

# Übergewicht, Adipositas und Krebsrisiko

**Dass überschüssige Kilos zu kardiovaskulären Erkrankungen führen, ist fast schon Allgemeinwissen; aber auch das Krebsrisiko steigt durch zu viel Fett.**

In den vergangenen Jahrzehnten ist der Anteil an übergewichtigen und adipösen Personen sowohl in den Industrieländern als auch in weniger entwickelten Ländern angestiegen. Man schätzt, dass heute etwa 50% der erwachsenen Männer und 35% der erwachsenen Frauen in Europa entweder übergewichtig oder adipös sind. Dabei gilt als Übergewicht ein Body-Mass-Index (BMI) von 25,0 bis 29,9, als Adipositas ein BMI ab 30,0. Obwohl es in einzelnen Bevölkerungsgruppen bzw. bestimmten ethnischen Gruppen recht unterschiedliche Ausprägungen der genetischen Anlagen zur Entwicklung von Übergewicht und Adipositas gibt, muss man doch davon ausgehen, dass die rapide Zunahme an adipösen und übergewichtigen Personen in den letzten Jahrzehnten vor allem durch eine negative Veränderung des Lebensstils – charakterisiert durch ein Umsichgreifen falscher Ernährungsgewohnheiten und immer ausgeprägteren Bewegungsmangels – bedingt ist. So hat etwa der Anteil der Adipösen in den USA zwischen 1991 und 2000 um 61% zugenommen, in Großbritannien zwischen 1987 und 1997 immerhin um 10%. Das MONICA-Projekt, eine von der WHO geleitete große internationale Studie zum Monitoring von kardiovaskulären Risikofaktoren, ergab eine Adipositasprävalenz von mehr als 20% in Teilen Westeuropas und der USA während der neunziger Jahre. In manchen westeuropäischen Ländern erreicht die Adipositas sogar Prävalenzraten von 35%. Dabei ist generell der Anteil an adipösen und übergewichtigen Personen in städtischen Gebieten höher als auf dem Land. In Entwicklungsländern ist zwar nach wie vor der Anteil an Adipösen und Übergewichtigen weitaus geringer als in Industrienationen, aber in manchen städtischen Gebieten von Namibia, Zimbabwe, der Türkei, Guatemala, Honduras, Mexiko oder Peru liegt die Prävalenz der Adipositas ebenfalls schon bei 10 bis 15%. Und in einzelnen Ländern, wie Ägypten, sind sogar Rekordprävalenzen von 30 bis 35%, die also westeuropäischen „Standards“ entsprechen, zu beobachten. Nimmt man den Bereich des Übergewichts dazu, wird die Situation entsprechend noch dramatischer. In einer rezenten US-Studie hatten 56% aller Teilnehmer einen BMI von mehr als 25,0, andere Studien sprechen sogar schon von 61%.

**Der Body-Mass-Index** ist definiert als Gewicht in Kilogramm dividiert durch das Quadrat der in Metern angegebenen Körpergröße. Eine 1,75m große und 81kg schwere Person hätte also nach dieser Formel einen BMI von  $81/1,75^2 = 81/3,0625 = 26,45$  (gerundet) und wäre somit bereits übergewichtig. Obwohl man klarerweise mittels BMI-Berechnung per se nicht zwischen fettfreier Körpermasse und Fettgewebe unterscheiden kann, korreliert der BMI im allgemeinen gut mit dem Körperfettanteil; allerdings kann ein und derselbe BMI-Wert, etwa aufgrund unterschiedlicher Muskelmassen, verschiedene Fettanteile bedeuten. Im Zweifelsfall ist es empfehlenswert, zusätzliche Parameter, wie die Waist-to-hip-Ratio oder einfach die Messung des Bauchumfanges, zu verwenden.

**Viele Fälle vermeidbar.** Aufgrund der im Folgenden dargestellten Inzidenzsteigerungen einzelner Krebsarten und Prävalenzzahlen der Adipositas, die sich im wesentlichen auf Daten aus dem MONICA-Projekt stützen, haben Bergström und Mitarbeiter neulich errechnet, dass allein in Europa 40% aller Endometriumkarzinome, knapp 25% aller Nierenzellkarzinome und jeweils ca. 10% aller Karzinome der weiblichen Brust und des Kolons vermeidbar wären, wenn die Betroffenen ihr Gewicht unter einem BMI von 25,0 hielten. In absoluten Zahlen sind das pro Jahr allein in der EU 35.000 neue Krebsfälle durch Adipositas und weitere 37.000 durch Übergewicht.

Allerdings existieren so gut wie keine Studien, die darüber Auskunft geben, ob die Reduktion eines einmal bestehenden Übergewichts, bzw. einer Adipositas, das erhöhte Krebsrisiko auch tatsächlich nachhaltig reduziert.

## **1.) Einzelne Krebsarten**

### **1.1 Kolorektales Karzinom**

Ab einem BMI von 28,5 steigt das Risiko für die Entwicklung eines kolorektalen Karzinoms deutlich an. Das haben Daten aus Fallkontroll- und prospektiven Kohortenstudien übereinstimmend ergeben. In den höchsten BMI-Kategorien ist das Risiko für Männer um 60%, für Frauen um 30% gesteigert. Einigen Studien zufolge ist diese Assoziation für Kolonkarzinome stärker als für Rektumkarzinome. Auch scheint das distale Kolon stärker betroffen zu sein als das proximale. Außerdem gibt es eine Assoziation zwischen großen kolorektalen Adenomen und BMI, was darauf hindeuten scheint, dass Adipositas auch die Progression vom Adenom zum Karzinom fördert.

### **1.2 Mammakarzinom**

Schon seit den siebziger Jahren gibt es Hinweise auf einen Zusammenhang zwischen BMI und Brustkrebs. Viele Studien haben inzwischen deutlich gemacht, dass in diesem Zusammenhang scharf zwischen prämenopausalen und postmenopausalen Frauen unterschieden werden muss. Fallkontroll- und Kohortenstudien haben gezeigt, dass prämenopausale Frauen, die einen hohen BMI haben oder während ihres Erwachsenenalters an Gewicht zunehmen, ein reduziertes Mammakarzinomrisiko aufweisen. Dieser Vorteil bleibt auch nach Korrektur bezüglich anderer reproduktiver und Lebensstilfaktoren bestehen. Der Cut-off scheint hier bei einem BMI von 28,0 zu liegen; darunter verschwindet diese Risikominderung. Interessant ist auch, dass diese Risikominderung in Ländern, in denen generell ein niedriges Mammakarzinomrisiko herrscht, nicht zu beobachten ist. In diesen Ländern ist allerdings auch die Inzidenz an Übergewicht und Adipositas in der Regel gering.

**Postmenopausale Frauen** haben hingegen, wie einige Fallkontrollstudien zeigten, ein ungefähr um 40% erhöhtes Risiko für ein Mammakarzinom, wenn sie sich in der höchsten BMI-Quartile oder -Quintile befinden. In prospektiven Kohortenstudien zeigte sich diese Risikoerhöhung ebenfalls, allerdings moderater – sie liegt um die 20%. Diese Assoziation wird mit zunehmendem Alter und mit der Zahl der postmenopausalen Jahre stärker, hängt jedoch nicht von anderen reproduktiven oder Lebensstilfaktoren – auch nicht von physischer Aktivität – ab. In Zusammenschau mit der prämenopausalen Situation ist das mit dem postmenopausalen Alter zunehmende Mammakarzinomrisiko logisch erklärbar: Das durch die prämenopausale Adipositas reduzierte Karzinomrisiko muss zunächst ausgeglichen werden, um dann in späteren Jahren anzusteigen.

In einigen Studien fand sich ein höheres Mammakarzinomrisiko für Frauen, die niemals eine HRT erhalten hatten. Das steht im Einklang mit der Hypothese, dass der Effekt der Adipositas auf das Brustkrebsrisiko durch eine erhöhte endogene Östrogenproduktion mediiert sein könnte.

### **1.3 Endometriumkarzinom**

Auch für eine Assoziation zwischen erhöhtem BMI und Endometriumkarzinom existieren überzeugende Daten. Die meisten Fallkontrollstudien geben eine lineare Risikoerhöhung ab einem BMI von 25,0 auf bis zu 200–400% an. Prospektive Kohortenstudien schätzen auch hier das Risiko moderater ein, nämlich auf den Faktor 2,2. Nur wenige Studien haben versucht, den Unterschied zwischen prä- und postmenopausaler BMI-Erhöhung für das Risiko eines Endometriumkarzinoms zu evaluieren, aber es scheint sich hier um ein Risiko zu handeln, das sich durch das gesamte Erwachsenenalter zieht, wobei der Gewichtszuwachs während des Erwachsenenlebens sogar eine größere Rolle spielt als das absolute Gewicht kurz vor Krankheitsmanifestation.

### **1.4 Andere Karzinome**

Die meisten Studien fanden keinen Zusammenhang zwischen BMI-Erhöhung und dem Auftreten von Prostatakarzinomen. Allerdings existieren widersprüchliche Daten über die Assoziation des Prostata-Ca mit der Körperfettverteilung, der Körpergröße als Erwachsener und der Körpermasse als Jugendlicher.

Für Nierenzellkarzinome findet sich in fast allen Studien eine Verdoppelung der Inzidenz für die höchsten BMI-Kategorien, mit einem Risikozuwachs von 70% für Männer und 100% für Frauen.

Eine beschränkte Anzahl von Studien haben auch einen Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI und Adenokarzinomen des Ösophagus und der Cardia ergeben. Für andere Karzinome, wie etwa am Ovar, der Zervix, der Schilddrüse, der Leber, dem Pankreas, der Gallenblase, den Hoden sowie dem Kopf- und Halsbereich, sind die Daten spärlich und widersprüchlich, so dass hier keine eindeutigen Aussagen möglich sind.

Zwischen BMI und Lungenkrebs scheint es einen inversen Zusammenhang zu geben, der jedoch durch Zigarettenrauchen stark beeinflusst wird.

## **2.) Zugrunde liegende Mechanismen**

Der Zusammenhang zwischen erhöhtem BMI und gesteigertem Krebsrisiko legt die Vermutung nahe, dass eine erhöhte Energiezufuhr einen Risikofaktor für die Entstehung von Malignomen darstellt. Diese Vermutung wird unter anderem durch die Beobachtung gestützt, dass eine eingeschränkte Energiezufuhr über die Nahrung bei diversen Tierarten einen starken Schutz gegen die Entstehung verschiedener Tumoren bedeutet. Beim Menschen gibt es weitere Hinweise darauf, dass regelmäßige körperliche Bewegung gegen Karzinome der Mamma, des Kolons und möglicherweise auch des Endometriums schützt. Für den Effekt, den positive Energiebilanz und Adipositas auf das Krebsrisiko haben, wurden mehrere Mechanismen vorgeschlagen, unter anderem das verstärkte Anfallen freier Radikale bzw. oxidierter Moleküle und die oxidative Schädigung der DNA, Veränderungen an Karzinogen-metabolisierenden Enzymen oder an der Homöostase der Gewebsgröße, schließlich Veränderungen im Hormonmetabolismus. Allerdings existieren für den Menschen lediglich für die letztere Hypothese auch Daten.

**Hormonelle Veränderungen.** Für Mamma-, Endometrium und Kolonkarzinome könnten Veränderungen des Metabolismus von Androgenen, Östrogenen, Progesteron, Insulin und IGF-1 („Insulin-Like Growth Factor 1“) verantwortlich sein. Sexualsteroiden regulieren die Balance zwischen Zelldifferenzierung, -proliferation und Apoptose und könnten auch das selektive Wachstum von präneoplastischen oder neoplastischen Zellen fördern. Die erhöhten Spiegel an Sexualsteroiden sind durch die aufgrund der Insulinresistenz erhöhten Insulinspiegel zu erklären. Die Hyperinsulinämie führt unter anderem zu einer Reduktion der Synthese von IGF-bindendem Globulin, was wiederum die Aktivität von freiem IGF-1 erhöht.

IGF-1 und Insulin selbst inhibieren wiederum die Produktion von sexualhormonbindendem Globulin (SHBG), was zur Erhöhung der Serumspiegel freier Sexualsteroiden führt. Außerdem synthetisiert bei Männern und postmenopausalen Frauen das Fettgewebe selbst Östrogene aus Androgenvorstufen.

Der Zusammenhang zwischen hohen Östrogen- sowie Progesteronkonzentrationen und dem Auftreten von Brustkrebs scheint erwiesen zu sein, worauf auch das erhöhte Brustkrebsrisiko durch Hormonersatztherapie in der Postmenopause hinweist. Der inverse Zusammenhang zwischen BMI und Brustkrebs bei Frauen vor der Menopause ist hingegen derzeit nicht suffizient erklärbar.

Für Endometriumkarzinome spielen vor allem erhöhte Östrogenspiegel bei relativem Progesteronmangel eine Rolle, weiters auch erhöhte Androgenspiegel. Schließlich gibt es auch einen Zusammenhang zwischen Polyzystischem Ovarialsyndrom (PCOS) und Endometriumkarzinom. Das PCOS ist wiederum bei Insulinresistenz und chronischer Hyperinsulinämie, also auch bei Typ-2-Diabetes, sehr häufig, womit sich wiederum die Verbindung zur Adipositas ergibt. Typ-2-Diabetes selbst – eine häufige Konsequenz länger bestehender Adipositas – ist ein gut etablierter Risikofaktor für Endometriumkarzinom. Eine Studie zeigte auch eine positive Korrelation zwischen Endometriumkarzinom und erhöhten Plasmaspiegeln von C-Peptid, einem Marker der pankreatischen Insulinsekretion.

**Weitere Mechanismen.** Hyperinsulinämie soll nach einer Hypothese auch der direkte Link zwischen Adipositas und physischer Inaktivität einerseits und Kolonkarzinomen andererseits sein. Dafür spricht indirekt auch, dass Menschen mit hohem Konsum an raffinierten Kohlehydraten und niedriger Zufuhr an Ballaststoffen, Obst und Gemüse ein erhöhtes Kolonkarzinomrisiko haben, da eine solche Ernährung zur Hyperinsulinämie prädestiniert. Ösophaguskarzinome sind in mindestens 50% der Fälle durch Reflux bedingt, der wiederum bei Adipösen häufiger auftritt.

Nierenzellkarzinome treten bei Diabetikern häufiger auf – ein Zusammenhang mit Hyperinsulinämie wird vermutet, allerdings ist unklar, auf welchem Weg die Karzinogenese hier gefördert wird.

**Die Therapie** bzw. Prävention dieses Risikos ist allerdings denkbar einfach: Bewegung und vernünftige Ernährung sind auch hier – einmal mehr – die Zauberworte.

*Redaktion: Dr. Norbert Hasenöhrl*

*Auf wissenschaftliche Richtigkeit überprüft von  
Univ.-Prof. Dr. Bernhard Ludvik  
Univ.-Klinik für Innere Medizin III, Wien*

Dieser Artikel beruht auf einem Literaturreview in „Lancet Oncology“: Bianchini F et al.: Overweight, obesity, and cancer risk. Lancet Oncol 2002;3:565–574