

# Boy uzunluğu ve kanser ilişkisi

## Height and cancer relation

Aslıhan İleri<sup>1</sup>, Zeynep Akbaş<sup>1</sup>, Beyza Yıldırım<sup>1</sup>, Oytun Erbaş<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup>Biruni Üniversitesi Tıp Fakültesi Öğrencisi, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### ÖZ

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemi, IGF-1, IGF-2 ligandları, membran reseptörleri ve bağlanma proteinlerinden (IGFBP) oluşan önemli biyolojik mekanizmalardan biridir. İnsülin benzeri büyüme faktörü sistemi, birçok spesifik hücrede büyümeyi sağlar. Büyüme hormonunun (GH) biyolojik etkileri olan postnatal gelişim ve longitudinal büyüme, GH stimülasyonu ile karaciğerden sentezlenen IGF-1 üzerinden gerçekleşir. IGF-1, kemik ve iskelet kasında da sentezlenen bir peptiddir. Bu etkisiyle boy uzamasında rol oynar. İnsülin benzeri büyüme faktörü sistemi aynı zamanda hücresel döngüde hücre proliferasyonunu iletir, regüle eder ve apoptozisi inhibe eder. Tüm bu etkiler hücresel döngüde mutasyona uğramış hücrelerin devamlı bölünmesine olanak sağlayarak kanser oluşumuna yol açar. Genom çapındaki bu bağlantılar boy ve kanser arasındaki ilişkinin ortaya çıkmasına olanak sağlamıştır. Yapılan bazı araştırmalarda birçok kanser türü ile boy uzunluğu arasında anlamlı pozitif ilişki görülür iken, bazı çalışmalarda ise bu sonuç elde edilememiştir.

**Anahtar sözcükler:** Apoptoz; kanser riski; hücre bölünmesi; boy uzunluğu; insülin benzeri büyüme faktörü.

### ABSTRACT

The insulin-like growth factor (IGF) system is one of the important biological systems which is composed of IGF-1, IGF-2 ligands, membrane receptors, and binding proteins (IGFBP). The IGF system allows growth in many specific cells. The biological effects of growth hormone (GH), postnatal growth and longitudinal growth, are mediated by IGF-1 which is synthesized from the liver by GH stimulation. The IGF-1 is a peptide which is also expressed in the bone and skeletal muscles. Through this effect, it plays a role in height. The IGF system also promotes cell proliferation in the cellular cycle, regulates, and inhibits apoptosis. All of these effects lead to the development of cancer by allowing continuous division of mutated cells in the cellular cycle. These genome-wide links allow the relationship between height and cancer to be elucidated. In some studies, a significant positive correlation has been shown between certain cancer types and height, while in some studies, this result has not been shown.

**Keywords:** Apoptosis; cancer risk; cell proliferation; height; insulin-like growth factor.

İnsülin benzeri büyüme faktörü (IGF) sistemi IGF-1 ve IGF-2 olmak üzere iki ligandan meydana gelmektedir, üç tane membran reseptörü içerir: IGF-1R, IGF-2R ve insülin reseptörü (IR) ve altı tane yüksek afiniteli insülin benzeri büyüme faktörü bağlanma proteinleri (IGFBP1-6) bulundurulur.<sup>[1]</sup> Ligand bağlanması üzerine, IGF-1 reseptörünün intrinsek tirozin kinazı aktive olur, bunun sonucunda intraselüler pozisyondaki

beta subunitin tirozinleri ve jukstamembran ve C terminal domaindeki tirozin kalıntıları otofosforillenir.<sup>[1]</sup> Aktive olan tirozin kinaz reseptörü çeşitli kaskatlar oluşturarak gen ekspresyonu, deoksiribonükleik asit (DNA) sentezi, hücrenin hayatta kalması, büyüme ve farklılaşma gibi biyolojik aktiviteyi gerçekleştirir. İnsülin benzeri büyüme faktörü 1, çeşitli biyolojik etkilere sahip, yüksek oranda korunan 70 kalıntılı bir peptiddir.<sup>[2]</sup>

**Geliş tarihi:** 04 Mart 2018 **Kabul tarihi:** 15 Nisan 2018

**İletişim adresi:** Dr. Oytun Erbaş, İstanbul Bilim Üniversitesi Tıp Fakültesi Fizyoloji Anabilim Dalı, 34394 Şişli, İstanbul, Türkiye.  
Tel: 0212 - 213 64 87 e-posta: oytunerbas2012@gmail.com

### Atrif:

İleri A, Akbaş Z, Yıldırım B, Erbaş O. Boy uzunluğu ve kanser ilişkisi. FNG & Bilim Tıp Dergisi 2018;4(3):149-153.

İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 başlıca hipofizyel büyüme hormonunun (GH) salınımına yanıt olarak karaciğerden sekrete edilir.<sup>[3]</sup> Postnatal gelişim ve boy uzaması gibi birçok GH fonksiyonu IGF-1 üzerinden gerçekleşir.<sup>[1]</sup> Pubertede ve GH salınımı boyunca IGF iskelet kasında ve kemikte sentezlenir.<sup>[4]</sup> Büyüme hormonu-IGF-1 sistemi özellikle iskelet gelişimini belirgin bir şekilde kontrol eder.<sup>[5]</sup> Dolaşımdaki IGF-1 seviyesi, kemik remodelizasyonunda büyük rol oynar ve lineer kemik gelişimini direkt olarak etkiler.<sup>[6]</sup> Boy uzunluğu için IGF-1 alellerinin cinsiyete özgü ilişkisi bulunmuştur.<sup>[7]</sup> Farklı IGF-1 genotipleri için boy uzunluğu ve IGF-1 serum düzeyleri arasında bir ilişki erkeklerde gözlemlenmiş kadınlarda ise gözlemlenmemiştir.<sup>[7]</sup> Diğer bir çalışmaya göre kadınlarda boy ve IGF-1 düzeyleri arasında anlamlı bir ilişki olmadığı gösterilmiştir ( $p=0.264$ ).<sup>[4]</sup> Beyaz Avrupalı yetişkin erkek ve kadınlardan oluşan en büyük kesitsel çalışmalardan birinde, erkeklerdeki IGF-1 serum düzeylerinden çıkan sonuca göre her 10 cm'lik uzamaya eş olarak %4'lük IGF-1 artışı arasında ilişki kurulmuştur.<sup>[4]</sup> Bu çalışma uzun boylu erkeklerin yüksek IGF-1 serum konsantrasyonlarına sahip olduğu hipotezini kanıtlamıştır.<sup>[4]</sup>

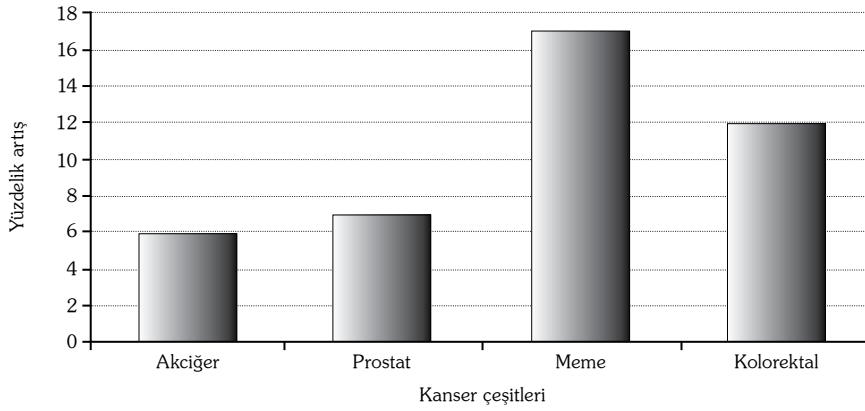
Erkek ve kadınlardaki karşılaştırmaya göre IGF-1, IGFBP-1, IGFBP-2 serum konsantrasyonları kadınlarda daha yüksek olmasına rağmen erkeklerde IGFBP-3 serum konsantrasyonu daha yüksek çıkmıştır.<sup>[4]</sup> İnsülin benzeri büyüme faktörlerin fizyolojik aktiviteleri, IGFBP ilişkili olarak yönetilmektedir.<sup>[1]</sup> Çoğu diğer büyüme faktörlerinin aksine, IGF peptitleri dolaşımda büyük konsantrasyonlarda görülür ve hücre davranışları üzerinde sistemik, hormonal ve lokal etki yapar.<sup>[8]</sup> Dolaşımda IGF-1 başlıca, temel bağlayıcı protein olan IGFBP-3'e bağlı olarak taşınır.<sup>[9]</sup> İnsülin benzeri büyüme faktörü 1, IGFBP-3'ü transkripsiyonel veya posttranskripsiyonel düzeylerde up-regüle eder.<sup>[10]</sup> Bu bağlamda IGF fonksiyonlarının inhibitor veya aktivator davranışını IGFBP-3'ün hücre üzerindeki son etkisi belirler.<sup>[11]</sup> İnsülin benzeri büyüme faktörü 1 normal ve neoplastik hücreler için potent mitojen iken IGFBP-3 birçok deneysel sistemde hücre büyümesini inhibe eder.<sup>[12]</sup> İnsülin benzeri büyüme faktörü 1'in dolaşımdaki konsantrasyonu kanser riskinin artmasıyla ilişkili iken IGFBP-3 konsantrasyonu kanser riskinin azalmasıyla ilişkilidir.<sup>[9]</sup> Yayınlanan sistematik bir derlemedeki raporlara göre dolaşımdaki total IGF-1, total

IGFBP-3 konsantrasyonları ve kanser riski arasında bir ilişki vardır.<sup>[9]</sup> İnsülin benzeri büyüme faktörü 1'in yüksek konsantrasyonu prostat, kolorektal ve premenopozal meme kanseri ile bağlantılı iken yüksek IGFBP-3 konsantrasyonu sadece premenopozal meme kanseri ile bağlantılıdır.<sup>[9]</sup> Bir prospektif kohort çalışmasına göre premenopozal meme kanseri riski dolaşımdaki IGF-1 seviyesinin artmasıyla yükselmektedir.<sup>[13]</sup> Postmenopozal meme kanseri serum IGF-1 ve IGFBP-3 düzeyi ile ilişkisi görülmemiştir.<sup>[13]</sup> Bir başka prospektif çalışma verilerine göre tanı öncesi ölçülen yüksek IGF-1 ve düşük IGFBP-3 konsantrasyonlarının bağımsız bir şekilde kolorektal kanser riskinin en yüksek olduğu saptanmıştır.<sup>[12]</sup> Erkekler için yapılan bir metaanaliz sonucunda IGF-1 konsantrasyonu yüksek olan erkeklerin düşük olanlara kıyasla prostat kanserine yakalanma riskinin %47 arttığı görülmüştür.<sup>[9]</sup> Sonuç olarak dolaşımdaki IGF-1 ve IGFBP-3'ün kanser riskini değerlendirmede ve önlemede önemli bir role sahip olduğu belirlenmiştir.<sup>[9]</sup>

Hayvan ve insanın embriyogenez boyunca ve gelişimi süresince IGF1R ve ligandları kritik rol oynar.<sup>[1]</sup> İnsülin benzeri büyüme faktörü 1R mitogenezde, transformasyonda ve apoptozisten korunmada baskın reseptördür.<sup>[14]</sup> Tüm bu özellikler kanser hücrelerine özgü devamlı hücre proliferasyonu anlamına gelmektedir.<sup>[14]</sup> Meme kanserinde IGF1R, potansiyel bir prognostik faktör olarak tanımlanmıştır.<sup>[1]</sup> Gastrik kanserdeki primer tümörün IGF1R overekspresyonu ile lenf nodu metastazının ilişkili olduğu bildirilmiştir.<sup>[15]</sup> Tüm araştırmalar toplandığında tümör seviyesinin indikatörleri olan IGF ve IGF1R ekspresyonunun önemi çalışmalarda gösterildi.<sup>[1]</sup>

## KANSER VE BOY ARASINDAKİ İLİŞKİ

Boy uzunluğu, genetik ve çevresel faktörlerden etkilenir ve IGF-1 belki de en büyük etkenlerden biridir.<sup>[16]</sup> Kemik büyümesi regülasyonunun neden olduğu yetişkin boyunda önemli rol oynayan IGF-1, GH stimülasyonu ile eksprese edilir.<sup>[6]</sup> Artan IGF-1 konsantrasyonu, hücre büyümesi ve mutasyonların meydana gelmesine liderlik eder çünkü IGF-1 hasarlı hücreleri apoptozisten korur<sup>[17,18]</sup> ve bu hasarlı hücrelerin yaşamasına ve neoplastik değişimlere maruz kalmasına izin verir.<sup>[16]</sup> Hücre proliferasyonunu başlatan ve apoptozisi inhibe eden yolak olarak bilinen IGF yolağı kanser ve



**şekil 1.** Boy uzunluğundaki her 10 cm'deki artışın kanser olma riski üzerindeki yüzdelik etkisi.

boy arasındaki bağlantıyı kapsayan çoklu biyolojik ilişkili yolaktır.<sup>[19]</sup>

Birkaç geniş prospektif kohort çalışmasında kanser riski ile yetişkinlerde boy uzunluğu arasında bir ilişki olduğu belirlenmiştir.<sup>[20]</sup> Artan boy uzunluğu ile kombine tüm kanser ve bölgelere özgü kanser riskleri arasındaki pozitif ilişki raporlanmıştır.<sup>[21-24]</sup> Yaklaşık 90.000 kadını kapsayan prospektif kohort olan Ulusal Kanada Meme Taraması çalışmasında tüm kanser ve 19 bölgeye özgü kanser riskinin boy ile ilişkisi değerlendirilmiştir.<sup>[25]</sup> Tüm kanserler toplanmış ve 10 spesifik bölgedeki (kolorektum, kolon, premenopozal meme, postmenopozal meme, endometriyum, ovaryum, böbrek, tiroit, melanom ve lösemi) kanser, boy uzunluğu ile anlamlı pozitif bağlantı göstermiştir.<sup>[25]</sup>

Melanom alt çeşitleri etyolojik özelliklere sahiptir.<sup>[26]</sup> Çocuk boyu yetişkin melanomu ile pozitif ilişkidedir.<sup>[26]</sup>

Yüz elli dokuz prospektif kohort çalışmasının metaanaliz sonuçları meme kanseri ile yetişkin boy uzunluğu arasındaki ilişkiye güçlü bir kanıt sağlamıştır ve meme kanseri etyolojisinde önemli rol oynayan yetişkin boyu belli genetik faktörler ve biyolojik yollardan etkilenmektedir.<sup>[27]</sup> Yüz on bin meme kanseri olgusu içeren bu çalışma göstermiştir ki boy uzunluğundaki her 10 cm artış meme kanseri riskini %17 artırmaktadır.<sup>[27]</sup>

Kolorektal kanser dünya çapında en sık meydana gelen malignitelerden biridir.<sup>[28]</sup> Boy uzunluğunun proksimal ve distal kolon kanseri ile ilişkili olduğu fakat rektal kanser ile ilişkili olmadığı saptanmıştır.<sup>[28]</sup>

Avrupalı erkeklerde prostat kanseri en yaygın kanserlerden biridir ve dünya çapında tanısı konulan en sık kanserler arasında ikinci sıradadır.<sup>[29]</sup> Prostat kanser etyolojisi hakkında bilinenler nispeten azdır, hormonlar işin içine katılırsa ki özellikle IGF-1 prostat kanser riski ile ilişkilidir.<sup>[30]</sup> Prostat kanserinin progresyonu ile ilişkide olan IGF'ler üzerinde birçok genetik etkiler vardır.<sup>[31]</sup> Önceki çalışmalar boy uzunluğu ile prostat kanseri riski arasındaki pozitif ilişkinin temelini attı.<sup>[32-40]</sup> Güncel çalışmalarda prostat kanserinde tümörün derecesi ile boy arasında bir ilişki olduğu görülmüştür.<sup>[41]</sup>

Mendel randomizasyonu analizlerinde, genetik belirlenen boy uzunluğu ile artan akciğer kanseri ilişkisi gösterilmiştir.<sup>[20]</sup> Birleşik Krallık Milyon Kadın Çalışması'nda 10'dan fazla kanser türünde boy uzunluğu ile kanser ilişki belirlenirken akciğer kanseri buna dahil edilmemiştir.<sup>[42]</sup> Buna karşılık Korede erkek nüfusunda akciğer kanseri ile boy uzunluğu arasında pozitif ilişki gözlemlenen bir çalışma yapılmıştır.<sup>[43]</sup>

Altmış iki prospektif gözlemsel çalışmanın metaanalizinde, boydaki her 10 cm artış kolorektal kanserde %12, prostat kanserinde %7, akciğer kanserinde %6 risk artışı bulunmuştur (şekil 1).<sup>[44]</sup>

Diğer bir deyişle uzun boylularda organ boyutlarının daha büyük olması ile bağlantılı olarak bu organlarda malign dönüşüme duyarlı daha fazla sayıda hücre var demektir.<sup>[45]</sup> Bununla birlikte boy uzunluğunun artan hücre sayısına bağlı olarak, hücrelerin mutasyona uğrama riskinin artması

daha uzun boylu bireyleri daha fazla risk altında bırakmaktadır.<sup>[44]</sup>

### Çıkar çakışması beyanı

Yazarlar bu yazının hazırlanması ve yayınlanması aşamasında herhangi bir çıkar çakışması olmadığını beyan etmişlerdir.

### Finansman

Yazarlar bu yazının araştırma ve yazarlık sürecinde herhangi bir finansal destek almadıklarını beyan etmişlerdir.

## KAYNAKLAR

- Samani AA, Yakar S, LeRoith D, Brodt P. The role of the IGF system in cancer growth and metastasis: overview and recent insights. *Endocr Rev* 2007;28:20-47.
- Rotwein P, Bichell DP, Kikuchi K. Multifactorial regulation of IGF-I gene expression. *Wiley Online Library* 1993;35:358-64.
- Gunnell D, Okasha M, Smith GD, Oliver SE, Sandhu J, Holly JM. Height, leg length, and cancer risk: a systematic review. *Epidemiol Rev* 2001;23:313-42.
- Crowe FL, Key TJ, Allen NE, Appleby PN, Overvad K, Grønbaek H, et al. A cross-sectional analysis of the associations between adult height, BMI and serum concentrations of IGF-I and IGFBP-1 -2 and -3 in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Ann Hum Biol* 2011;38:194-202.
- Elis S, Courtland HW, Wu Y, Rosen CJ, Sun H, Jepsen KJ, et al. Elevated serum levels of IGF-1 are sufficient to establish normal body size and skeletal properties even in the absence of tissue IGF-1. *J Bone Miner Res* 2010;25:1257-66.
- Yakar S, Rosen CJ, Beamer WG, Ackert-Bicknell CL, Wu Y, Liu JL, et al. Circulating levels of IGF-1 directly regulate bone growth and density. *J Clin Invest* 2002;110:771-81.
- Rietveld I, Janssen JA, van Rossum EF, Houwing-Duistermaat JJ, Rivadeneira F, Hofman A, et al. A polymorphic CA repeat in the IGF-I gene is associated with gender-specific differences in body height, but has no effect on the secular trend in body height. *Clin Endocrinol (Oxf)* 2004;61:195-203.
- Jones JI, Clemmons DR. Insulin-like growth factors and their binding proteins: biological actions. *Endocr Rev* 1995;16:3-34.
- Renehan AG, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004;363:1346-53.
- Bale LK, Conover CA. Regulation of insulin-like growth factor binding protein-3 messenger ribonucleic acid expression by insulin-like growth factor I. *Endocrinology* 1992;131:608-14.
- Cohick WS, Wang B, Verma P, Boisclair YR. Insulin-Like growth factor I (IGF-I) and cyclic adenosine 3',5'-monophosphate regulate IGF-binding protein-3 gene expression by transcriptional and posttranscriptional mechanisms in mammary epithelial cells. *Endocrinology* 2000;141:4583-91.
- Ma J, Giovannucci E, Pollak M, Stampfer M. RESPONSE: Re: Prospective Study of Colorectal Cancer Risk in Men and Plasma Levels of Insulin-Like Growth Factor (IGF)-I and IGF-Binding Protein-3. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:2052.
- Toniolo P, Bruning PF, Akhmedkhanov A, Bonfrer JM, Koenig KL, Lukanova A, et al. Serum insulin-like growth factor-I and breast cancer. *Int J Cancer* 2000;88:828-32.
- Baserga R, Peruzzi F, Reiss K. The IGF-1 receptor in cancer biology. *Int J Cancer* 2003;107:873-7.
- Jiang Y, Wang L, Gong W, Wei D, Le X, Yao J, et al. A high expression level of insulin-like growth factor I receptor is associated with increased expression of transcription factor Sp1 and regional lymph node metastasis of human gastric cancer. *Clin Exp Metastasis* 2004;21:755-64.
- McSkane M, Stintzing S, Heinemann V, Puccini A, Naseem M, Cao S, et al. Association Between Height and Clinical Outcome in Metastatic Colorectal Cancer Patients Enrolled Onto a Randomized Phase 3 Clinical Trial: Data From the FIRE-3 Study. *Clin Colorectal Cancer* 2018;17:215-22.
- Rinaldi S, Cleveland R, Norat T, Biessy C, Rohrmann S, Linseisen J, et al. Serum levels of IGF-I, IGFBP-3 and colorectal cancer risk: results from the EPIC cohort, plus a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2010;126:1702-15.
- Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2008;8:915-28.
- Pollak MN, Schernhammer ES, Hankinson SE. Insulin-like growth factors and neoplasia. *Nat Rev Cancer* 2004;4:505-18.
- Wang L, Huang M, Ding H, Jin G, Chen L, Chen F, et al. Genetically determined height was associated with lung cancer risk in East Asian population. *Cancer Med* 2018. [Epub ahead of print]
- Sung J, Song YM, Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Height and site-specific cancer risk: A cohort study of a Korean adult population. *Am J Epidemiol* 2009;170:53-64.
- Green J, Cairns BJ, Casabonne D, Wright FL, Reeves G, Beral V. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol* 2011;12:785-94.
- Engeland A, Tretli S, Hansen S, Bjørge T. Height and body mass index and risk of lymphohematopoietic malignancies in two million Norwegian men and women. *Am J Epidemiol* 2007;165:44-52.

24. Kabat GC, Anderson ML, Heo M, Hosgood HD, Kamensky V, Bea JW, et al. Adult stature and risk of cancer at different anatomic sites in a cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2013;22:1353-63.
25. Kabat GC, Heo M, Kamensky V, Miller AB, Rohan TE. Adult height in relation to risk of cancer in a cohort of Canadian women. *Int J Cancer* 2013;132:1125-32.
26. Meyle KD, Gamborg M, Hölmich LR, Baker JL. Associations between childhood height and morphologically different variants of melanoma in adulthood. *Eur J Cancer* 2016;67:99-105.
27. Zhang B, Shu XO, Delahanty RJ, Zeng C, Michailidou K, Bolla MK, et al. Height and Breast Cancer Risk: Evidence From Prospective Studies and Mendelian Randomization. *J Natl Cancer Inst* 2015;107. pii: djv219.
28. Murphy N, Ward HA, Jenab M, Rothwell JA, Boutron-Ruault MC, Carbone F, et al. Heterogeneity of Colorectal Cancer Risk Factors by Anatomical Subsite in 10 European Countries: A Multinational Cohort Study. *Clin Gastroenterol Hepatol* 2018 Jul 26. pii: S1542-3565(18)30756-0.
29. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer* 2015;136:359-86.
30. Travis RC, Appleby PN, Martin RM, Holly JMP, Albanes D, Black A, et al. A Meta-analysis of Individual Participant Data Reveals an Association between Circulating Levels of IGF-I and Prostate Cancer Risk. *Cancer Res* 2016;76:2288-300.
31. Rowlands MA, Holly JM, Hamdy F, Phillips J, Goodwin L, Marsden G, et al. Serum insulin-like growth factors and mortality in localised and advanced clinically detected prostate cancer. *Cancer Causes Control* 2012;23:347-54.
32. Möller E, Wilson KM, Batista JL, Mucci LA, Bälter K, Giovannucci E. Body size across the life course and prostate cancer in the Health Professionals Follow-up Study. *Int J Cancer* 2016;138:853-65.
33. MacInnis RJ, English DR. Body size and composition and prostate cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Cancer Causes Control* 2006;17:989-1003.
34. World Cancer Research Continuous Update Project Report: Diet, Nutrition, Physical Activity, and Prostate Cancer. WCRF/AICR; 2014.
35. Zuccolo L, Harris R, Gunnell D, Oliver S, Lane JA, Davis M, et al. Height and prostate cancer risk: a large nested case-control study (ProtecT) and meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008;17:2325-36.
36. Sutcliffe S, Colditz GA. Prostate cancer: is it time to expand the research focus to early-life exposures? *Nat Rev Cancer* 2013;13:208-518.
37. Batty GD, Kivimäki M, Clarke R, Davey Smith G, Shipley MJ. Modifiable risk factors for prostate cancer mortality in London: forty years of follow-up in the Whitehall study. *Cancer Causes Control* 2011;22:311-8.
38. Rodriguez C, Patel AV, Calle EE, Jacobs EJ, Chao A, Thun MJ. Body mass index, height, and prostate cancer mortality in two large cohorts of adult men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:345-53.
39. Hernandez BY, Park SY, Wilkens LR, Henderson BE, Kolonel LN. Relationship of body mass, height, and weight gain to prostate cancer risk in the multiethnic cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18:2413-21.
40. Gong Z, Neuhauser ML, Goodman PJ, Albanes D, Chi C, Hsing AW, et al. Obesity, diabetes, and risk of prostate cancer: results from the prostate cancer prevention trial. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15:1977-83.
41. Perez-Cornago A, Appleby PN, Pischon T, Tsilidis KK, Tjønneland A, Olsen A, et al. Tall height and obesity are associated with an increased risk of aggressive prostate cancer: results from the EPIC cohort study. *BMC Med* 2017;15:115.
42. Green J, Cairns BJ, Casabonne D, Wright FL, Reeves G, Beral V. Height and cancer incidence in the Million Women Study: prospective cohort, and meta-analysis of prospective studies of height and total cancer risk. *Lancet Oncol* 2011;12:785-94.
43. Sung J, Song YM, Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Height and site-specific cancer risk: A cohort study of a Korean adult population. *Am J Epidemiol* 2009;170:53-64.
44. Khankari NK, Shu XO, Wen W, Kraft P, Lindström S, Peters U, et al. Association between Adult Height and Risk of Colorectal, Lung, and Prostate Cancer: Results from Meta-analyses of Prospective Studies and Mendelian Randomization Analyses. *PLoS Med* 2016;13:1002118.
45. Albanes D, Winick M. Are cell number and cell proliferation risk factors for cancer? *J Natl Cancer Inst* 1988;80:772-4.