

Obezite ve Kanser Mekanizması ***Obesity and Cancer Mechanism***

¹Şule Yiğit, ¹Ece Arı, ¹Asrın Buğra Meriç, ¹Muhammed Furkan Kurt, ¹Kürşat Aras,
²Nilüfer Erkasap

¹Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, 1. Sınıf Öğrencisi, Eskişehir, Türkiye
²Eskişehir Osmangazi Üniversitesi Tıp Fakültesi, Fizyoloji Bilim Dalı, Eskişehir, Türkiye

Özet: Obezite, kanser gelişimi ve ilerlemesi için ciddi bir risk faktörüdür aynı zamanda pek çok tümör tipinde kötü prognosis ile ilişkilidir. Obezite, enerji dengesinde, insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 leptin, adiponektin, steroid hormonları ve sitokin seviyelerinde değişikliklere neden olur. Bu faktörlerin her biri kanserin başlamasını ve ilerlemesini destekleyen bir ortam yaratma potansiyeline sahiptir. Her ne kadar obezitenin kanserle ilişkisi halen daha belirsiz olsa da, sistemik, hormonal ve enflamatuar değişikliklerin azaltılması önemli klinik faydalara sebep olur. Obezite ve kanser ilişkisi oldukça kompleks olmakla beraber bu bağlantıyı açıklayan bazı patofizyolojik mekanizmalar bulunmaktadır. Obezitenin neden olduğu adipoz doku disfonksiyonu çeşitli adipokinlerin üretimini etkileyerek karsinogeneze önemli rol oynamaktadır. Aynı zamanda, obezite insülin, insülin benzeri büyüme faktörü-1 (IGF-1), insülin direnci ve vasküler endotelial büyüme faktörü (VEGF) gibi hormon ve büyüme faktörlerini; cinsiyet hormonlarını, leptin seviyelerinde artış ve adinopektin seviyelerinde azalma gibi adipokinlerdeki değişiklikleri, fosfatidil inositol 3-kinaz (PI3K)/protein kinazB (AKT)/rapamisin protein kompleksinin memeli hedefi (mTOR) ve 5-adenozin monofosfat ile aktive olan kinaz (AMPK) gibi intrasellüler sinyal yollarını, makrofaj infiltrasyonu, sitokinler, nükleer faktör-κB (NFκB) ve inflamatuvar faktörleri etkileyerek karsinogeneze neden olmaktadır. Ayrıca yapılan araştırmalarda, obezite ilişkili moleküllerin tümör oluşumunun başlamasına, tümörün büyümesine ve metastazlara neden olduğu gösterilmektedir. Bu derlemede, obezite ve kanser ilişkisinde etkili olabilecek moleküllerin bir kısmının patofizyolojik süreçlere etkileri incelenecektir.

Anahtar Kelimeler: obezite, kanser, leptin, insülin.

Yiğit Ş, Arı E, Meriç AB, Kurt M F, Aras K, Erkasap N. 2019. Obezite ve Kanser Mekanizması, Türk Tıp Öğrencileri Araştırma Dergisi

Abstract: Obesity is a serious risk factor for cancer development and progression, but is also associated with poor prognosis in many tumor types. Obesity causes changes in energy balance, insulin, insulin-like growth factor-1 leptin, adiponectin, steroid hormones and cytokine levels. Each of these factors has the potential to create an environment that supports the onset and progression of cancer. Although the relationship between obesity and cancer is still uncertain, the reduction of systemic, hormonal and inflammatory changes leads to significant clinical benefits. Although the relationship between obesity and cancer is quite complex, there are some pathophysiological mechanisms that explain this connection. Adipose tissue dysfunction caused by obesity affects the production of various adipokines and plays an important role in carcinogenesis. At the same time, obesity includes hormone and growth factors such as insulin, insulin-like growth factor-1 (IGF-1), insulin resistance and vascular endothelial growth factor (VEGF); changes in adipokines, such as increased sex hormones, leptin levels and decreased adinopectin levels, such as the mammalian target (mTOR) and 5-adenosine monophosphate-activated kinase (AMPK) of the phosphatidyl inositol 3-kinase (PI3K) / protein kinaseB (AKT) / rapamycin protein complex. It causes intracellular signaling pathways, macrophage infiltration, cytokines, nuclear factor-nükleerB (NF sitB) and inflammatory factors. In addition, obesity related molecules have been shown to induce tumor growth, tumor growth and metastasis. In this review, the effects of some of the molecules on the pathophysiological processes will be investigated.

Keywords: obesity, cancer, leptin, insulin.

Yigit S, Arı E, Meric AB, Kurt MF, Aras K, Erkasap N. 2019. Obesity and Cancer Mechanism, The Research Journal of Medicine Turkish Students

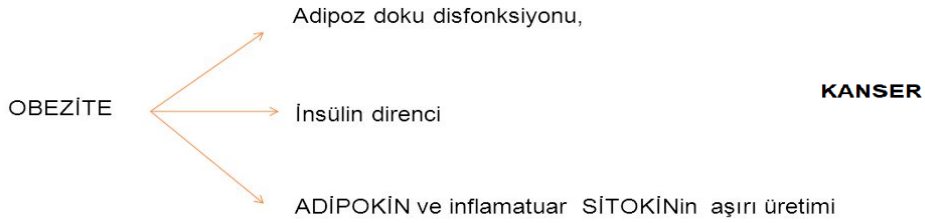
ORCID ID of the authors: Ş.Y. 0000-0002-2198-9781, E.A. 0000-0003-0712-7621, A.B.M. 0000-0002-0537-4509
M.F.K.0000-0002-8590-3860, K.A. N.E 0000-0002-2742-3519

1. Giriş

Obezite, metabolik sendrom, diyabet, kalp-damar hastalıkları, hipertansiyon ve diğer kronik hastalıklar ile ilişkili ciddi bir sağlık problemidir. Son dönemlerde, obezite ve kanser ilişkisi oldukça dikkat çekmektedir. Çalışmalar obezitenin kolon, meme, endometrium, karaciğer, böbrek, özefagus, gastrik, pankreatik, safra kesesi ve lösemi gibi çeşitli kanser türleri ile ilişkili olduğunu, kansere ilişkin mortalite riskini arttırdığını ve tedaviye cevabı azalttığını göstermektedir.

Obezite ve kanser ilişkisinin altında yatan mekanizmalar henüz tam olarak anlaşılabilmiş değildir. Obezite, adipoz dokunun fizyolojik fonksiyonlarında değişikliğe neden olmaktadır ki; bu durum da karsinogenez ve kanser progresyonunda etkin insülin direncine, kronik inflamasyona, endojen cinsiyet hormonlarının düzeyinde artışa ve leptin, plazminojen aktivatör inhibitör-1, adiponektin gibi adipokinlerin sekresyonunda değişikliğe neden olmaktadır.

Obezite ile ilişkili önemli moleküller



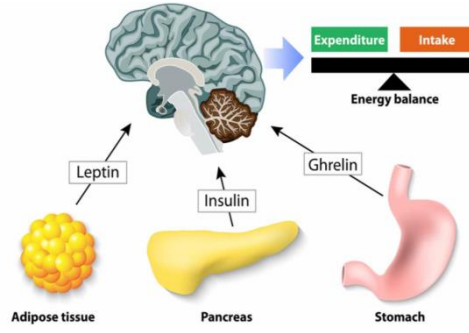
Şekil 1. Obezite ve kanser ilişkisi

Adipokinler

Obezite ile ilgili yağ dokusundaki artışlar, adipokinlerden olan leptin seviyesinde artış ve adiponektin seviyesinde azalma ile ilişkilidir. **Leptin;** yağ dokusundan salınıp iştah ve enerji dengesini düzenler. Aynı zamanda protümorojenik etkiye sahiptir. **Adiponektin;** leptinin protümoriyenik etkilerinin çoğunu dengeler. Obezlerde adiponektin seviyelerindeki azalma tümör hücrelerinin büyümesine neden olur. Leptin ve adiponektinin karşılıklı etkileri olduğu için iki adipokin oranındaki değişimin obezite ve kanser etkileşimi üzerine etkili olduğu öne sürülmüştür.

Steroid Hormonlar

Östrojen, androjen, progesteron ve adrenal steroidlerin obezite ve kanserle ilgisi gösterilmiştir. Östrojen sinyalleri tümör büyümesini artırır, hücrel proliferasyonu uyarır, apoptozu inhibe eder, anjiyojenezi indükler. Ancak biyoaktif androjenlerin ve glukokortikoidlerin seviyeleri hafif ve orta derecede obezitede net bir şekilde değişmez (Şekil 2).

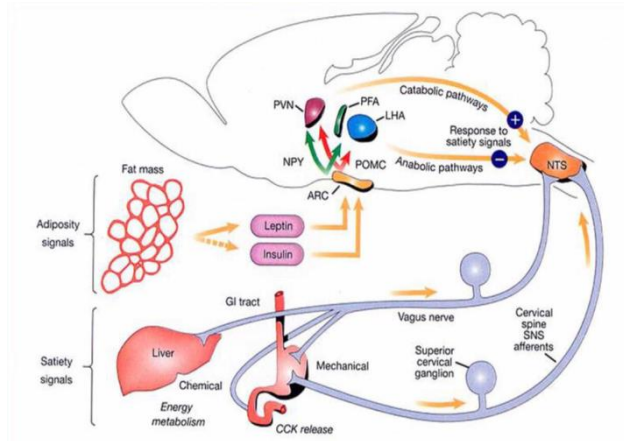


Şekil 2. Androjen ve glukokortid arasındaki denge

İnsülin / İGF Sinyalizasyonu

İnsülin/IGF sinyali, kandaki yüksek glikoz seviyelerine tepki olarak insülin salgılayan pankreastaki beta hücrelerinde üretilir. İnsülinin ayrı olarak IGF-1, büyüme hormonuna cevap olarak karaciğer tarafından salgılanır. İnsülin ve IGF-1, obezitede endometriyal, meme, böbrek, kolorektal ve pankreas dahil olmak üzere sayısız kanser

tipinin riskini artırır. Epidemiyolojik bulgular, hiperinsülineminin meme kanseri proliferasyonunu ve metastazı desteklediğini ve tümörlerin PI3K inhibitörlerine tepkisini derinden etkilediğini gösteren fare kanseri modellerinde yapılan birçok çalışma ile desteklenmiştir (Şekil 3).



Şekil 3. Hiperinsülinemi, kanser proliferasyonu ve metastazı arasındaki ilişki.

2. Sonuç

Obezite, tümör hücrelerinin proliferasyonunu ve metabolizmasını destekleyen, sağ kalım süresini azaltan çok sayıda onkojenik sinyal yolunu aktive eder. Bu nedenle kanserli hastada obezitenin etkisini en aza indirmek

kansere tedavisi için çok önemlidir. Aynı zamanda sağlıklı beslenme ve fiziksel aktivite alışkanlıklarının kazandırılması obezite ile ilişkili kanserlerde morbidite ve mortalitenin önlenmesinde önemli rolü oynar.

KAYNAKLAR

1. Murat URHAN, Gamze AKBULUT, İzmir Kâtip Çelebi Üniversitesi Sağlık Bilimleri Fakültesi Dergisi. Obezite ve Kansere İlişkisi: Leptin Kanserojen bir Adipokin midir? 2017; 2(3): 35-43
2. Kösele, E. Obezite ve Kansere Obesity and Cancer, Türkiye Klinikleri J Nutr Diet-Special Topics .2016; 2(1):69-72.
3. <https://www.diyetisyendunyasi.com/obezitenin-sorumlusu-bu-hormonlar>
4. <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphs.2015.00304/full>