

## Fakten zur Krebsprävention

### Adipositas und Krebs

#### Hintergrund

Seit den 1960er Jahren ist ein kontinuierlicher Anstieg der Adipositas (= ausgeprägtes Übergewicht) in Deutschland und anderen Ländern weltweit zu beobachten. Zeitgleich wurde auch ein Anstieg der Neuerkrankungen bei Krebs, insbesondere Krebs der Gebärmutter schleimhaut (Endometrium), Gallenblasen-, Speiseröhren-, Nierenzell-, Dickdarm-, postmenopausalen Brust- sowie Bauchspeicheldrüsenkrebs beobachtet<sup>11,18</sup>. Diese besorgniserregenden Entwicklungen führten zur verstärkten Forschung in der Frage eines möglichen Zusammenhanges zwischen Adipositas und Krebs.

#### Von der Adipositas zum Krebs

Adipositas fördert Folgeerkrankungen; das Risiko für Störungen im Zucker- und Fettstoffwechsel ist bei ausgeprägtem Übergewicht größer und kann in einem Komplex von schweren Stoffwechselstörungen münden, dem sogenannten Metabolischen Syndrom. Das Metabolische Syndrom ist gekennzeichnet durch eine erhöhte Fettmasse am Stamm, ein niedriges HDL-Cholesterin (= gutes Cholesterin), erhöhte Zucker- und Triglyzeridspiegel im Serum, Bluthochdruck und Insulinresistenz.<sup>7,11,21</sup> Die mit dem Metabolischen Syndrom einhergehende Hyperinsulinämie, die hohen Leptin- und Östrogenspiegel im Blut sowie chronische Entzündungen sind Risiken für die Krebsentstehung (Abb. 1)<sup>21,40</sup>.

Fettgewebe ist nicht nur Energiespeicher, sondern auch sekretorisch überaus aktiv. So bildet es Hormone, welche Appetit und Hunger, den Stoffwechsel, den Blutdruck, die Blutgerinnung oder auch Entzündungsreaktionen beeinflussen. Fettzellen wandeln Vorstufen der Sexualhormone mithilfe eines Enzyms in Östrogene um. Dieser Überschuss an Östrogenen wird in fettleibigen Frauen nicht mehr ausgeglichen, sodass insbesondere in Brust und Gebärmutter schleimhaut unkontrolliertes Zellwachstum bis hin zu Tumoren hervorgerufen werden kann.<sup>20,38</sup> Neben Östrogenen schützt das Fettgewebe aber auch Leptin und Adiponektin (die

sogenannten Adipokine) sowie einige Zytokine wie beispielsweise das Interleukin 6 aus.<sup>31,40</sup> Menschen mit extremem Übergewicht haben mehr Leptin und weniger Adiponektin im Blut als Normalgewichtige. Dieses veränderte Verhältnis der Fetthormone zueinander bedingt, dass wachstumsfördernde Signalwege in Zellen über die Maßen aktiviert oder Kontrollmechanismen abgeschaltet werden könnten.<sup>20</sup> Leptin förderte so zum Beispiel in Zellkultur- und Tierversuchen das Wachstum von Darmkrebs-, Brustkrebs, Prostatakrebs- und Eierstockkrebszellen.<sup>6,12,15,16,19,25,35</sup> Viel Adiponektin im Blut unterdrückt die Bildung von Tumoren<sup>17,34</sup>; allerdings sind die Adiponektinwerte bei adipösen Menschen deutlich verringert, sodass dadurch möglicherweise Tumore des Darms, des Uterus oder der Brust gefördert werden<sup>1,8,9,39</sup>.

Ist die Körperfettmasse bei Männern und Frauen auf mehr als 20 beziehungsweise mehr als 30 Prozent des Körpergewichts erhöht, ist die zelluläre Verwertung von Glukose häufig gestört; eine Insulinresistenz und ein Diabetes mellitus Typ 2 sind die Folgen. Es zirkuliert vermehrt Insulin im Blut, welches Zellwachstum fördert. Ein gleichzeitiger Rückgang der IGF-bindenden Proteine (IGF = Insulin-like growth factor) im Blut führt zu einem Anstieg an frei verfügbaren Wachstumsfaktoren, die ebenfalls Zellwachstum fördern und somit das Entartungsrisiko erhöhen können.<sup>31,40</sup> Gleichzeitig ist der Spiegel an freien Fettsäuren im Blut oder auch in bestimmten Organen, z.B. dem Brustgewebe, erhöht und kann zu einer direkten „Energieversorgung“ von benachbarten Tumorzellen beitragen, wie beim Brustkrebs bereits experimentell bestätigt wurde. Im Rahmen von unterschwelligen Entzündungsreaktionen wandern schließlich Zellen des Immunsystems in das Fettgewebe ein, sie charakterisieren zusammen mit den Zytokinen des Fettgewebes einen chronischen Entzündungsprozess. Insbesondere die sogenannten tumor-assoziierten Makrophagen (TAMs) stehen im Verdacht, bei stark übergewichtigen Frauen den Brustkrebs zu fördern<sup>24</sup>.

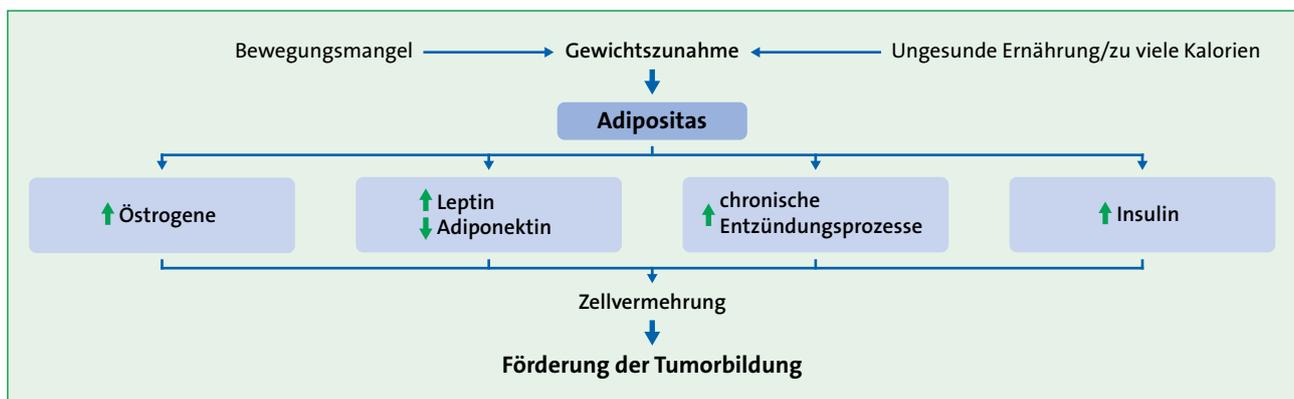


Abbildung 1: Faktoren, die bei Adipositas zur Krebsentstehung beitragen können.<sup>2</sup> Darstellung: Deutsches Krebsforschungszentrum, Stabsstelle Krebsprävention, 2014

## Adipositas und Krebsrisiko

Das Risiko, an Krebs zu erkranken, nimmt mit ansteigendem BMI-Wert zu<sup>3</sup>. In Deutschland lassen sich jährlich schätzungsweise drei Prozent der Krebsfälle bei Männern und circa fünf Prozent bei den Frauen durch Adipositas begründen<sup>32</sup>. Bei bestimmten Krebsarten, wie zum Beispiel Brustkrebs und Darmkrebs, besteht jedoch häufig ein starker Zusammenhang zwischen dem Erkrankungsrisiko und einer langjährigen hochkalorischen Energieaufnahme und Adipositas.<sup>14</sup> Tabelle 1 gibt die Erhöhung des Erkrankungsrisikos infolge einer Gewichtszunahme für diejenigen Krebsarten an, deren Entstehung nachweislich durch Adipositas gefördert wird.<sup>11,33,41</sup>

Erste Studien weisen darauf hin, dass möglicherweise eine Risikoerhöhung durch Adipositas noch auf weitere Krebserkrankungen zutrifft. So steht die Fettleibigkeit ebenfalls im Verdacht, insbesondere B-Zell-Lymphome (Non-Hodgkin-Lymphom) und fortgeschrittene Prostatakarzinome zu fördern.<sup>13,22,30</sup>

**Tabelle 1: Erhöhung des Erkrankungsrisikos für bestimmte Krebsarten bei Gewichtszunahme<sup>11,33,41</sup>.**

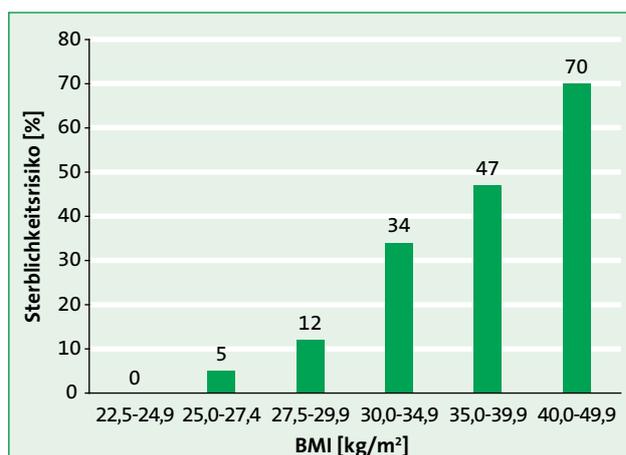
Krebsart	Erhöhung des Erkrankungsrisikos bei Gewichtszunahme um 5 BMI-Einheiten	
	Männer	Frauen
Endometriumkarzinom	–	60 %
Gallenblasenkrebs	keine nachweisbare Erhöhung	60 %
Speiseröhrenkrebs (Adenokarzinom)	50 %	50 %
Nierenzellkrebs	20 %	30 %
Dickdarmkrebs	20 %	10 %
Brustkrebs (postmenopausal)	–	10 %
Bauchspeicheldrüsenkrebs	keine nachweisbare Erhöhung	10 %

## Adipositas und Krebssterblichkeit

Die Sterblichkeit bei Krebspatienten ist bei adipösen Männern und Frauen zwischen 52 und 88 Prozent höher als bei Normalgewichtigen<sup>4,28</sup>. Das Risiko, an Krebs zu versterben, erhöht sich dabei mit steigendem BMI-Wert (Abb. 2)<sup>10</sup>.

## Vorteile einer Gewichtsreduktion für die Krebsprävention

Adipositas und ihre Folgen gehören zu den vermeidbaren Gesundheitsrisiken. Daher sollte der Prävention stets mehr Raum gegeben werden als der Behandlung und Gewichtsreduktion. Es ist sehr wichtig, bereits bei Kindern eine gesunde Lebensweise (gesunde Ernährung, ausreichend Bewegung) zu fördern und somit die extreme Gewichtszunahme von vornherein zu verhindern. Dies ist insbesondere



**Abbildung 2: Sterblichkeitsrisiko für Krebs in Abhängigkeit vom BMI-Wert<sup>10</sup>.**

von Bedeutung, da die Anzahl von Fettzellen im Menschen bis etwa zum achten/neunten Lebensjahr festgelegt wird und im Erwachsenenalter erhalten bleibt. Eine spätere nachhaltige Gewichtsreduktion ist daher nur schwer zu erreichen, und die Effekte zur Risikoverminderung für die Folgeerkrankungen der Adipositas einschließlich Krebs sind noch sehr vage: Eine Gewichtsreduktion von etwa neun Kilogramm senkte in einer Studie das Krebsrisiko um bis zu 14 Prozent<sup>29</sup>. Gestützt wird dies durch eine Metaanalyse von Daten extrem übergewichtiger Menschen, welche eine Magenverkleinerung („bariatrische Operation“) erhalten hatten. Hier verringerte sich das allgemeine Krebsrisiko bei Frauen um 32 Prozent, während die Operation bei Männern keinen Einfluss hatte.<sup>36</sup> Nach einer Magenverkleinerung scheinen zudem stark übergewichtige Menschen kein signifikant höheres Risiko für Brust-, Prostata-, Darm-, Uterus-, Nieren-, Bauchspeicheldrüsen-, Gallenblasen- oder Ösophaguskrebs zu haben als Normalgewichtige<sup>27</sup>. Der Gewichtsverlust führt wahrscheinlich zu einer veränderten Genexpression im Fettgewebe, wodurch Entzündungsmarker, Hormone (Steroide) und Wachstumsfaktoren (IGF) weniger stark freigesetzt werden. Dies könnte schließlich chronische Entzündungsreaktionen und andere krebsfördernde Prozesse verringern sowie die Folgeerkrankungen der Adipositas verhindern.<sup>5</sup> Wichtig ist vor diesem Hintergrund auch die dauerhafte Umstellung auf einen gesunden Lebensstil mit ausgewogener Ernährung, ausreichend Bewegung, Rauchverzicht und wenig Alkohol. In den meisten Fällen jedoch wird dies im Alltag nicht erreicht, sodass ein Kreislauf aus Abnehmen und wiederholtem Zunehmen („Jo-Jo-Effekt“) entsteht. Die Gefahr: Die wechselnde Energiezufuhr während und nach einer Jo-Jo-Diät verringert das Risiko für adipositasabhängige Tumoren nicht und kann es möglicherweise sogar noch erhöhen.<sup>23,37</sup>

## Impressum

© 2014 Deutsches Krebsforschungszentrum, Heidelberg

Autor: Dr. Marcus Mau

In Zusammenarbeit mit Prof. Dr. R. Kaaks, Prof. Dr. M. J. Müller, Prof. Dr. Herzig und Mitarbeitern des Krebsinformationsdienstes (KID)

Layout, Illustration, Satz: Dipl.-Biol. Sarah Kahnert

Zitierweise: Deutsches Krebsforschungszentrum (Hrsg.) Adipositas und Krebs. Fakten zur Krebsprävention, Heidelberg, 2014

## Verantwortlich für den Inhalt:

Dr. Martina Pötschke-Langer

Deutsches Krebsforschungszentrum  
Stabsstelle Krebsprävention und

WHO-Kollaborationszentrum für Tabakkontrolle  
Im Neuenheimer Feld 280, 69120 Heidelberg  
Fax: 06221 42 30 20, E-Mail: who-cc@dkfz.de

Gefördert von der Klaus Tschira Stiftung gGmbH

Diese Publikation ist im Internet abrufbar unter: [www.dkfz.de/krebspraevention](http://www.dkfz.de/krebspraevention).

## Literatur

- 1 Barb D, Williams CJ, Neuwirth AK & Mantzoros CS (2007) Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr* 86, s858–s866
- 2 Bardou M, Barkun AN & Martel M (2013) Obesity and colorectal cancer. *Gut* 62: 933–947
- 3 Calle EE & Kaaks R (2004) Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 4: 579–591
- 4 Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K & Thun MJ (2003) Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 348: 1625–1638
- 5 Campbell KL, Foster-Schubert KE, Makar KW, Kratz M, Haggman D, Schur EA, Habermann N, Horton M, Abbenhardt C, Kuan LY, Xiao L, Davison J, Morgan M, Wang CY, Duggan C, McTiernan A & Ulrich CM (2013) Gene expression changes in adipose tissue with diet- and/or exercise-induced weight loss. *Cancer Prev Res* 6: 217–231
- 6 Choi JH, Park SH, Leung PC & Choi KC (2005) Expression of leptin receptors and potential effects of leptin on the cell growth and activation of mitogen-activated protein kinases in ovarian cancer cells. *J Clin Endocrinol Metab* 90: 207–210
- 7 Cowey S & Hardy RW (2006) The metabolic syndrome: a high-risk state for cancer? *Am J Pathol* 169: 1505–1522
- 8 Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, Bonnet F, Laville M, Lukanova A, Rinaldi S, Dossus L, Slimani N, Lundin E, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Mesrine S, Joulin V, Linseisen J, Rohrmann S, Pischon T, Boeing H, Trichopoulos D, Trichopoulou A, Benetou V, Palli D, Berrino F, Tumino R, Sacerdote C, Mattiello A, Quirós JR, Mendez MA, Sánchez MJ, Larrañaga N, Tormo MJ, Ardanaz E, Bueno-de-Mesquita HB, Peeters PH, van Gils CH, Khaw KT, Bingham S, Allen N, Key T, Jenab M & Riboli E (2007) Plasma adiponectin levels and endometrial cancer risk in pre- and postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 255–263
- 9 Dal Maso L, Augustin LS, Karalis A, Talamini R, Franceschi S, Trichopoulos D, Mantzoros CS & La Vecchia C (2004) Circulating adiponectin and endometrial cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab* 89: 1160–1163
- 10 De Gonzalez AB, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, Moore SC, Tobias GS, Anton-Culver H, Freeman LB, Beeson WL, Clipp SL, English DR, Folsom AR, Freedman DM, Giles G, Hakanson N, Henderson KD, Hoffman-Bolton J, Hoppin JA, Koenig KL, Lee I-M, Linet MS, Park Y, Ocobelli G, Schatzkin A, Sesso HD, Weiderpass E, Willcox BJ, Wolk A, Zeleniuch-Jacquotte A, Willett WC & Thun MJ (2010) Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med* 363: 2211–2219
- 11 Deutsche Adipositas-Gesellschaft (DAG) e.V., Deutsche Diabetes Gesellschaft (DDG), Deutsche Gesellschaft für Ernährung (DGE) e.V. & Deutsche Gesellschaft für Ernährungsmedizin (DGEM) e.V. (2013) Interdisziplinäre Leitlinie der Qualität S3 zur „Prävention und Therapie der Adipositas“. 2. Auflage
- 12 Dieudonne MN (2002) Leptin mediates a proliferative response in human MCF7 breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun* 293: 622–628
- 13 Discacciati A, Orsini N & Wolk A (2012) Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer – a dose-response metaanalysis of prospective studies. *Annals of Oncology* 23: 1665–1671
- 14 Fair AM & Montgomery K (2009) Energy balance, physical activity and cancer risk. Chapter 3, in: Verma M (ed). *Cancer epidemiology. Methods of Molecular Biology*, Vol. 472, Humana Press, Totowa, NJ, USA: 57–87
- 15 Hardwick JC, Van Den Brink GR, Offerhaus GJ, Van Deventer SJ & Peppelenbosch MP (2001) Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells. *Gastroenterol* 121: 79–90
- 16 Howard JM, Pidgeon GP & Reynolds JV (2010) Leptin and gastro-intestinal malignancies. *Obes Rev* 11: 863–874
- 17 Hu E, Liang P & Spiegelman BM (1996) AdipoQ is a novel adipose-specific gene dysregulated in obesity. *J Biol Chem* 271: 10697–10703
- 18 International Agency for Research on Cancer (IARC) (2002) Weight control and physical activity. *IARC Handbooks of Cancer Prevention*, Vol. 6, IARC Press, France
- 19 Jarde T, Perrier S, Vasson MP & Caldefie-Chezet F (2011) Molecular mechanisms of leptin and adiponectin in breast cancer. *Eur J Cancer* 47: 33–43
- 20 Kaaks R, Lukanova A & Kurzer MS (2002) Obesity, endogenous hormones and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 11: 1531–1543
- 21 Khandekar MJ, Cohen P & Spiegelman BM (2011) Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nat Rev Cancer* 11: 886–895
- 22 Larsson SC & Wolk A (2011) Body mass index and risk of non-Hodgkin's and Hodgkin's lymphoma: A meta-analysis of prospective studies. *Eur J Cancer* 47: 2422–2430
- 23 Nagle CM, Marquart L, Bain CJ, O'Brien S, Lahmann PH, Quinn M, Oehler MK, Obermair A, Spurdle AB, Webb PM; Australian National Endometrial Cancer Study Group (2013) Impact of weight change and weight cycling on risk of different subtypes of endometrial cancer. *Eur J Cancer* 49: 2717–2726

- 24 Morris PG, Hudis CA, Giri D, Morrow M, Falcone DJ, Zhou XK, Du B, Brogi E, Crawford CB, Kopelovich L, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ (2011) Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer. *Cancer Prev Res (Phila)* 4: 1021–1029
- 25 Onuma M, Bub JD, Rummel TL & Iwamoto Y (2003) Prostate cancer cell-adipocyte interaction: leptin mediates androgen-independent prostate cancer cell proliferation through c-Jun NH2-terminal kinase. *J Biol Chem* 278: 42660–42667
- 26 Osorio-Costa F, Rocha GZ, Dias MM & Carvalheira JB (2009) Epidemiological and molecular mechanisms aspects linking obesity and cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 53: 213–226
- 27 Ostlund MP, Lu Y & Lagergren J (2010) Risk of obesity-related cancer after obesity surgery in a population-based cohort study. *Ann Surg* 252: 972–976
- 28 Park J, Euhus DM & Scherer PE (2011) Paracrine and endocrine effects of adipose tissue on cancer development and progression. *Endocr Rev* 32: 550–570
- 29 Parker ED & Folsom AR (2003) Intentional weight loss and incidence of obesity-related cancers: the Iowa Women's Health Study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 27: 1447–1452
- 30 Patel AV, Diver WR, Teras LR, Birmann BM & Gapstur SM (2013) Body mass index, height and risk of lymphoid neoplasms in a large United States cohort. *Leukemia & Lymphoma* 54: 1221–1227
- 31 Renehan AG, Roberts DL, & Dive C (2008) Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem* 114: 71–83
- 32 Renehan AG, Soerjomataram I, Tyson M, Egger M, Zwahlen M, Coebergh JW & Buchan I (2010) Incident cancer burden attributable to excess body mass index in 30 European countries. *Int J Cancer* 126: 692–702
- 33 Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF & Zwahlen M (2008) Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 371: 569–578
- 34 Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G & Lodish HF (1995) A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 270: 26746–26749
- 35 Snoussi K, Strosberg AD, Bouaouina N, Ben Ahmed S, Helal AN & Chouchane L (2006) Leptin and leptin receptor polymorphisms are associated with increased risk and poor prognosis of breast carcinoma. *BMC Cancer* 6: 38
- 36 Tee MC, Cao Y, Warnock GL, Hu FB & Chavarro JE (2013) Effect of bariatric surgery on oncologic outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Surg Endosc* 27: 4449–4456
- 37 Thompson HJ & McTiernan A (2011) Weight cycling and cancer: weighing the evidence of intermittent caloric restriction and cancer risk. *Cancer Prev Res* 4: 1736–1742
- 38 Travis RC & Key TJ (2003) Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res* 5: 239–247
- 39 Tworoger SS, Eliassen AH, Kelesidis T, Colditz GA, Willett WC, Mantzoros CS & Hankinson SE (2007) Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 92: 1510–1516
- 40 Van Kruijsdijk RCM, van der Wall E & Visseren FLJ (2009) Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 18: 2569–2578
- 41 World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research (2007) Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington DC