

Az elhízás szerepe a gasztroenterológiai kórképekben

Gyökeres Tibor, Király Ágnes, Lakatos László, Madácsy László

A kóros kövérség vagy elhízás és a leggyakoribb gasztroenterológiai megbetegedések közti potenciális összefüggések kerülnek tárgyalásra a jelen, hiánypótló közleményben. Amíg az elhízás és a cardiovascularis megbetegedések közötti kapcsolat széles körű orvosi publicitást kapott az utóbbi években, addig gasztroenterológiai vonatkozásairól kevés az írásos anyag. Az elhízásról mint népbetegségről, külföldi és hazai gyakoriságáról, közegészségügyi veszélyeiről adott általános áttekintést követően az egyes szervrendszerek szerinti felosztásban kerülnek részletezésre a kövérséggel összefüggő legfontosabb gasztroenterológiai megbetegedések – a gastrooesophagealis reflux betegség, a zsírmáj, az epeköbetelegség, a hasnyálmirigy betegségei és a colorectalis carcinoma –, ezek incidenciája, patomechanizmusa és következményei. Végül említés történik a megelőzés és a kezelés lehetőségeiről.

elhízás, gasztroenterológiai megbetegedések, gastrooesophagealis reflux betegség, zsírmáj, epeköbetelegség, a hasnyálmirigy betegségei, colorectalis carcinoma, prevenció

THE ROLE OF OBESITY IN GASTROENTEROLOGICAL DISEASES

This paper reviews the current knowledge on the association of obesity and gastrointestinal disorders. While the relationship between obesity and cardiovascular disorders has recently gained wide professional publicity, there are few data on the gastroenterological aspects of obesity. After a discussion on obesity as an epidemic, its international and national prevalence, and public health risks, the most common obesity-related gastrointestinal disorders, their incidence, pathomechanism and consequences are presented by the organ systems affected, including gastrooesophageal reflux disease, fatty liver, gallstone disease, diseases of the pancreas, and colorectal carcinoma. Finally, the means of prevention and treatment are summarized.

obesity, gastroenterological diseases, gastrooesophageal reflux disease, fatty liver, gallstone disease, diseases of the pancreas, colorectal carcinoma, prevention

dr. Madácsy László (levelező szerző/correspondence): Fejér Megyei Szent György Kórház, I. Sz. Belgyógyászati Osztály/1st Department of Internal Medicine, Szent György Hospital of County Fejér; H-8000 Székesfehérvár, Seregélyesi út 3. E-mail: Imadacsy@mail.fmkorhaz.hu

dr. Gyökeres Tibor: MÁV Kórház és Központi Rendelőintézet, Gasztroenterológiai Osztály, Budapest/Hospital and Central Clinic of the Hungarian Railways, Department of Gastroenterology; Budapest

dr. Király Ágnes: Pécsi Tudományegyetem, Általános Orvostudományi Kar, Családorvostani Intézet és III. Sz. Belgyógyászati Klinika/ University of Pécs, Faculty of Medicine, 3rd Department of Internal Medicine; Pécs

dr. Lakatos László: Csolnoky Ferenc Megyei Kórház, I. Sz. Belgyógyászati Osztály/ Csolnoky Ferenc County Hospital, 1st Department of Internal Medicine; Veszprém

Érkezett: 2005. november 8. Elfogadva: 2006. május 2.

A kóros kövérség (elhízás, obesitas) az utóbbi tíz évben a fejlett országokban szociális problémából valódi népbetegséggé nőtte ki magát, olyannyira, hogy a dohányzás mögött a második helyet foglalja el a megelőzhető halálóki tényezők között (1). A WHO adatai szerint a BMI (body mass index: testtömeg/testfelszín) alapján a teljes amerikai populáció 64%-a a túlsúlyos (BMI >25 ttkg/m²) vagy kórosan kövér (BMI >30 ttkg/m²) kategóriába esik (1, 2). Az obesitas okozta megbetegedések kezelési költségei az Egyesült Államokban 78,5 milliárd dollár többletkiadást jelentenek évente (1). Magyarországon a 2004-es

statisztikai adatok szerint az obesitas a teljes populáció több mint 50%-át érinti, ezzel hazánk az Egyesült Államok mögött a hatodik helyen áll a kövérségi világranglistán. Nyilvánvaló, hogy a jövőben ez a tendencia tovább romlik, hiszen az utóbbi 25 évben az Egyesült Államokban az elhízott gyermekek aránya megkétszereződött (2).

Az elhízás világméretű, robbanásszerű epidémiája hátterében számos szociológiai, életmódbeli és ösztorsadalmi tényező együttes, egy irányba ható változása áll (ülőmunka elterjedése, az étkezési szokások változása, éttermek „super size” marketingje, a testmoz-

1. TÁBLÁZAT

Az elhízással összefüggésbe hozható megbetegedések előfordulásuk gyakorisága szerint (a gasztroenterológiai megbetegedéseket dőlt betűvel kiemeltük)

Nagy kockázat (OR>2):

- epehólyag-kövesség,
- gastrooesophagealis reflux betegség,
- májsteatosis (zsírmáj),
- 2-es típusú diabetes mellitus,
- magasvérnyomás-betegség,
- ischaemiás szívbetegség,
- hyperlipidaemia,
- inzulinrezisztencia,
- arteriosclerosis,
- hyperuricaemia, köszvény,
- alvási apnoe szindróma,
- osteoarthritis.

Kis kockázat (OR>1):

- nem alkoholos steatohepatitis és cirrhosis,
- hepatocellularis carcinoma,
- cardia környéki malignus daganatok,
- pancreatitis,
- malignus pancreasdaganatok,
- colorectalis polip és carcinoma,
- tápcsatorna-, epeúti motilitási zavarok, irritábilis bél szindróma,
- emlő- és endometriumcarcinoma,
- polycystás ovarium szindróma,
- fertilitási zavarok,
- fokozott műtéti és altatási kockázat.

OR: valószínűségi arány

2. TÁBLÁZAT

Az elhízás (BMI>25) okozta daganatrizikó-növekedés (OR) a normál testsúlyú populációhoz viszonyítva daganattípusonként, nemekre lebontva

	Férfiak	Nők
Összes malignus tumor	1,52	1,88
Vese	1,70	4,75
Myeloma	1,71	1,44
Non-Hodgkin-lymphoma	–	1,95
Epehólyag	1,76	2,13
Vastagbél/végbél	1,84	1,46
Nyelőcső	1,91	2,64
Gyomor	1,94	–
Hasnyálmirigy	2,61	2,76
Máj	4,52	1,68
Prostata	1,34	–
Méhnyak	–	3,2
Emlő	–	2,12
Endometrium	–	6,25
Ovarium	–	1,51

BMI: body mass index; OR: valószínűségi arány

gás hiánya, és a szabadidőben a kizárólagos televízió-nézés, számítógép-használat).

Bár az elmondottakból kitűnik, hogy az elhízás nem csak esztétikai probléma, mégis még a gyakorló orvost

is mehökkentheti az elhízással kapcsolatba hozható fontosabb kórképek hosszú listája (1. táblázat). Még inkább elgondolkodtatók azok az adatok, amelyek az elhízással kapcsolatba hozható daganatos megbetegedéseket szemléltetik (2. táblázat) (3). Az obesitas kezelését tekintve első helyen áll a rendszeres testmozgás, a kontrollált diéta és a fokozatos testsúlycsökkentés elvének betartása. Súlyosabb esetekben szükség lehet szakorvosi konzíliumra, esetleg felvételre erre specializált kórházi osztályra, ahol a komplex endokrinológiai és metabolikus kivizsgálást követően a diéta oktatása és betartatása mellett gyógyszeres kezelést is beállítanak. Felmerül annak az igénye is, hogy fokozottabb intenzitású szűrést végezzenek egyes tápcsatornai daganatok (nyelőcső, colon) irányába a kórosan kövér betegek csoportjában, illetve a BMI, mint önálló rizikófaktor bekerüljön a tápcsatornai tumorok szűrési protokolljába. Az obesitással összefüggő kórképek közül, közegészségügyi jelentőségük miatt, elsősorban a cardiovascularis megbetegedésekkel (arteriosclerosis, hyperlipidaemia, ischaemiás szívbetegség, magasvérnyomás-betegség, diabetes mellitus) foglalkoznak, a gasztroenterológiai vonatkozásokról viszonylag kevés adat áll rendelkezésünkre. Jelen összefoglaló munkánkban ezt a hiányt szeretnénk pótolni részletes szakmai és irodalmi áttekintést nyújtva az elhízással összefüggő fontosabb gasztroenterológiai megbetegedésekről.

A nyelőcső betegségei és az elhízás

A gastrooesophagealis reflux betegség (GERD) és a kövérség egyaránt gyakori, gyakran együttesen jelentkező probléma a fejlett nyugati országokban. A GERD a felnőtt lakosság 25%-át is érintheti, nyelőcsőégés és regurgitatio formájában jelentkezve. Tényként szoktuk elfogadni, hogy a kövérség hajlamosít a GERD-re, és az életmódbeli tanácsok között is hangsúlyozzuk a testsúly csökkentésének szükségességét. A „kövérség egyenlő GERD” tétel azonban nem is olyan egyértelmű. Lundell és munkatársai nem találtak egyértelmű pozitív korrelációt a testtömeg és a nyelőcső kóros pH-paraméterei között (4). Más vizsgálatokban viszont arra a következtetésre jutottak, hogy a kövérség, elsősorban a rekeszsérvek gyakoribb előfordulása miatt növeli a reflux, és ezen belül is az eróziós reflux-betegség incidenciáját. Egy prospektív, 1300 beteget magába foglaló vizsgálatban pozitív korrelációt mutattak ki a testtömegindex és a rekeszsérves előfordulása között (5). BMI >30 esetén a rekeszsérves kialakulásának rizikója 4,2-szer nagyobb, mint a nem kövér populációban. A hiatushernia mellett viszont gyakrabban fordult elő eróziós oesophagitis, ezáltal a kövér egyéneknél gyakrabban mutatható ki nyelőcsőgyulladás (5). A kumulatív tüneti score szignifikánsan nagyobb a morbid obes betegek esetében, mint az átlagpopulációban, különösen azoknál, akiknél egyidejűleg rekeszsérves jelenlétét is sikerült kimutatni. Másrészt az igen kövér betegek több mint felénél mértek kóros pH-értékeket,

amellyel jól korrelált a nyelőcsőtünetek intenzitása és gyakorisága is (5).

A nyelőcsövet több mechanizmus védi a gyomortartalom káros hatásától, amelyeket a kövérség általánosságban negatívan befolyásol. Az elhízottakban a felszaporodó subcutan és intraabdominalis zsírszövet emeli az intraabdominalis nyomást, ezáltal növekszik a nyomásgradiens a gyomor és a nyelőcső között. Ezenkívül a hiatus oesophageusnak fekvő extra zsírszövet a Hiszöget is kórosan megváltoztatja. Kövér betegekben végzett motilitásvizsgálatokkal azt is kimutatták, hogy esetükben csökken az alsó nyelőcsősphincter (LES) hasúri hossza és alapnyomása, ezáltal csökken a kompetenciája, gyakrabban jelentkezik átmeneti relaxáció, elhúzódóbbá válik a gyomor ürülése és megnyúlik a tubularis nyelőcsőtranzit ideje.

Egy vizsgálatban a 345 patológiásan kövér beteg 52%-ánál mutattak ki rekeszsérvet, 32%-ánál erozív refluxbetegséget, 51,7%-ánál a nyelőcső kóros pH-paramétereit, 18%-ánál alacsony alsónyelőcsősphincter-alapnyomást (6). Emellett a hipertensív alsó nyelőcsősphincter, a diétörő nyelőcső, a nem specifikus, tubularis nyelőcsőclearance-t rontó motilitászavarok is gyakrabban fordultak elő (54%) a kövérekben, mint a normális testsúlyúaknál (7).

A motilitási zavarok mellett exogén okok is fokozzák a GERD előfordulási gyakoriságát a kórosan kövér betegekben. Így oki szerepet tulajdoníthatunk az elfogyasztott étel mennyiségének és minőségének. A gyomorfall feszülését fokozó, szén-dioxiddal dúsított üdítőitalok, a magasabb zsírtartalmú és nagy mennyiségű ételek elfogyasztása a kolecisztokinin- (CCK-) felszabadulás révén az alsó nyelőcsősphincter tranzitorikus relaxációját okozza. Az alkohol direkt alsónyelőcsősphincter-relaxációt idéz elő és így provokál refluxot (7).

A nyelőcsőjunktio adenocarcinómájának incidenciája jelentősen, évente 5–10%-kal nő a fejlett ipari országokban. Ezzel párhuzamosan a Barrett-oesophagus, mint praecancerosus állapot a refluxos betegek 10–14%-ában fejlődik ki (8). A Barrett-oesophagus gyakrabban mutatható ki rendszeresen dohányzó és alkoholt fogyasztó kövér fehér férfiakban, amint azt egy 110 tünetmentes felnőtt bevonásával végzett vizsgálat eredménye mutatta. A Barrett-metaplasziához társuló súlyos dysplasia esetén a betegség átlagosan $7,3 \pm 4,4$ év alatt transzformálódott adenocarcinómává (8).

Egy prospektív, 1147 beteggel végzett tanulmány szerint a nyelőcsőjunktio adenocarcinómájának incidenciája az elhízottak esetében több mint kétszerese a normális testsúllyal élőkének (9). Pozitív korrelációt találtak továbbá a dohányzás, a refluxos tünetek megléte, az alacsony gyümölcs- és zöldségfogyasztás és a junktio adenocarcinómájának megjelenése között is.

Hepatobiliaris kórképek és az elhízás

Boncolási adatok alapján figyeltek fel először arra, hogy a cryptogen cirrhotikus hepatitis előfordulása szignifikánsan gyakoribb a kövér, mint a normális BMI-vel

rendelkező cadaverekben (10). *Ludwig* és munkatársai közölték először, hogy a kövérséggel asszociált cryptogen cirrhotikus kialakulásához vezető kór, a nem alkoholos steatohepatitis (NASH) önálló entitás (11). Ebben a közleményben a NASH-ra jellemző klinikummal (absztinencia, virális eredet hiánya mellett a májbiopszia során macrovesicularis steatosis, lobularis, kerek sejtes beszűrődés, esetleg Mallory-testek, fibrosis és cirrhotikus) rendelkező betegek 90%-a egyben kórosan kövér is volt. A jelenlegi definíció szerint a nem alkoholos zsírmájbetegség (NAFLD) magában foglalja a viszonylag ártalmatlan és jó prognózisú steatosis (egyszerű zsírmáj) és a sokszor progresszív jellegű gyulladással járó formát, a NASH-t (12).

A nem alkoholos steatohepatitis klinikai tünetei: jobb bordaív alatti feszítő fájdalom, gyengeség, rossz általános közérzet, hepatomegalia, kóros májfunkciós laboratóriumi értékek, amelyek közül elsősorban az aszpartát-aminotranszferáz (ASAT) és alanin-aminotranszferáz (ALAT) szérumszintjének emelkedése (a normál érték kettő-öttszöröse, $ALAT > ASAT$) jellemző, de az esetek egyharmadában a cholestaticus enzimszintek (alkalikus foszfatáz – ALP, gamma-glutamil transzpeptidáz – gamma-GT) emelkedése is megfigyelhető (12). Mindenképpen nem alkoholos steatohepatitisre kell gondolni az ismert rizikófaktorok – obesitas, elhúzódó parenteralis táplálás, gyors fogyás, diabetes mellitus, hyperlipidaemia, tartós szteroidkezelés – fennállása esetén, vagy ha jejunoilealis bypassműtét szerepel az anamnézisben (12). A képalakító vizsgálatok (hasi szonográfia, hasi CT) típusosan zsírmáj képét mutatják NASH-betegekben, de a diagnózis felállításához és a progresszió megítéléséhez döntő fontosságú, hogy májbiopsziát végezzünk (13).

Fontos hangsúlyozni, hogy az obesitas az alkoholos májbetegség és a krónikus vírushepatitis (B és C) esetében is komoly rizikófaktorok számításba vételére alkalmas. Túl súlyos betegekben a cirrhotikus komplikációi is sokkal gyakrabban fordulnak elő, ezért az obesitas önálló rizikófaktorok tekinthető a cirrhotikus mortalitása szempontjából (16).

Az obesitas és a cirrhotikus közötti egyértelmű klinikai kapcsolat patomechanizmusa sokrétű és nem teljesen tisztázott. Egyrészt az elhízáshoz társuló hyperleptinaemia (a zsírszövetekben termelődő energiabevitelt szabályozó peptid) összefüggésbe hozható az obesitashoz társuló fokozott mértékű fibrosissal, mivel a leptin hatására a májsinusoidokban lévő hepaticus stellate-sejtek proliferációval és fokozott kollagén-génexpresszióval válaszolnak (17). Erre a patomechanizmusra utal, hogy a leptinhiányos ob/ob egerek a kísérletesen előidézett cirrhotikus kialakulásával szemben relatíve rezisztensek (18).

Túl súlyos betegekben a cirrhotikus komplikációi is sokkal gyakrabban fordulnak elő, ezért az obesitas önálló rizikófaktorok tekinthető a cirrhotikus mortalitása szempontjából.

Nemcsak az elhízás következtében, hanem a hirtelen fogyás után is ugrásszerűen megnő az epeköképződés incidenciája.

A kövér betegekben általában a magas szérumleptin-értékekhez alacsony szérumadiponektin-szintek társulnak. A legújabb vizsgálatok szerint az adiponektindeficiens egerek extrém fokban érzékenyek a széntetraklorid indukálta kísérletes májcirrhosis kialakulására és ez adiponektin adásával kivédhető (19). Adiponektin hatására reverzibilisnek bizonyultak az alkoholos és nem alkoholos zsírmáj okozta klinikai és hisztológiai elváltozások (20). NASH-ban szenvedő betegnél az adiponektinszintet emelő terápiás intervenciók (diéta és testmozgás, illetve thiazolidindion-kezelés) szintén jótékony hatásúnak bizonyultak (21).

A fejlett országokban az obesitas incidenciájának ugrásszerű növekedésével párhuzamosan emelkedett a hepatocellularis carcinoma (HCC) morbiditása is (22), ami a hepatocellularis carcinoma és az obesitashoz társuló cirrhosis kapcsolatára utal (23). Kórosan kövér férfiakban a hepatocellularis carcinoma kialakulásának rizikója közel ötszöröse a normális BMI-vel rendelkező, referencia-populációénak. Nem teljesen tisztázott, hogy a hepatocellularis carcinoma incidenciájának növekedése pusztán az előbbieket miatt jelentkezik vagy további faktoroknak – például a zsírmájban és NASH-ban jellegzetesen kimutatható hepaticus progenitor sejtvonalak expansziójának – is döntő szerepe van a fokozott carcinogenesis-hajlam kialakulásában (24). A hyperinsulinaemiának, a fokozott oxidatív stressznek és szabad gyökök jelenlétének, valamint a csökkent apoptózisnak is szerepet tulajdonítanak (25).

A koleszterinepekő-betegségekre hajlamosító közismert faktorok – kövérség, életkor, női nem, a terhességek száma – mellett a szakirodalomban említik még az antikoncepciensek szedését, a dohányzást, az alkoholfogyasztást, a rendszeres testmozgás hiányát, a 2-es típusú diabetes mellitust és az elhúzódó parenteralis táplálást, de a gyors ütemű fogyást is (26). Egy svédországi, közel 8000 fős populációban igazolták, hogy a magas BMI mindkét nemben szignifikánsan növeli az epeköképződés és szövődményeinek incidenciáját. Nőkben a nagy BMI-érték mellett a magas derék-csípő hányados is önálló rizikófaktornak bizonyult (27). A koleszterinepekő-képződés patomechanizmusának hátterében egyrészt az epe litogénitálásának növekedése, másrészt az epehólyag motilitási rendellenességei (stasis) állnak. Túlsúlyos betegekben a reverz koleszteroltranszport miatt a májban túlprodukciónak keletkezik, amely az epébe szekretálódva koleszterolban dús (litogén) epeköképződéshez, illetve koleszterolnukleációhoz vezet, ezáltal elindítva az epeköképződés folyamatát.

Lényeges szerepe van a kövérséghez társuló epehólyag-működési zavaroknak is. Ezek hatása nagyobb éhgyomri epehólyag-volumenben (csökkent motilin-szint), csökkent postprandialis epehólyag-kontrakcióban (csökkent kolecisztokininreceptor-denzitáció, illetve szenzitivitás) és következőképpen nagyobb reziduá-

lis epehólyag-tartalomban nyilvánul meg (28). Ráadásul a kövérséggel oly gyakran társuló hyperlipidaemia hatására az Oddi-sphincter nitreg (nonadrenerg-noncholinerg – NANC) relaxációja is zavarokat szenved, amely tovább gátolja az epehólyag hatékony kiürülését (29). Mindezek a hatások összességükben az epehólyagstasis irányába hatnak és segítik a koleszterolnukleáció, majd a koleszterinepekő-képződés folyamatát.

Nemcsak az elhízás, hanem a hirtelen fogyás (gyakori fogyókúrák) és a patológiás kövérségben korábban gyakran elvégzett gyomor-bypassműtétek után is ugrásszerűen nőtt az epeköképződés incidenciája (30). A hosszú ideje fennálló tünetmentes epehólyag-kövesség és a társuló krónikus epehólyag-gyulladás potenciális praecancerosus állapot, hiszen az epehólyag-carcinoma kialakulásának rizikója átlagosan négy-öttször nagyobb (a chilei szubpopulációban hétszer) az epehólyagköves betegekénél, mint a kőmenteseknél (31). Elhízott férfiakban az epehólyag-carcinoma esélyhányadosa (OR) 1,76, míg nőkben 2,13 a normál BMI-s kontrollcsoporthoz viszonyítva (31).

Hasnyálmirigy-betegségek és az elhízás

Az elhízás az akut pancreatitis (AP) egyik közismert rizikófaktora. *Blomgren* és munkatársai 1,4 milliós populációban végzett vizsgálatai szerint a BMI minden öt egységgel való növekedése 24%-kal növelte az akut pancreatitis kialakulásának esélyét (32). Mexikói szerzők az elhízás és az akut pancreatitis súlyossága közötti esetleges összefüggést vizsgálták (33). Az akut pancreatitis súlyosságát az Atlanta kritériumok alapján (lokális, illetve szisztémás szövődés valamelyikének jelenléte) állították fel, és ennek alapján betegek 31%-a (27 beteg) került a súlyos kategóriába (34). Logisztikus regressziós modellt alkalmazva a magas (férfi >0,93, nő >0,83) derék-csípő hányados (OR: 9,23, 95%-os CI: 1,67–51,07) és a nagy (férfi >84 cm, nő >94 cm) derékbőség (OR: 13,41, 95%-os CI: 2,43–73,97) egyértelmű rizikótényezőnek bizonyult az akut pancreatitis súlyossága, lefolyása tekintetében. A hasi típusú elhízottaknál megfigyelték a szisztémás gyulladásos válaszreakció up-regulációját. A hyperinsulinaemia okozta mikrocirkulációs zavarok és a következményes ischaemia fertőzőes szövődmények fellépésére hajlamosít, amit az elhízottakra jellemző immunodeficiens állapot tovább ront.

Egy másik vizsgálatban a túlsúly csak a lokális szövődés számát növelte, a szisztémás szövődés számát és a mortalitást azonban nem (35). A kérdést eldöntendő, utóbbi metaanalízist végeztek a kövérség és az akut pancreatitis mortalitása közötti kapcsolat megítélésére, amelyben az OR átlagosan 1,3-nek (0,5–3,6) bizonyult, ami bár jelez némi kedvezőtlen tendenciát, a szignifikancia határát nem éri el (36).

A súlyos, akut pancreatitis kimenetelében az utóbbi évtizedekben elért javuló eredmények az idejében meg-

kezdték célirányos kezelésnek – korai enterális táplálás, profilaktikus antibiotikum adása, korai intenzív osztályos kezelés, biliaris eredet esetén korai endoszkópos papillotomia – köszönhető. Ezzel lehetővé vált, hogy a betegség minél korábbi stádiumában el tudjuk dönteni, várhatóan súlyos lefolyású esettel állunk-e szemben.

A heveny pancreatitisre specifikus pontrendszerek – Ransone-, Imrie-, Glasgow-score – nagy hátránya, hogy meghatározásukhoz a felvételtől számítva 48 óra szükséges, ez nyilvánvalóvá teszi, hogy nem alkalmasak arra, hogy segítségünkre legyenek a sürgős döntések meghozatalában. Az intenzív terápiában általánosan alkalmazott, úgynevezett APACHE-II pontrendszer alkalmazásával 24 órán belül jósolhatóvá válik a heveny pancreatitis súlyossága. Nyilvánvaló hátránya azonban ez utóbbi pontrendszernek, hogy egy olyan egyszerű klinikai jelet, mint a kövérség, kizár az értékelésből, pedig, amint az előbbiekből is látható, az obesitas és a betegség lefolyása között kapcsolat áll fenn. A problémát áthidalandó angol szerzők 106 betegük esetében kombinálták a BMI értékét a hagyományos APACHE-II pontrendszerrel (37). Túlsúly esetén (BMI = 26–30 tkg/m^2) 1 pontot, kövérség esetén (BMI >30 kg/m^2) 2 pontot adtak hozzá a korábbi APACHE-II-pontszámhoz. Az új módszerrel kiszámolt APACHE-O score >8 érték esetén 82%-os szenzitivitással és 86%-os specificitással jelzi előre a súlyos pancreatitis esélyét.

A hasnyálmirigy rosszindulatú daganatos megbetegedései a negyedik helyen állnak a daganatok okozta halálozást tekintve mindkét nemből. A dohányzás és a cukorbetegség régóta ismert rizikófaktorok, az elhízással kapcsolatban azonban az eredmények némileg ellentmondásosak. A régebbi vizsgálatok nem találtak egyértelmű összefüggést az elhízás és a hasnyálmirigy-daganat előfordulása között. Ennek egyik lehetséges oka, hogy akkoriban viszonylag széles BMI-tartományokat alkalmaztak, másik oka, hogy egyéb jelentős rizikótényezőket, mint például a dohányzás, figyelmen kívül hagytak. A későbbi (1995 utáni) vizsgálatok döntő többsége azonban amellett szól, hogy a 30 feletti BMI rizikótényezőt jelent, és több nagy egyesült államokbeli kohort vizsgálatban pozitív korrelációt találtak (38, 39). Berrington és munkatársai is azt vizsgálták, hogy a dohányzáson és a diabetes mellituson kívül, fokozza-e az elhízás a pancreasrák kialakulásának veszélyét (40). Metaanalízisükben 14 tanulmány 6391 pancreasrákos beteg esetét elemezték. A BMI értékének 1-gyel való emelkedése 1,02-szorosra (95%-os CI: 1,01–1,03) emelte a rizikót. Ennek alapján egy elhízott személy (BMI=30 kg/m^2) 19%-kal nagyobb eséllyel betegszik meg hasnyálmirigyrákban, mint az ideális (BMI = 22 kg/m^2) testsúlyú.

A patomechanizmus megértéséhez visz közelebb *Gapstur* és munkatársainak tanulmánya, amelyben a terhelés utáni magasabb vércukor- (IGT-) szint prediktív értékét vizsgálták a pancreasrák vonatkozásában (41). Vizsgálatuk során több mint 35 000, 40 éves Chicago környéki lakosnál végeztek vércukorterhelést, majd ezeket a személyeket átlagosan 25 évig(!) követ-

ték. Ezen időszak alatt összesen 96 férfi és 43 nő halt meg pancreasrákban. Eredményeik szerint a normális vércukor-anyagcseréjű egyénekhez képest a terhelés utáni 6,7–8,8 mmol/l vércukorérték 1,65-szoros (1,05–2,60); a 8,9–11,0 mmol/l közti érték 1,6-szeres (0,95–2,70), míg a 11 mmol/l feletti 2,15-szoros (1,22–3,80) rizikónövekedést jelentett. Ebben a vizsgálatban a BMI és a szérumhúgysavszint is független rizikófaktornak bizonyult. A legutóbbi nagy tanulmány kapcsán mérték az aktuális testsúlyt, a testsúly-többlet eloszlását, megkérdezték a személyek 18 éves korában mért súlyát, és a rekreációs fizikai aktivitást, majd elemezték az így kapott adatok és a pancreasrák közötti kapcsolatot (42).

A vizsgálatba bevont 145627 személy átlagéletkora 62,9 év volt, és hét évig követték őket. A kövéreknél (BMI >30 kg/m^2) a pancreasrák rizikójának esélyhányadosa 2,08-nak (95%-os CI: 1,50–3,78) bizonyult, némileg a férfiak hátrányára (OR: 2,38, szemben a nők 1,73-ával). Azok közül, akiknél a BMI értéke 23 felett volt 18 éves korukban, a későbbiekben 33%-kal többen betegedtek meg pancreasrákban, mint azok közül, akiknek a BMI-értéke 21 alatt volt 18 éves korukban.

A testmozgás és a pancreasrák kapcsolatát vizsgáló hét másik közlemény közül négy talált fordított összefüggést, három nem. A pozitív eredményű vizsgálatok többségében jelentős testmozgásra volt szükség ahhoz, hogy a különbséget észlelni lehessen.

Az elhízás és a pancreasrák kapcsolatában döntő, hogy az obesitas perifériás inzulinrezisztencia kialakulásával jár, ami a pancreas béta-sejtjeit még több inzulin termelésére serkenti. A BMI és a pancreas-béta-sejtek relatív tömege között pozitív korreláció áll fenn, ám a béta-sejtek idővel refrakterré válnak a további proliferációs hatásokkal szemben és a hyperglykaemia manifesztálódik. Egyes vizsgálatok szerint ez a „béta-sejt-elégtelenség” valószínűleg szelektív, és a pancreas egyéb sejtjeiben megmarad a fokozott proliferációs hatás. Az exokrin hasnyálmirigy-daganat sejtjei magas affinitású inzulinreceptorokat expresszálnak, amelyek dózisdependens módon segítik elő a ráksejtek proliferációját (43).

A vázolt patomechanizmus érthetővé teszi, hogy a hosszan fennálló 2-es típusú diabetes miért fokozza a pancreasrák kockázatát. A fokozott rizikó mellett gyakoribb, hogy már előrehaladott stádiumban fedezzük fel az elváltozást, és ezért a túlélés is rövidebb. In vitro vizsgálatok azt is kimutatták, hogy az inzulin a pancreasban az inzulinlike növekedési faktor-I (IGF-I) receptorához kötődik és sejtproliferációt elősegítő hatása van. Az emelkedett inzulinszint ezenkívül down-regulálhatja az IGF-I-et kötő fehérjét, ezáltal a sejtproliferációt serkentő IGF I-et biológiailag hozzáférhetőbbé teszi (44). Állatkísér-

Az elhízás az akut pancreatitis egyik közismert rizikófaktora.

A magas derékcsípő hányados és a nagy derékbőség egyértelmű rizikótényezőnek bizonyult az akut pancreatitis súlyossága, lefolyása tekintetében.

letben az indukált exokrin pancreasrák megelőzhető volt metformin adásával és az inzulinrezisztencia áttörésével (45).

Colorectalis rák és az elhízás

A colorectalis rák (CRC) a második-harmadik helyen áll a daganatok mortalitását tekintve mindkét nemből a gazdaságilag fejlett országokban (46). Kialakulásában genetikai és környezeti tényezők egyaránt szerepet játszanak. Az utóbbiak közé tartoznak a táplálkozási tényezők, az obesitas, a fizikai aktivitás hiánya, amint azt nagy epidemiológiai tanulmányok igazolják. Az elmúlt négy évtizedben számos nagy, prospektív tanulmányban mutattak ki pozitív összefüggést az obesitas és a colorectalis rák incidenciája, mortalitása között. E tanulmányok szerint elsősorban a centrális, hasi típusú obesitas fokozza a vastagbélrák rizikóját. Ez a megfigyelés bizonyos mértékig magyarázatát is adja, hogy miért szorosabb az obesitas és a colorectalis rák kialakulása közti kapcsolat férfiakban. A First National Health and Nutrition Examination Survey-ben 1971-től 1992-ig 13 420 egyént követtek, akik közül összesen 222 esetben alakult ki colorectalis carcinoma (47). Az obesitas mértékével arányosan, csaknem lineárisan nőtt a betegség kockázata, amely a 28–30-as BMI-vel rendelkezők csoportjában volt a legnagyobb (RR: 3,72).

Az 1982-ben indult American Cancer Society's Cancer Prevention Study II-ben több mint 875 000 személyt követtek 12 évig (48). A 32,5 fölötti BMI férfiakban 1,9-szeresére, nőkben 1,23-szorosára növelte a colorectalis rák kockázatát a normál testsúlyúakkal szemben. Az 1948-ban elindított Framingham tanulmányban a BMI és a haskőrfogat, valamint a colorectalis rák kockázata közötti összefüggést vizsgálták (49). A vizsgálat során 3764 középkorú (30–54 éves) és 3802 idősebb (55–79 éves), tumormentes személyt követtek rendszeres kolonoszkópos ellenőrzéseket végezve. A vizsgált periódusban összesen 306 személynél alakult ki vastagbél-daganat. Az obesitas (>30 BMI) a középkorúak csoportjában 50%-kal, az idősebbeknél 2,4-szeresére növelte a colorectalis rák kockázatát. A BMI rizikónövelő szerepét elsősorban a férfiaknál, illetve a proximális colontumorok esetében figyelték meg. A nagyobb haskőrfogat összességében kétszeresére növelte a colorectalis rák kockázatát, rizikót fokozó szerepe mindkét nemből kimutatható volt.

A Canadian National Breast Screening Studyban 90 000, 40–59 éves nőt követtek átlagosan 10,6 évig (50). Összesen 527 colorectalis rák kialakulását regisztráltak. Az obesitas (>30 BMI) kétszeresre növelte a colorectalis rák kockázatát. Ezt a hatást azonban csak a menopauza előtt álló nők esetében lehetett kimutatni, a menopauza utáni korosztályban nem. Több tanulmányban kimutatták, hogy az obesitas nemcsak a colorectalis rák kockázatát növeli, hanem a colorectalis adenomákét is, ami amellettszól, hogy a promóciós fázisban játszik főleg szerepet (51).

Az obesitasban gyakran kialakuló hyperinsulinaemia stimulálja a sejtproliferációt és gátolja az apoptózist (52). Kísérletben kimutatták, hogy a leptin is stimulálja a coloncancer-sejtek növekedését. *Statin* és munkatársai által végzett, 378 colorectalis carcinomás beteg kontrollált vizsgálatában a hyperleptinaemia közel háromszorosára növelte a colorectalis rák kockázatát, de az emelkedett C-peptid-szint nem befolyásolta a rizikót szignifikánsan (53).

Az ösztrogének csökkentik a hyperinsulinaemia, illetve az inzulinszerű növekedési faktor-1 colorectalis-rák-rizikót növelő hatását. A posztmenopauzális ösztrogénkezelés is csökkenti a colorectalis rák kockázatát (50). *Meyerhardt* és munkatársai 3759 II. és III. stádiumú coloncancer betegnél kemoterápiás kezelése kapcsán megállapították, hogy az obes betegek (BMI >30) rosszabbul reagáltak a kezelésre, és rosszabb volt a túlélésük is [hazard rate (HR): 1,34] (54).

Az obesitasban gyakran kialakuló hyperinsulinaemia, illetve az inzulinszerű növekedési faktor-1 colorectalis-rák-rizikót növelő hatását. A posztmenopauzális ösztrogénkezelés is csökkenti a colorectalis rák kockázatát (50). *Meyerhardt* és munkatársai 3759 II. és III. stádiumú coloncancer betegnél kemoterápiás kezelése kapcsán megállapították, hogy az obes betegek (BMI >30) rosszabbul reagáltak a kezelésre, és rosszabb volt a túlélésük is [hazard rate (HR): 1,34] (54).

Összegzés

Az elhízás okozta gasztroenterológiai kórképek megelőzése, korai felismerése és adekvát kezelése csak akkor lehetséges, ha mind családorvosi, mind szakorvosi szinten ismerjük az előzőekben felsorolt összefüggéseket és ezeket a betegünk számára is nyilvánvalóvá tesszük, javasolva a lehető legegyszerűbb és legkevesebb mellékhatással járó gyógymódot, vagyis az egészséges életmódot.

IRODALOM

1. Alpert JS, Powers PJ. Obesity: A complex public health challenge. *Am J Med* 2005;118(9):935.
2. Reilly JJ. Descriptive epidemiology and health consequences of childhood obesity. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 2005;19(3):327-41.
3. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Over weight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003;348(17):1625-38.
4. Lundell L, Ruth M, Sandberg N, Bove-Nielsen M. Does massive obesity promote abnormal gastroesophageal reflux. *Dig Dis Sci* 1995;40:1632-5.
5. Wilson LJ, Wenzhou Ma, Hirschowitz BI. Association of obesity with hiatal hernia and esophagitis. *Am J Gastroenterol* 1999;94:2840-4.
6. Suter M, Dorta G, Giusti V, Calmes JM. Gastro-esophageal reflux and esophageal motility disorders in morbidly obese patients. *Obes Surg* 2004;14(7):959-66.
7. Hong D, Khajanchee YS, Pereira N, Lockhart BP, Patterson EJ,

- Swanstrom LL. Manometric abnormalities and gastroesophageal reflux disease in the morbidly obese. *Obes Surg* 2004;14(6):744-9.
8. Engel LS, Chow WH, Vaughan TL, Gammon MD. Population attributable risks of esophageal and gastric cancers. *J Natl Canc Inst* 2003;95:1404-13.
 9. El-Serag HB. The epidemic of esophageal adenocarcinoma. *Gastroenterol Clin North Am* 2002;31:421-40.
 10. Wanless IR, Lentz JS. Fatty liver hepatitis (steatohepatitis) and obesity: an autopsy study with analysis of risk factors. *Hepatology* 1990;2(5):1106-10.
 11. Ludwig J, Viggiano TR, McGill DB, Oh BJ. Nonalcoholic steatohepatitis: Mayo Clinic experiences with a hitherto unnamed disease. *Mayo Clin Proc* 1980;55(7):434-8.
 12. Matteoni CA, Younossi ZM, Gramlich T, Boparai N, Liu YC, McCullough AJ. Nonalcoholic fatty liver disease: a spectrum of clinical and pathological severity. *Gastroenterology* 1999;116(6):1413-9.
 13. Angulo P, Jill CK, Kenneth PB, Keith DL. Independent predictors of liver fibrosis in patients with nonalcoholic steatohepatitis. *Hepatology* 1999;30:1356-62.
 14. Saadeh S, Younossi ZM, Remer EM, Gramlich T, Ong JP, Hurley M, et al. The utility of radiological imaging in nonalcoholic fatty liver disease. *Gastroenterology* 2002;123(3):745-50.
 15. Adinolfi LE, Gambardella M, Andreana A, Tripodi MF, Utili R, Ruggiero G. Steatosis accelerates the progression of liver damage of chronic hepatitis C patients and correlates with specific HCV genotype and visceral obesity. *Hepatology* 2001;33(6):1358-64.
 16. Naveau S, Giraud V, Borotto E, Aubert A, Capron F, Chaput JC. Excess weight risk factor for alcoholic liver disease. *Hepatology* 1997;25(1):108-11.
 17. Saxena NK, Ikeda K, Rockey DC, Friedman SL, Anania FA. Leptin in hepatic fibrosis: evidence for increased collagen production in stellate cells and lean littermates of ob/ob mice. *Hepatology* 2002;35(4):762-71.
 18. Anania FA. Leptin, liver, and obese mice – fibrosis in the fat lane. *Hepatology* 2002;36(1):246-8.
 19. Kamada Y, Tamura S, Kiso S, Matsumoto H, Saji Y, Yoshida Y, et al. Enhanced carbon tetrachloride-induced liver fibrosis in mice lacking adiponectin. *Gastroenterology* 2003;125(6):1796-807.
 20. Xu A, Wang Y, Keshaw H, Xu LY, Lam KS, Cooper GJ. The fat-derived hormone adiponectin alleviates alcoholic and nonalcoholic fatty liver diseases in mice. *J Clin Invest* 2003;112(1):91-100.
 21. Mendez-Sanchez N, Chavez-Tapia NC, Villa AR, Sanchez-Lara K, Zamora-Valdes D, et al. Adiponectin as a protective factor in hepatic steatosis. *World J Gastroenterol* 2005;11(12):1737-41.
 22. El-Serag HB, Davila JA, Petersen NJ, McGlynn KA. The continuing increase in the incidence of hepatocellular carcinoma in the United States: an update. *Ann Intern Med* 2003;139(10):817-23.
 23. Ratziu V, Bonyhay L, Di Martino V, Charlotte F, Cavallaro L, Sayegh-Tainturier MH, et al. Survival, liver failure, and hepatocellular carcinoma in obesity-related cryptogenic cirrhosis. *Hepatology* 2002;35(6):1485-93.
 24. Roskams T, Yang SQ, Koteish A, Durnez A, DeVos R, Huang X, et al. Oxidative stress and oval cell accumulation in mice and humans with alcoholic and nonalcoholic fatty liver disease. *Am J Pathol* 2003;163(4):1301-11.
 25. Yang S, Lin HZ, Hwang J, Chacko VP, Diehl AM. Hepatic hyperplasia in noncirrhotic fatty livers: is obesity-related hepatic steatosis a premalignant condition? *Cancer Res* 2001;61(13):5016-23.
 26. Kono S, Shinchi K, Todoroki I, Honjo S, Sakurai Y, Wakabayashi K, et al. Gallstone disease among Japanese men in relation to obesity, glucose intolerance, exercise, alcohol use, and smoking. *Scand J Gastroenterol* 1995;30(4):372-6.
 27. Torgerson JS, Lindroos AK, Naslund I, Peltonen M. Gallstones, gallbladder disease, and pancreatitis: cross-sectional and 2-year data from the Swedish Obese Subjects (SOS) and SOS reference studies. *Am J Gastroenterol* 2003;98(5):1032-41.
 28. Mathus-Vliegen EM, Van Ierland-Van Leeuwen ML, Terpstra A. Determinants of gallbladder kinetics in obesity. *Dig Dis Sci* 2004;49(1):9-16.
 29. Szilvássy Z, Nagy I, Madácsy L, Hajnal F, Velösy B, Takács T, et al. Beneficial effect of lovastatin on sphincter of Oddi dyskinesia in hypercholesterolemia and hypertriglyceridemia. *Am J Gastroenterol* 1997;92(5):900-2.
 30. Weinsier RL, Wilson LJ, Lee J. Medically safe rate of weight loss for the treatment of obesity: a guideline based on risk of gallstone formation. *Am J Med* 1995;98(2):115-7.
 31. Lowenfels AB, Maisonneuve P, Boyle P, Zatonski WA. Epidemiology of gallbladder cancer. *Hepatogastroenterology* 1999;46(27):1529-32.
 32. Blomgren KB, Sundström A, Steineck G, et al. Obesity and treatment of diabetes with glyburide may both be risk factors for acute pancreatitis. *Diabetes Care* 2002;25:298-302.
 33. Mery CM, Rubio M, Duarte-Rojo A, et al. Android fat distribution as predictor of severity in acute pancreatitis. *Pancreatol* 2002;2:543-9.
 34. Bradley EL. A clinically based classification system for acute pancreatitis. Summary of the international symposium on acute pancreatitis, Atlanta, Ga, September 11 through 13, 1992. *Arch Surg* 1993;128:586-90.
 35. Tsai CJ. Is obesity a significant prognostic factor in acute pancreatitis? *Dig Dis Sci* 1998;43:2251-4.
 36. Martínez J, Sánchez-Payá J, Palazón J M, et al. Is obesity a risk factor in acute pancreatitis? A meta-analysis. *Pancreatol* 2004;4(1):42-8.
 37. Johnson CD, Toh SKC, Campbell MJ. Combination of APACHE-II score and an obesity score (APACHE-O) for the prediction of severe acute pancreatitis. *Pancreatol* 2004;4:1-6.
 38. Michaud DS, Giovannucci E, Willett WC, et al. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001;286:921-9.
 39. Call EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of US adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38.
 40. Berrington de Gonzalez A, Sweetland S, Spencer E. A meta-analysis of obesity and the risk of pancreatic cancer. *Br J Cancer* 2003;89:519-23.
 41. Gapstur SM, Gann PH, Lowe W, et al. Abnormal glucose metabolism and pancreatic cancer mortality. *JAMA* 2000;283:2552-8.
 42. Patel AV, Rodriguez C, Bernstein L, et al. Obesity, recreational physical activity, and risk of pancreatic cancer in a large US cohort. *Cancer Epid Biomark Prev* 2005;14:459-66.
 43. Yoon KH, Ko SH, Cho JH, et al. Selective beta-cell loss and alpha-cell expansion in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2300-8.
 44. Conover CA, Lee PDK, Kamaley JA, et al. Insulin regulation of insulin-like growth factor binding protein-1 in obese and non-obese humans. *J Clin Endocrinol Metab* 1992;74:1355-60.
 45. Schneider MB, Matsuzaki H, Haorah H, et al. Prevention of pancreatic cancer induction in hamsters by metformin. *Gastroenterology* 2001;120:1263-70.
 46. Murphy TK, Calle EE, Rodriguez C, et al. Body mass index and colon cancer mortality in a large prospective study. *Am J Epidemiol* 2000;152:847-54.
 47. Moller H, Mellegaard A, Lindvig K, Olsen JH. Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study. *Eur J Cancer* 1994;30A:344-50.
 48. Ford ES. Body mass index and colon cancer in a national sample of adult US men and women. *Am J Epidemiol* 1999;150:390-8.
 49. Moore LL, Brandlee ML, Singer MR, et al. BMI and circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham study adults. *Int J Obes* 2004;28:559-67.
 50. Terry PD, Miller AB, Rohan TE. Obesity and colorectal cancer risk in women. *Gut* 2002;51:191-4.
 51. Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in man. *Ann Intern Med* 1995;122:327-34.
 52. Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colorectal cancer: a review of the evidence. *J Nutr* 2001;131:1309S-1320S.
 53. Stattin P, Lukanova A, Biessy C, et al. Obesity and colon cancer: does leptin provide a link? *Int J Cancer* 2004;109:149-52.
 54. Meyerhardt JA, Catalano PJ, Haller DG, et al. Influence of body mass index on outcomes and treatment-related toxicity in patients with colon carcinoma. *Cancer* 2003;98:484-95.