. Sjostrom و همکاران از سوئد در یک مطالعه آینده‌نگر نشان دادند که در مقایسه با گروه شاهدی که اضافه وزن خود را با درمان‌های معمول معالجه کرده بودند، افراد چاقی که از جراحی لاغری استفاده کرده بودند، کاهش خطر ابتلا به سرطان نشان دادند. این اثر در درجه اول در زنان خود را نشان داد. در مطالعه‌ای که توسط Adams و همکاران صورت پذیرفت. افراد چاقی که جراحی لاغری انجام داده بودند با گروه شاهد مقایسه شدند. نتایج کلی نشان داد که کاهش خطر برای همه سرطان‌ها و سرطان‌های وابسته به چاقی و نیز کاهش خطر در زنان وجود دارد. بین جراحی لاغری

و کاهش خطر در مردان ارتباطی مشاهده نشد. تنها سرطانی که اثر کاملاً بارزی برای آن مشاهده شد سرطان رحم بود ($HR=0.22$, $CI=0.13-0.40$). احتمالی که می‌توان برای عدم وجود این اثر در مردان برشمرد این است که تعداد مردان در مطالعه به قدر کافی نبوده تا قدرت نشان دادن اثرات کوچک را داشته باشند. اگرچه هر دو مطالعه به عمل آمده دارای گروه بزرگی بودند اما تعداد مردان که در این گروه حضور داشتند از زنان کمتر بوده و به این دلیل است که مردان تمایل کمتری برای انجام جراحی لاغری دارند. در مطالعه Sjostrom ۲۹ درصد گروه شامل مردان بودند و در مطالعه Adams، تنها ۱۴ درصد مردان را شامل می‌شد. در بین مداخله‌های کاهش وزن، جراحی لاغری مقدار قابل توجهی کاهش وزن می‌دهد و بنابراین با مطالعه بر روی این بیماران محتمل‌تر است که کاهش خطر سرطان را مشاهده کرد. به هر حال چندین مطالعه مورد شاهده‌ی و مطالعات گروهی رابطه بین کاهش وزن و خطر بروز سرطان اندومترال و سرطان پستان پس از یائسگی را نشان داده‌اند. با این حال، هیچ مطالعه تصادفی و انتخابی که در آن مداخله کاهش وزن باعث کاهش خطر سرطان شده باشد، وجود ندارد. تحقیقات آینده نیاز به روش‌های دیگر کاهش وزن دارد و بررسی این که آیا کاهش وزن کمتر از حدی که معمولاً در جراحی مورد انتظار است می‌تواند بر کاهش خطر سرطان موثر باشد یا خیر. تحقیقات نشان داده که کاهش وزن ۵ تا ۱۰ درصدی می‌تواند اثر سودمندی روی شرایطی مانند دیابت و فشارخون بگذارد. راه‌های بسیاری برای کاهش وزن وجود دارد. از آن جمله

مطالعه شده، انسولین، فاکتور رشد شبه انسولینی (IGFs)، هورمون‌های جنسی و آدیپوکین‌ها هستند. Calle and Kaaks پیشنهاد کردند که انسولین و IGF-1 مسیرهایی هستند که به چاقی مرتبط می‌باشند و به عنوان مهارکننده آپوپتوز و تقویت تکثیر سلولی عمل می‌کنند. هیپرانسولینمی، مسیر insulin-IGF را فعال می‌کند. یک مسیر پیچیده که شامل IGF-1 و IGF-2 و انسولین می‌شود، (IGF three ligands) که به همراه ۶ گیرنده و ۷ binding proteins-IGF فعالیت می‌کنند. این یک فرضیه است که افزایش سطح انسولین باعث کاهش سطح IGFs می‌شود که خود منجر به افزایش سطح IGF-1 و تغییر در محیط سلولی می‌گردد و رشد تومورها را تقویت می‌کند. هورمون رشد که توسط انسولین تنظیم می‌شود، تولید IGF-1 و IGF-3 را تحریک می‌کند. مسیرهایی که فرض شده‌اند در مطالعات *invivo* و *invitro* مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

شواهدی وجود دارد که اثر احتمالی هورمون‌های جنسی را در رابطه بین چاقی و سرطان به ویژه سرطان‌های وابسته به هورمون، مانند اندومتريال پستان، رحم، تخمدان و سرطان پروستات نشان می‌دهد. هورمون‌های جنسی استروئیدی شامل استروژن، پروژسترون و تستوسترون هستند. برای مثال، استروژن به گیرنده AR وصل می‌شود مسیر سیگنالینگ درون سلولی را فعال می‌کند که پیشرفت تومور را با تحریک تقسیم سلولی آغاز می‌کند. به علاوه، آروماتازهای اضافی از بافت‌های چربی می‌تواند منجر به بالا رفتن سطح استرادیول شود که آسیب بیشتر به DNA می‌زند.

می‌توان به رژیم غذایی کم کالری (600cal/day deficit) و درمان‌های رفتاری اشاره کرد. افزایش فعالیت فیزیکی در کنار تغییر عادات غذایی به نگهداری طولانی مدت کاهش وزن کمک می‌کند. در بررسی شواهدی که توسط AHRQ انجام گرفت مقاله‌ای تحت عنوان «غربالگری چاقی و درمان» ارائه شد که بیان کرد برای افراد چاق، مشاوره‌های ویژه و درمان‌های رفتاری می‌تواند وزن را به میزان ۳-۵ کیلو بعد از یک سال کاهش دهد، این در حالی است که دارودرمانی با سیبوترامین و ارلیستات هم همین اثر را دارد. برای بهینه‌سازی روش‌های دیگر کاهش وزن به غیر از جراحی، مطالعات دقیق‌تری مورد نیاز هستند و این که آیا اندک کاهش وزنی که آن‌ها می‌دهند می‌تواند روی پیشگیری از بروز سرطان موثر باشد یا نه؟ هم‌چنین آیا می‌تواند روی شاخص‌های حیاتی تغییراتی ایجاد کند؟ البته، شناسایی شاخص‌های حیاتی درگیر نیازمند فهم دقیق و کافی از مکانیسم ارتباط بین چاقی و سرطان است.

■ مکانیسم‌های درگیر در رابطه چاقی و سرطان

به منظور بهتر فهمیدن رابطه چاقی و خطر سرطان، مطالعات زیادی بر روی مکانیسم‌هایی که چاقی را به سرطان مرتبط می‌کند تمرکز کردند. با توجه به پیچیدگی چاقی و تعدد مکانیسم‌های احتمالی که ممکن است از راه‌های مختلفی روی سرطان اثر داشته باشد، تعداد زیادی مکانیسم‌های پاتوفیزیولوژیک پیشنهاد و امتحان شده‌اند. در حال حاضر بیشترین مکانیسم‌هایی که در مورد آن‌ها

سرانجام استرادیول با IGF-1 تعاملی برقرار می‌کند که باعث تقویت رشد تومور و مهار آپوپتوز می‌شود. آدیپوکین هورمونی است که توسط بافت چربی تولید می‌شود. این هورمون نیز به عنوان ارتباط احتمالی بین چاقی و سرطان فرض شده است. شناخته شده‌ترین آدیپوکین، لپتین می‌باشد اما آدیپونکتین، رزیستین و ویسفاتین هم مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. لپتین هورمون سرکوب‌کننده اشتها است که به طور غیرمستقیم باعث افزایش سطح α -melanocyte-stimulating hormone می‌شود. سرطان‌های کولون، پروستات و پستان مرتبط با افزایش سطح سرمی لپتین هستند. با این وجود تومورها بودن لپتین در مورد سرطان‌های مختلف تحت بررسی است. محققان متوجه شده‌اند که آدیپونکتین ارتباط منفی با سرطان‌های پستان کولون، پروستات و اندومتریال دارد. اثر رزیستین و ویسفاتین به خوبی مطالعه نشده و تاکنون رزیستین تنها در مطالعات کمی بررسی گردیده است. مکانیسم‌های احتمالی رزیستین ممکن است با مسیرهای التهاب و آنژیوژنز در ارتباط باشد. ویسفاتین نیز بیشتر در مطالعات *invitro* و مطالعه روی بیماران دیابتی شناخته شده است. تاکنون ارتباط بین افزایش ویسفاتین و سرطان تنها در سرطان کولورکتال دیده شده است.

اخیراً Roberts و همکاران، دیدگاه جدیدی در مکانیسم‌های بیولوژیکی ارائه داده‌اند که در آن بر نقش هیپوکسی ناشی از چاقی، استعداد ژنتیکی مهاجرت سلول‌های استرومال چربی و دیگر کاندیداهای بیولوژیکی (التهاب مرتبط با چاقی اکسیداتیو استرس، سیستم فاکتور هسته‌ای KB)

تمرکز شده است.

آن‌ها به ارتباط هیپوکسی بافت چربی و ظهور مقاومت به انسولین که منجر به کاهش آدیپونکتین و افزایش بیان ژن لپتین می‌شود اشاره کردند. مطالعات *invivo* سطح اکسیژن پایین در موش‌های چاق را نسبت به موش‌های لاغر نشان داده‌اند. مطالعات *invitro* دریافته‌اند که ملانوما به آسانی و سریع‌تر در ریز محیط هیپوکسیک رشد می‌کند. با توسعه تکنولوژی و شتاب در توسعه مطالعات ژنوم گسترده، ژنتیک چاقی و ارتباط آن با ژنوم سرطان به طور وسیعی در مطالعه روی سرطان پستان و کولورکتال در حال شناخته شدن است. زمانی که نقشه ژنوم چاقی با نقشه ژنوم سرطان مطابقت داده شد، ارتباط کروموزومی ۱۱p و ۱۶q برای سرطان پستان و ۱۸q برای سرطان کولورکتال مشاهده گردید.

این فرضیه وجود دارد که مهاجرت سلول‌های استرومال بافت چربی به خاطر اثر نئوسکولوتور قوی‌ای که دارند و مواد مغذی و اکسیژن را به سلول‌های تومورها می‌رسانند می‌تواند به عنوان یک مکانیسم مورد توجه قرار گیرد. در مطالعات *invivo* دریافته‌اند که افزایش بافت چربی سفید منجر به افزایش به کارگیری سلول‌های استرومال و آندوتلیال بافت چربی برای سلول‌های توموری می‌شود که به نوبه خود منجر به رشد تومور می‌گردد. شواهد قابل توجهی، رابطه بین چاقی التهاب مزمن و مقاومت به انسولین را نشان داده‌اند. یک مطالعه آینده‌نگر، ارتباط بین افزایش C-reactive protein و بروز سرطان کولورکتال را نشان داد، اما نتایج آن توسط مطالعات دیگر تأیید

■ نتیجه گیری

افزایش میزان چاقی در آمریکا و در سطح جهان به طور نگران کننده‌ای فرضیه ارتباط چاقی با انواع سرطان را بیان می‌کند. مقالات متعددی که در این نوشته بررسی شدند، ارتباط بین چاقی و سرطان را برای اکثر بدخیمی‌ها و به ویژه برای سرطان‌های اندومتریال، کولون، پستان پس از یائسگی و مری نشان دادند. داده‌های مختلف، کاهش بروز سرطان و کاهش میزان مرگ‌ومیر ناشی از آن را در افرادی که وزن کم کرده‌اند و این کاهش وزن را نگه داشته‌اند، نشان داده‌اند. بنابراین، این نگاه امیدوارانه وجود دارد که کاهش وزن افراد چاق ممکن است از آن‌ها در برابر ابتلا به سرطان محافظت کند. تحقیقات روی مکانیسم‌های بیولوژیکی رابطه چاقی و سرطان هنوز در مراحل اولیه است، اما ممکن است به فهم بهتر سرطان‌زا بودن چاقی و نیز به یافتن درمان‌های جدید و عوامل پیشگیرانه از آن منجر شود.

نشده است. از طرفی، نشان داده شده که سیستم NF-kappaB، که با افزایش سیتوکین‌ها التهاب را افزایش می‌دهد نیز می‌تواند تومورزا باشد. امروزه علاقه محققان به پژوهش در مورد فرضیه‌های مرتبط با چاقی، استرس اکسیداتیو و بروز سرطان رو به فزونی است. استرس اکسیداتیو با عدم تعادل بین میزان رادیکال‌های آزاد یا گونه‌های اکسیژن فعال مرتبط است. Gago Dominguez و همکاران پیشنهاد دادند که چاقی ممکن است باعث کاهش فعالیت آنتی‌اکسیدانی و القای استرس اکسیداتیو شود. به علاوه، برخی مطالعات نشان داده‌اند که اشعه UV باعث القای استرس اکسیداتیو شده که باعث فعال شدن مسیر NF-kappaB می‌شود که رشد تومورها را سرعت می‌بخشد. اگرچه پیشرفت در مطالعات مولکولی همچنان ادامه دارد مطالعات بیشتری برای روشن کردن مکانیسم‌های بیولوژیکی و زمینه ایجاد ارتباط بین چاقی و سرطان مورد نیاز است.

منبع

Basen-Engquist K. Chang M. Obesity and Cancer Risk: Recent Review and Evidence, *Curr Oncol Rep* 2011; 13: 71-76.

