



## رابطه نمایه توده بدنی و قد با مرگ و میر ناشی از سرطان پروستات

ترجمه: دکتر مریم حسن بیگی  
داروساز

### خلاصه

قد و وزن هر دو به طور قطع با سرطان پستان بعد از یائسگی مرتبط هستند اما این رابطه در مورد سرطان پروستات هنوز به خوبی شناخته نشده است. مطالعه پیش رو ارتباط نمایه توده بدنی (body mass index - BMI) و قد را با مرگ ناشی از سرطان پروستات در دو گروه بزرگ سرطانی در جامعه آمریکا بررسی می کند. افراد این مطالعه از میان مردان شرکت کننده در مطالعه «پیشگیری از سرطان I» یا (CPS I cancer prevention study) (۱۹۷۲-۱۹۵۹) و «مطالعه پیشگیری از سرطان II» یا (CPS II Cancer Prevention Study II) (۱۹۸۲-۱۹۹۶) انتخاب شدند. بعد از حذف موارد مرگومیر ناشی از سرطان از گروهها از مدل Cox proportional hazards برای محاسبه آهنگ تغییرات (RR - rate ratios) استفاده شد.

در هر دو گروه میزان مرگومیر سرطان پروستات به طور مشخصی در افراد چاق با BMI مساوی یا بیشتر از ۳۰ نسبت به افراد لاغر با BMI کمتر از ۲۵، بالاتر بود. میزان مرگومیر سرطان در گروه ۱ برای مردان کوتاهتر (کمتر از ۱۶۵ سانتی متر) کمتر بود و برای مردان قد بلند (بیشتر از ۱۸۵ سانتی متر) بالاتر بود. این میزان برای مردان با قدی بین ۱۶۵-۱۸۵ سانتی متر، ثابت بود. در گروه دوم ارتباطی بین اندازه قد و مرگومیر ناشی از سرطان مشاهده نشد. این نتایج، فرضیه «چاقی باعث افزایش میزان مرگومیر ناشی از سرطان می شود» را تایید کردند.

## ■ مقدمه

قد و BMI، که نسبت بین وزن بدن و قد می‌باشد می‌توانند بر روی خطر ابتلا به چندین سرطان موثر باشند. مکانیسم مخصوص به آن‌ها ناشناخته مانده اما ممکن است به هورمون‌های جنسی، هورمون رشد و یا نوع تغذیه افراد مرتبط باشد. برخلاف سرطان پستان و کولون، هنوز ارتباط سرطان پروستات با BMI مشخص نیست، فرضیه‌ای که به نظر می‌رسد این است که تماس مداوم و زیاد با هورمون رشد و هورمون‌های جنسی، خطر ابتلا به سرطان پروستات را بالا می‌برد. بین قد و سرطان پروستات رابطه مبهمی وجود دارد، اگر قد و قامت کوتاه‌تر ناشی از محدودیت کالری دریافتی در دوران کودکی و بلوغ باشد، به دلیل کمتر ترشح شدن فاکتورهای رشد مثل IGF-1 این محدودیت مواد مغذی باعث کاهش تکثیر سلولی شده و بروز تومورهای اولیه را مهار می‌کند. در مورد افراد قد بلند با همان استدلال و به علت غلظت بیشتر فاکتورهای رشد در زمان بلوغ، این افراد بیشتر معرض مبتلا شدن به سرطان پروستات هستند. ما در این مقاله ارتباط قد و BMI با سرطان پروستات کشنده را در دو گروه بزرگ، CPS I و CPS II بررسی کردیم. این گروه‌ها شامل بیش از ۹۰۰,۰۰۰ مرد بودند که در دوره‌های زمانی مختلف پیگیری می‌شدند.

## ■ مواد و روش‌ها

مردهای این مطالعه از بین ۴۵۶,۴۹۰ نفر شرکت‌کننده در CPS I و ۵۰۸,۳۵۱ نفر شرکت‌کننده

در CPS II انتخاب شدند. دو مطالعه آینده‌نگر روی مرگ‌ومیر بر این ۲ گروه توسط انجمن سرطان آمریکا به ترتیب در پاییز ۱۹۵۹ و ۱۹۸۲ انجام گرفت. در هر دو گروه داوطلبان مشخص شدند و دوستان آشنایان، همسایه‌ها را معرفی و ثبت نام کردند. CPS I شامل ۲۵ ایالت، و CPS II شامل ۵۰ ایالت Columbia و Puerto Rico می‌شد. در زمان ثبت نام شرکت‌کنندگان پرسشنامه‌ای را در مورد اطلاعات شخصی، پزشکی و نحوه زندگی پر کردند. مردان میانسال در گروه ۱ وارد شدند و گروه ۲ نیز شامل مردان ۵۲ و ۵۷ ساله بود.

در ۶ سال اول در گروه ۱، داوطلبان سالیانه سؤالاتی را پاسخ می‌دادند که سطح حیاتی آن‌ها را مشخص کند. پیگیری داوطلبان در سال‌های ۱۹۷۱ و ۱۹۷۲ انجام گرفت و در ۳۰ سپتامبر ۱۹۷۲ بعد از ۱۳ سال تکمیل شد. در نهایت ۲۵۵,۵۳۲ نفر (۷۰/۸ درصد) هنوز زنده بودند. تعداد ۲۸,۹۰۰ نفر (۸/۰ درصد) به دلایلی مانند مهاجرت یا عدم تمایل برای ادامه کار از مطالعه حذف شده و بقیه فوت کرده بودند.

در گروه ۲ سطح حیاتی شرکت‌کنندگان از زمان ثبت نام تا ۳۱ دسامبر ۱۹۹۶ بررسی شد. داوطلبان در سپتامبر سال‌های ۱۹۸۴، ۱۹۸۶ و ۱۹۸۸ برای سنجش این که آیا افراد ثبت نام شده زنده هستند یا خیر و نیز برای ثبت زمان و مکان مرگ‌های اتفاق افتاده پرسشنامه‌ای را پر کردند. با استفاده از شاخص ملی مرگ‌ومیر پیگیری‌های بیشتری تا سال ۱۹۹۶ انجام گرفت و نیز راجع به ۸۴۸۵ مردی که بین سال‌های ۸۸-۸۲ از مطالعه حذف

قد نیز که برحسب سانتی متر بود به گروه‌هایی با بازه ۵ سانتی متر تقسیم شد. پایین‌ترین گروه قد زیر ۱۶۵ سانتی متر بود و بالاترین آن در گروه ۱ بالای ۱۸۵ سانتی متر و در گروه ۲ بالای ۱۸۵ سانتی متر به نظر گرفته شد. بازه ۱۶۷/۶-۱۶۵ سانتی متر به عنوان گروه مرجع برای آنالیز استفاده گردید.

برای هر دو گروه BMI و قد، RR و نرخ مرگومیر متناسب با سن محاسبه شد. هر دوی این متغیرها برای توزیع سنی جمعیت در هر دو گروه استاندارد شده بودند. هم‌چنین از مدل Cox proportional hazards برای محاسبه RR و تنظیم متغیرهای احتمالی دخیل استفاده گردید. طبقه‌بندی متغیرها براساس سن دقیق زمان ثبت نام، کنترل نژاد، سطح تحصیلات، میزان سیگار کشیدن، سابقه خانوادگی سرطان پروستات و فعالیت ورزشی انجام گرفته بود. در مدل‌هایی که میزان خطر سرطان پروستات را با توجه به قد ارزیابی می‌کردند، BMI نیز همگام بود و در مدل‌هایی که خطر بروز سرطان را با استفاده از BMI اندازه می‌گرفتند، عامل قد همراه بود.

از معادله خطی برای محاسبه رابطه قد و BMI با مرگومیر ناشی از سرطان استفاده شد.

برای بررسی این که آیا عوامل دیگر بر روی ارتباط بین BMI و سرطان پروستات کشنده اثر دارند یا نه، محققان بین BMI و هر یک از عوامل خطر بالا در مدل‌های چند متغیری جداگانه، عوامل متعددی را وارد کردند. برای بررسی اثر قد و خطر سرطان پروستات کشنده نیز همین روش اجرا شد. تفاوت آماری مشخص نیز براساس  $P=0/05$  در نظر گرفته شد.

شده بودند، اطلاعاتی جمع‌آوری شد. بعد از تکمیل مطالعه گروه ۲، ۳۷۷,۸۹۱ نفر (۷۴/۳ درصد) زنده بودند. ۱۲۹,۶۴۲ نفر (۲۵/۵ درصد) مرده بودند و ۸۱۸ نفر (۰/۲ درصد) در دسامبر ۱۹۸۸ به خاطر اطلاعات ناکافی برای ارتباط دادن با شاخص ملی مرگومیر پیگیریشان ناقص ماند. علت‌های متعدد برای مرگ افراد وجود داشت که در اکثر آن‌ها سرطان پروستات دلیل مرگ بود.

در پرسشنامه‌هایی که توسط افراد پر می‌شد وزن براساس پوند و قد بر حسب فوت و اینچ گزارش می‌شد. در گروه ۱ سؤال اضافه‌ای مبنی بر تغییرات وزن در طول زمان وجود داشت و در گروه ۲ در مورد وزن در یک سال گذشته سؤال می‌شد. محدوده حذف از مطالعه کمبود یا میزان بیش از حد اندازه قد و وزن و BMI ( $\leq 1/0$  درصد و یا  $\leq 99/9$  درصد) کاهش وزن در یک سال گذشته به میزان ۴/۵ کیلوگرم یا بیشتر در نظر گرفته شده بود. شرکت‌کنندگانی که برای آنالیز نهایی انتخاب شدند در گروه ۱، ۳۸۱,۶۳۸ نفر و در گروه ۲ ۴۳۴,۶۳۰ نفر بودند. BMI افراد با استفاده از قد و وزن آن‌ها محاسبه و به ۴ گروه دسته‌بندی شدند. دسته‌ای که BMI بین ۲۲/۴۹-۱۸/۵۰ داشتند به عنوان گروه مرجع انتخاب شدند. دسته‌بندی‌هایی که انجام گرفت با بازه‌هایی که WHO تعریف کرده بود، مطابقت داشتند. دسته‌بندی‌های انجام شده بر حسب BMI به صورت لاغر ( $BMI \geq 18/50$ ) طبیعی ( $BMI 18/50-22/49$ )، اضافه وزن ( $BMI 25/00-29/99$ ) و در نهایت، چاق ( $BMI 30/00-39/99$ ) انجام گرفت.

## ■ نتایج

میزان مرگومیر ناشی از سرطان نسبت به سن در هر دو گروه ۱ و ۲ شبیه بود. نرخ مرگومیر ناشی از سرطان پروستات با تقلید از الگوی نسبتاً ثابتی با افزایش سن بالا می‌رفت و به میزان ۵۰۰ مرگ در هر ۱۰۰,۰۰۰ نفر در میان مردان ۸۵ سال و بالاتر می‌باشد.

مردان در گروه ۲ قد بلندتر و به میزان کمتری هم سنگین وزن تر بودند. در گروه ۲ میانگین BMI به طور متوسط در هر سنی ۲ درصد بالاتر بود. و در هر دو گروه BMI در میان مردان ۵۰ ساله کاهش پیدا می‌کرد. متوسط قد به دست آمده در گروه‌ها نشان داد که با افزایش سال تولد افراد، قد آن‌ها نیز بلندتر بوده است. گروهی که سال تولد آن‌ها ۱۹۳۹-۱۹۳۵ بود میانگین قدی ۱۷۹/۲ سانتی‌متر داشتند و از ۱۹۳۹ به بعد میانگین قد به سطح ثابتی رسیده بود. مردهای گروه ۱ تحصیلات پایین‌تری داشتند و تمایلشان برای سیگار کشیدن و اعتیاد بالاتر بود. در هر دو گروه مردانی که BMI بالاتری داشتند تحصیلات کمتر و فعالیت پایین‌تری داشتند و غالباً سیاه‌پوست بودند. مردهایی که BMI پایین‌تر داشتند اکثراً سیگاری بودند یا تمایل بیشتری برای سیگار کشیدن نشان می‌دادند.

ارتباط بین BMI و میزان مرگومیر ناشی از سرطان پروستات در هر دو گروه میزان ثابتی بود. در مقایسه با گروه مرجع که BMI ۲۲-۱۸/۵۰ داشتند نرخ مرگومیر ناشی از سرطان در بین مردان لاغر (BMI کمتر از ۱۸/۵۰) پایین‌ترین میزان بود. در بین مردان با BMI طبیعی و مردان با مرحله ۱ اضافه

وزن ثابت بود و در بین مردان با مرحله ۲ اضافه وزن (BMI مساوی یا بیشتر از ۳۰) بالاترین میزان بود. در گروه ۱ و ۲ نرخ مرگومیر ناشی از سرطان پروستات در میان مردان سنگین وزن تر به ترتیب ۳۴ و ۳۶ درصد بود. در محاسبات آماری نیز اختلاف معنی‌داری مشاهده شد.

ارتباط قد با مرگومیر ناشی از سرطان پروستات تنها در گروه ۱ مشاهده شد. میزان مرگ ناشی از سرطان پروستات در میان افراد کوتاه قدتر (کمتر از ۱۶۵ سانتی‌متر) پایین‌تر بود. اما در گروه ۲ ارتباطی بین قد و مرگومیر سرطان پروستات مشاهده نشد. با توجه به گروه مرجع که شامل مردانی با قد زیر ۱۷۷/۸ سانتی‌متر و BMI کمتر از ۲۵ بودند، افزایش شدید خطر ابتلا به سرطان در مردانی مشاهده شد که هم قد بلند و هم چاق بودند (قد بالای ۱۷۷/۸ سانتی‌متر و BMI بالای ۳۰).

به هر حال، نه تعامل بین قد و BMI در ارتباط با سرطان پروستات و نه اصلاح این اشتراک با متغیرهای دیگر در هر دو گروه آماری معنی‌دار نشد. در بین نژادهای مختلف ارتباط بین قد و BMI با مرگومیر ناشی از سرطان پروستات معنی‌دار نشد و نتیجه‌گیری گردید که رابطه قد و BMI با مرگومیر ناشی از سرطان پروستات به نژاد ارتباطی ندارد. خطر مرگومیر سرطان پروستات در مردان سیاه پوست با BMI بالای ۳۰ نسبت به مردان سیاه پوست با BMI زیر ۲۵ بالاتر نبود.

## ■ بحث

این دو مطالعه بزرگ آینده‌نگر از این فرضیه

میزان انسولین بالا و IGFs ممکن است باعث تهاجمی شدن سرطان پروستات گردد. کاستن سرعت پیشرفت تومور و افزایش آپوپتوز، در آزمایش‌هایی بر موش با محدود کردن مواد غذایی و کاستن سطح IGF امکان‌پذیر بوده است، به علاوه سطح بالای لپتین در مردان چاق می‌تواند اثر معکوسی در طول عمر افراد سرطانی داشته باشد. لپتین هورمون مترشحه از بافت چربی است که با BMI ارتباط مثبت دارد. آزمایش‌های اخیر *in-vitro* و *in-vivo* نشان داده‌اند که لپتین می‌تواند باعث القای رگ‌زایی شود. از آنجایی که میزان رگ‌زایی در سرطان پروستات می‌تواند باعث متاستاز شود BMI بالا می‌تواند باعث افزایش مرگومیر به این روش گردد.

در ۶ مقاله از ۹ مقاله آینده‌نگری که بررسی شدند، مشاهده گردید که قد با سرطان پروستات مرتبط است و این ارتباط در مواردی که سرطان تهاجمی‌تر و متاستاز شدیدتر بود، بیشتر دیده شد. در این مقاله نیز بین قد و مرگومیر سرطان پروستات در گروه ۱ ارتباطی ملاحظه شد، بدین صورت که خطر در مردان کوتاه‌تر کمتر و در مردان قدبلند بیشتر بود اما این ارتباط در گروه ۲ مشاهده نشد. قد بزرگسالان نشأت گرفته از تغذیه دوران کودکی و ژنتیک آن‌ها است. رشد و بزرگ شدن پروستات در زمان بلوغ صورت می‌گیرد و این دقیقاً همان زمانی است که قد فرد تحت تاثیر هورمون‌های رشد شروع به بلند شدن می‌کند. این احتمال وجود دارد که مردان قدبلند در زمان بلوغ در معرض سطح بالاتری از تستوسترون و یا عوامل دیگر محرک رشد مثل

که چاقی باعث افزایش میزان مرگومیر سرطان پروستات می‌شود حمایت می‌کنند. به علاوه در گروه ۱ قد به طور مثبتی با مرگ ناشی از سرطان پروستات مرتبط بود اما در گروه ۲ این ارتباط مشاهده نشد. مطالعات قبلی که راجع به ارتباط چاقی با بروز سرطان پروستات می‌باشند، متناقض بودند. با این وجود، افزایش خطر مرتبط با چاقی در مطالعات مربوط به مرگومیر ناشی از سرطان دیده شده بود.

مطالعه‌ای که توسط Andersson و همکارانش انجام گرفت، مطالعه گذشته نگر روی گروه بزرگی بود که روی بروز و نیز مرگومیر ناشی از سرطان پروستات در سوئد کار کرده بودند و ارتباط قوی‌تری بین BMI و مرگومیر سرطان پروستات نسبت به بروز سرطان گزارش کرده بودند. مطالعه آن‌ها بر پایه ۲۷۷ مرگ ناشی از سرطان پروستات در میان افرادی بود که BMI بالاتر از ۲۶/۲ داشتند. ۳ مطالعه دیگر نیز بررسی کردند که آیا BMI روی سرطان پروستات پیشرفته هم اثرگذار است یا خیر و نتایج متناقضی هم داشتند. همه این مطالعات بر پایه گروه‌های کوچکی بودند که شامل افرادی با سرطان پیشرفته می‌شدند.

فرضیه کاهش طول عمر، به جای فرضیه افزایش امکان بروز سرطان، ممکن است توضیحی باشد برای ارتباط بین BMI و سرطان. چاقی و به ویژه چاقی ناحیه شکمی ممکن است باعث پیشرفت و تهاجمی شدن بیماری‌ها شود. چاقی ناحیه شکمی با مقاومت به انسولین و افزایش انسولین در خون مرتبط است. در معرض قرار گرفتن سلول‌ها با

ارتباط بین BMI و قد با سرطان پروستات باید با توجه به محدودیت‌های مطالعه تفسیر شود. اول این که ما هیچ معیار مرکزی برای اندازه‌گیری چربی دور شکمی و توده شکمی نداریم. اگرچه BMI معیار مناسبی برای اندازه‌گیری توده بدنی در زمان جوانی و میانسالی است، در سن بالا خیلی مناسب به نظر نمی‌رسد. با توجه به سن، اشخاص ممکن است مقدار قابل توجهی از حجم توده بدون چربی بدن را برای حفظ وزنشان از دست بدهند و بنابراین، اعتبار BMI به عنوان یک مقیاس و معیار کاهش پیدا می‌کند. دوم این که ما در مطالعه قد و وزنی را که خود افراد اندازه‌گیری و گزارش کرده بودند، استفاده کردیم که ممکن است دارای خطاهایی باشد. به علاوه، هر دو مطالعه تکیه بر وزن اندازه‌گیری شده در یک نقطه زمانی داشتند و اطلاعاتی مبنی بر تغییرات وزنی در دسترس نبود. هیچ اطلاعاتی نیز در مورد نحوه غربالگری شرکت‌کنندگان وجود نداشت. امکان این که گزارش‌های قابل استناد به موارد دیگر سرطان باشد و یا در مردان لاغر بتوان تشخیص زود هنگام سرطان پروستات را داد، محتمل به نظر نمی‌رسد. خطر افزایش مرگ‌ومیر به طور مشابه در مردان سنگین وزن هر دو گروه افزایش می‌یابد. در کنار این موارد باید به این حقیقت نیز توجه کرد که تا قبل از ۱۹۷۲ برای غربالگری موارد سرطان آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA) در دسترس نبود و این زمانی است که پیگیری و مطالعه گروه ۱ پایان یافته بود. نقاط قوت این مطالعه شامل فرصت برای شرح

IGF-I قرار گرفته باشند. در نتیجه، تحریک بیشتر رشد و تقسیم اپیتلیال پروستات و در ادامه آن امکان بروز بیماری‌های مربوط به پروستات وجود دارد. تفاوت در نتایج حاصل از قد در این دو گروه می‌تواند به شانس یا تغییرات جسمی ناشی از عوامل تغذیه‌ای در بین ۲ گروه نسبت داده شود. در گروه ۱ قد ممکن است نتیجه‌ای از محدودیت انرژی دریافتی در طول کودکی و بلوغ باشد در حالی که در گروه ۲ مردان به طور ژنتیکی قد بلندی به ارث برده‌اند. این نتیجه را می‌توان با مشاهده این حقیقت که در گروه ۱ میانگین قد به طور پیوسته با افزایش سال تولد افزایش می‌یابد توجیه کرد. این مطالعه پیشنهاد می‌کند افرادی که در گروه‌های تولدی با سال تولد پایین‌تر قرار می‌گیرند، درجه‌ای از محدودیت انرژی دریافتی در زمان کودکی خود داشته‌اند. در مقابل در گروه ۲ تفاوت کمتری در قد نسبت به سال تولد وجود داشت. بزرگسالانی که تجربه محدودیت انرژی دریافتی در زمان کودکی و یا بلوغ را دارند، قد کوتاه‌تری دارند و در معرض تحریک کمتر هورمون رشد بوده‌اند. عدم وجود رابطه بین قد و مرگ‌ومیر سرطان پروستات در گروه ۲ از این فرضیه پشتیبانی می‌کند که در جمعیتی که مشکل تغذیه‌ای ندارد، قد تحت تاثیر عوامل ژنتیکی قرار می‌گیرد و در نتیجه، کمتر با سرطان پروستات مرتبط می‌شود اما به هر حال، باید توجه داشت که در ۲ مطالعه از ۳ مطالعه آینده‌نگری که در آمریکا انجام گرفت و تقریباً همه شرکت‌کنندگان سفید پوست بودند و گروه‌های تولدی مشابه با گروه ۲ داشتند، ارتباط مثبت مشاهده شده بود.

بر پیدایش بیماری بوده است. مشاهده افزایش خطر مرگ ناشی از سرطان پروستات مرتبط با چاقی در این ۲ گروه نسبتاً کم است اما با توجه به افزایش آمار چاقی در آمریکا به بیش از ۵۱/۵ درصد بین سال‌های ۱۹۹۱-۱۹۹۸ هرگونه اثر چاقی بر روی مرگومیر ناشی از سرطان پروستات باید به طور جدی به عنوان یکی از عوامل آسیب‌رسان به سلامتی اضافه شود.

منبع

Rodriguez C. Patel AV. Calle EE. Body Mass Index, Height, and Prostate Cancer Mortality Two Large Cohorts of Adult Men in the United States. Cancer Epidemiol Biomark Prev 2001; 10: 345-353.

ارتباط بین توده بدنی و قد با مرگومیر سرطان پروستات در دو گروه آینده‌نگر با دوره‌های زمانی متنوع اما با جمعیت و طراحی یکسان می‌باشد. هر دو این گروه‌ها بزرگ بودند و به ما اجازه می‌دادند تا خطر افزایش مرگومیر را در یک بازه وسیع قد و BMI بررسی کنیم. در نتیجه، یافته‌های حاصل از این مطالعه پیشنهاد می‌کند که چاقی با افزایش خطر مرگومیر سرطان پروستات مرتبط است. مطالعه‌های قبلی که نتوانسته بودند بین BMI و بروز سرطان پروستات رابطه‌ای پیدا کنند، احتمالاً به دلیل ناتوانی در بررسی تعداد زیاد نمونه‌ها و همچنین بازه وسیع BMI یا به علت اثر بیشتر BMI بر طول عمر مبتلایان به سرطان پروستات نسبت به اثر آن

