

# Otyłość, cukrzyca, nadciśnienie tętnicze a ryzyko raka błony śluzowej trzonu macicy

## *Obesity, diabetes mellitus, arterial hypertension and the risk of endometrial cancer*

Anna Sobczuk<sup>1</sup>, Marcin Wrona<sup>1</sup>, Janusz Sobotkowski<sup>2</sup>, Wiesław Szymczak<sup>3</sup>, Tomasz Pertyński<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi;  
kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Tomasz Pertyński

<sup>2</sup>Oddział Radioterapii Ginekologicznej z Pracownią Brachyterapii, Wojewódzki Szpital Specjalistyczny im. M. Kopernika w Łodzi;  
ordynator Oddziału: dr med. Janusz Sobotkowski

<sup>3</sup>Zakład Metodologii Badań Psychologicznych i Statystyki, Instytut Psychologii, Uniwersytet Łódzki;  
kierownik Zakładu: prof. dr hab. Wiesław Szymczak

Przeгляд Menopauzalny 2007; 5: 289–297

### Streszczenie

**Cel pracy:** Celem badania była ocena częstości występowania otyłości, cukrzycy i nadciśnienia tętniczego u kobiet z rakiem błony śluzowej trzonu macicy oraz u kobiet bez tej patologii. Porównywano również masę ciała w młodości, przyrost masy ciała w ciągu ostatnich 10 lat, aktualną wagę i wzrost u kobiet z rakiem endometrium i bez nowotworu.

**Materiały i metody:** Badaną populację kobiet podzielono na dwie grupy. Pierwszą stanowiło 125 pacjentek w wieku 41–83 lat (średnio 61,5 roku) z potwierdzonym w histopatologicznym badaniu pooperacyjnym rakiem błony śluzowej trzonu macicy, drugą – 135 pacjentek w wieku 45–84 lat (średnio 55,3 roku), hospitalizowanych z powodu krwawień z dróg rodnych, z zachowanym narządem rodym, po wykluczeniu zmian rozrostowych i raka endometrium (grupa kontrolna).

**Wyniki:** Średnia wartość wskaźnika masy ciała (ang. *body mass index* – BMI) (kg/m<sup>2</sup>) była istotnie wyższa w grupie pacjentek z rakiem endometrium w porównaniu z kobietami bez nowotworu (29,2 vs 27,6; p<0,05). Kobiety z nowotworem miały również istotnie wyższą średnią masę ciała (kg) (75,1 vs 71,6; p<0,05). Badane grupy nie różniły się pod względem aktualnego wzrostu oraz masy ciała w wieku 25 lat. Zwiększenie wagi w ciągu ostatnich 10 lat podawały znacząco częściej pacjentki z rakiem endometrium, również średnia wartość przyrostu masy ciała była wyższa w tej grupie kobiet (p<0,001). Nadciśnienie tętnicze, cukrzyca, choroba niedokrwienna serca występowały istotnie częściej w grupie z rakiem trzonu macicy.

**Wnioski:** Otyłość, przyrost masy ciała w okresie okotomenopauzalnym, nadciśnienie tętnicze oraz cukrzyca występują istotnie częściej u kobiet z rakiem endometrium i związane są z podwyższonym ryzykiem zachorowania na raka błony śluzowej trzonu macicy. Redukcja masy ciała (racjonalna dieta, zwiększona aktywność fizyczna), leczenie współistniejącej cukrzycy i nadciśnienia tętniczego u kobiet w okresie okotomenopauzalnym i pomenopauzalnym wydają się mieć kluczowe znaczenie w prewencji pierwotnej raka endometrium.

**Słowa kluczowe:** rak błony śluzowej trzonu macicy, otyłość, cukrzyca, nadwaga, nadciśnienie tętnicze, BMI (*body mass index*)

### Summary

**Aim of study:** The purpose of our study was to evaluate the frequency of obesity, arterial hypertension and diabetes mellitus in women with endometrial cancer. We also compared weight at young age, weight gain during adulthood, present weight and height in women with endometrial cancer and without cancer.

**Materials and methods:** The data were obtained in a hospital-based case-control study of 125 women with histologically confirmed endometrial cancer (cases) and 135 women who were admitted for gynaecological, non-neoplastic, non-hormone-related conditions (controls).

**Results:** The mean BMI (kg/m<sup>2</sup>) was significantly higher in women with endometrial cancer than in controls (29.2 vs. 27.6; p<0.05). The mean weight was also higher in patients with cancer (75.1 kg vs. 71.6 kg; p<0.05). We observed no differences between groups in present height and weight at 25. Weight gain during the last 10

Adres do korespondencji:

dr med. **Anna Sobczuk**, Klinika Ginekologii i Chorób Menopauzy, Instytut Centrum Zdrowia Matki Polki, ul. Rzgowska 281/289, 93-338 Łódź, e-mail: ansob@interia.pl

years was observed significantly more often in women with cancer. The value of weight gain was also higher in women with cancer ( $p < 0.001$ ). Arterial hypertension, diabetes mellitus and ischaemic heart disease occurred significantly more often in women with endometrial cancer.

**Conclusions:** Obesity, weight gain during adulthood, arterial hypertension and diabetes mellitus are associated with elevated risk of endometrial cancer. Weight loss (diet, physical activity), treatment of coexisting arterial hypertension and diabetes markedly reduce the relative risk of endometrial cancer in peri- and postmenopausal women.

**Key words:** endometrial cancer, obesity, diabetes mellitus, overweight, arterial hypertension, BMI (body mass index)

Rak błony śluzowej trzonu macicy należy do grupy nowotworów złośliwych najczęściej występujących u kobiet i w skali globalnej stanowi 7. przyczynę zachorowań na nowotwory złośliwe u kobiet (3,9%) oraz 13. przyczynę zgonów (1,7%). Występuje 10 razy częściej w krajach zachodnich, o wysokim standardzie życia (USA, Europa) niż w rolniczych regionach Afryki czy Azji. Co roku na świecie stwierdza się ok. 150 tys. nowych zachorowań, w tym w samych Stanach Zjednoczonych ok. 40 tys. [1].

W Polsce w ciągu ostatnich 50 lat zachorowalność dramatycznie wzrosła – z 4,2 w 1963 r. do 13,37/100 000 w 2004 r. (3. miejsce po raku piersi – 40,65/100 000 i płuca – 13,88/100 000). Ostatnio obserwuje się również wzrost odsetka zgonów z powodu tego nowotworu z 1,4 do 2,2/100 000 [2]. Przyczyną tego zjawiska może być m.in. starzenie się społeczeństwa, niekontrolowane stosowanie estrogenów oraz wzrost uprzemysłowienia i zanieczyszczenia środowiska naturalnego.

Rak trzonu macicy mimo dobrego rokowania stanowi znaczący problem kliniczny. Dobrze znane są typowe dla niego objawy – zaburzenia miesiączkowania, a szczególnie krwawienia występujące po okresie menopauzy. Wprawdzie aż w ok. 90% przypadków raka endometrium pierwszym jego objawem jest najczęściej krwawienie z dróg rodnych, ale problem nie jest taki prosty, bo rak endometrium jest odpowiedzialny tylko za 10–12% krwawień pomenopauzalnych [3].

Chociaż dużą rolę w powstawaniu raka endometrium przypisuje się czynnikom genetycznym, reprodukcyjnym oraz hormonalnym, liczne badania potwierdziły związek nowotworu również z czynnikami środowiskowymi, stylem życia oraz czynnikami endogenno- konstytucjonalnymi.

## Materiał i metody

Badanie przeprowadzono w dwóch ośrodkach w Łodzi – w Klinice Ginekologii i Chorób Menopauzy ICZMP oraz na Oddziale Radioterapii Ginekologicznej z Pracownią Brachyterapii Wojewódzkiego Szpitala Specjalistycznego im. M. Kopernika w latach 2006–2007.

Badane pacjentki podzielono na dwie grupy. Jedną stanowiło 129 pacjentek w wieku 41–83 lat, u których rozpoznano i potwierdzono w pooperacyjnym badaniu

histopatologicznym raka błony śluzowej trzonu macicy. Grupę kontrolną stanowiło 139 kobiet w wieku 45–83 lat, hospitalizowanych w Klinice Ginekologii i Chorób Menopauzy w latach 2006–2007 z powodu krwawienia z dróg rodnych, u których wykluczono patologię w jamie macicy i nowotwór złośliwy (po badaniu USG, histeroskopii z badaniem histopatologicznym).

Pacjentki po podpisaniu świadomej zgody na udział w badaniu wypełniały kwestionariusz zawierający informacje o sytuacji społecznej (wiek, miejsce zamieszkania, wykształcenie, sytuacja materialna), czynnikach związanych z rozrodem (liczba porodów i poronień, wiek urodzenia pierwszego dziecka, okres karmienia piersią, stosowanie hormonoterapii w ciąży), profilu miesiączkowania (wiek pierwszej i ostatniej miesiączki, regularność, długość cyklu miesiączkowego, obfitość krwawień miesięcznych), stylu życia (palenie papierosów, picie alkoholu, dieta, aktywność fizyczna), ogólnym stanie zdrowia (przebyte operacje ginekologiczne i inne, choroby współistniejące – cukrzyca, nadciśnienie tętnicze, choroba niedokrwienna serca, nowotwory w rodzinie) oraz o stosowaniu menopauzalnej terapii hormonalnej i antykoncepcji hormonalnej.

Pacjentki mierzono i ważono, co stanowiło podstawę wyliczenia wskaźnika BMI wg wzoru: BMI (*body mass index*) = masa ciała (kg):wysokość<sup>2</sup> (m<sup>2</sup>). Na podstawie wyliczonego wskaźnika BMI (kg/m<sup>2</sup>) badane pacjentki podzielono na grupy zgodnie z obowiązującymi kryteriami:

- BMI <19 – niedowaga,
- 19 ≤ BMI <25 – waga prawidłowa,
- 25 ≤ BMI <30 – nadwaga,
- 30 ≤ BMI <40 – otyłość,
- BMI >40 – otyłość patologiczna.

Obliczeń statystycznych dokonano za pomocą programu komputerowego Statistica 6,0PL. Przeprowadzając statystyczną analizę wyników, zastosowano metody opisowe i metody wnioskowania statystycznego. Normalność rozkładu sprawdzono testem Shapiro-Wilka. Dla porównania średnich zastosowano test *u* dla dużych prób (oparty o rozkład normalny) lub test *t*-Studenta dla małych prób. Aby porównać częstość występowania poszczególnych odmian cech w analizowanych grupach, skorzystano z testu niezależności  $\chi^2$ . Za istotne statystycznie

uznano różnice pomiędzy średnimi lub częstościami, jeżeli obliczona wartość testu była równa lub większa od wartości krytycznej odczytanej z tablic rozkładu normalnego, t-Studenta albo rozkładu  $\chi^2$  przy właściwej liczbie stopni swobody i prawdopodobieństwie błędu  $p < 0,05$ .

## Wyniki

Średni wiek pacjentek z rakiem endometrium wynosił 61,5 roku (41–83 lat), natomiast kobiet bez nowotworu 55,3 roku (45–84 lat). Badane kobiety nie różniły się istotnie pod względem sytuacji materialnej (większość pochodziła z dużych miast, miała wykształcenie średnie i określała swoją sytuację materialną jako przeciętną), wieku ostatniej miesiączki (50,8 roku – kobiety z rakiem endometrium; 50,1 roku – kobiety bez nowotworu), częstości palenia papierosów i picia alkoholu. Charakterystykę badanej populacji przedstawiono w tab. I.

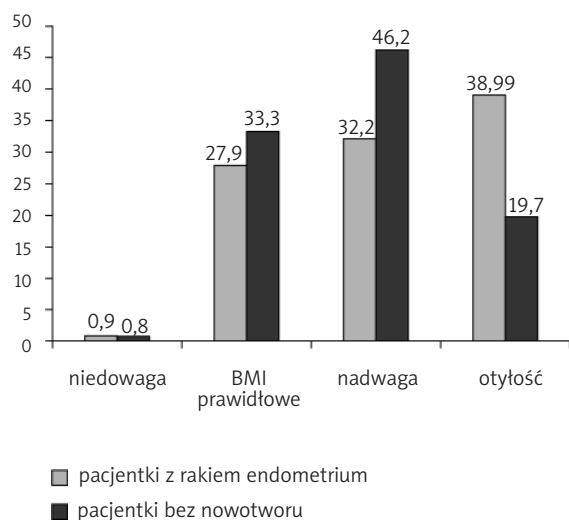
W grupie kobiet z rozpoznaniem rakiem endometrium istotnie częściej występowała otyłość. Średnia masa ciała w tej grupie wynosiła 75,1 kg, a w grupie kobiet bez nowotworu 71,6 kg ( $\mu = 2,081$ ;  $p < 0,05$ ). Analizowano również wzrost kobiet w obydwu grupach, ale nie zaobserwowano istotnej różnicy. Średni wzrost kobiet z rozpoznaniem rakiem endometrium wynosił 160,6 cm, a kobiet bez nowotworu 160 cm ( $p > 0,05$ ). Porównywano średnie wartości BMI ( $\text{kg}/\text{m}^2$ ) w obu badanych grupach. W grupie kobiet z nowotworem średnia wartość BMI była istotnie wyższa niż w populacji kobiet bez nowotworu – 29,2  $\text{kg}/\text{m}^2$  i 27,6  $\text{kg}/\text{m}^2$  ( $\mu = 2,550$ ;  $p < 0,05$ ) (ryc. 1).

Analizowano także przedziały wiekowe, w których badane pacjentki zaobserwowały największy przyrost masy ciała. Większość badanych podawała największy przyrost masy ciała w okresie okołomenopauzalnym (5 lat przed menopauzą i 5 lat po menopauzie). W grupie pacjentek z rakiem endometrium zaobserwowano większy przeciętny

Tab. I. Charakterystyka badanej populacji

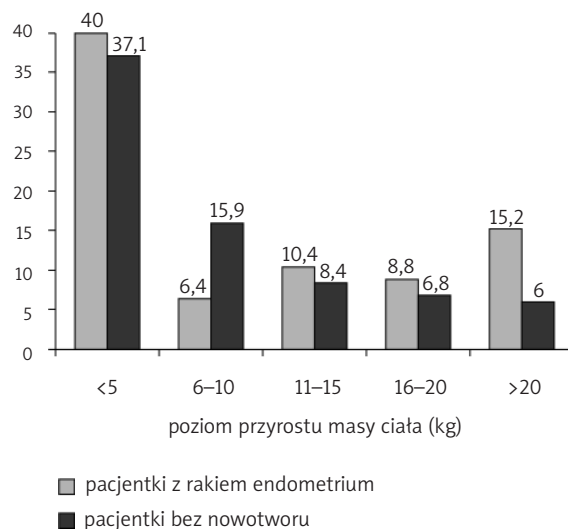
Wiek (lata)	Pacjentki				Wartość testu $\chi^2$	Istotność testu p
	z rakiem		bez nowotworu			
	n	%	n	%		
<50	8	6,4	27	21,3		
51–60	52	41,6	79	62,2	$\chi^2 = 38,453$	$p < 0,001$
61–70	44	35,2	15	11,8		
>70	21	16,8	6	4,7		
<b>aktualne BMI</b>						
niedowaga	1	0,9	1	0,8		
w normie	33	27,9	44	33,3		
nadwaga	38	32,2	61	46,2	$\chi^2 = 11,683$	$p < 0,01$
otyłość	46	38,99	26	19,7		
<b>waga w młodości</b>						
w granicach normy	115	92	123	93,2		
nadwaga	9	7,2	8	6,1	$\chi^2 = 0,131$	$p > 0,05$
otyłość	1	0,8	1	0,7		
<b>przyrost masy w ciągu ostatnich 10 lat (kg)</b>						
<5	50	40	49	37,1		
6–10	8	6,4	21	25,8		
11–15	13	10,4	11	8,4	$\chi^2 = 12,228$	$p < 0,05$
16–20	11	8,8	9	6,8		
>20	19	15,2	8	6		
brak danych o wartości przyrostu	24	19,2	34	25,8		
<b>choroby współistniejące</b>						
nadciśnienie tętnicze	73	58,4	53	39,3	$\chi^2 = 9,521$	$p < 0,01$
cukrzyca	22	17,6	12	8,9	$\chi^2 = 4,333$	$p < 0,05$
choroba niedokrwienności serca	23	18,4	10	7,4	$\chi^2 = 7,078$	$p < 0,01$
osteoporoza	4	3,2	7	5,2	$\chi^2 = 0,631$	$p > 0,05$
przewlekła choroba wątroby	6	4,8	2	1,5	$\chi^2 = 2,397$	$p > 0,05$
inne choroby	34	27,2	25	18,5	$\chi^2 = 2,788$	$p > 0,05$
bez chorób współistniejących	28	22,4	54	40	$\chi^2 = 9,311$	$p < 0,01$

liczba pacjentek %



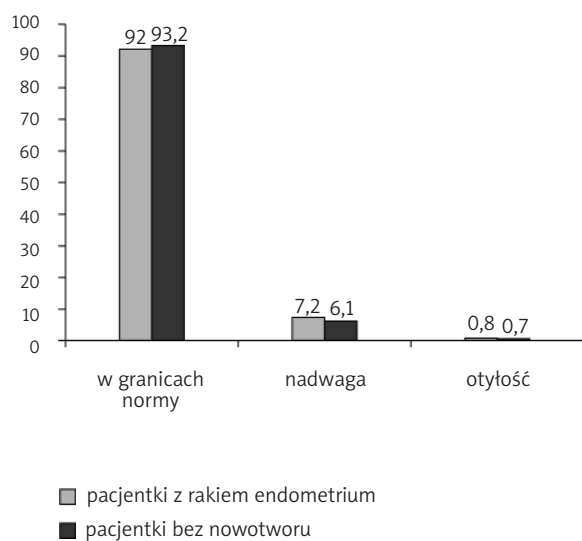
**Ryc. 1.** Porównanie aktualnych wartości wskaźnika BMI w badanej populacji

liczba pacjentek %



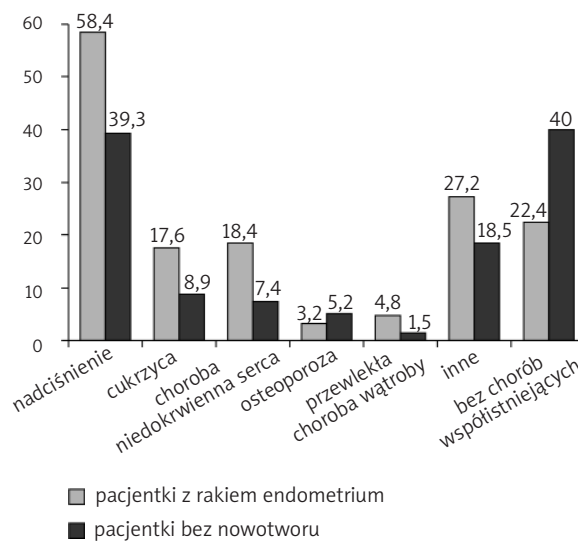
**Ryc. 2.** Przyrost masy ciała w badanych grupach w ciągu ostatnich 10 lat

liczba pacjentek %



**Ryc. 3.** Porównanie masy ciała w młodości w obu badanych grupach

liczba pacjentek %



**Ryc. 4.** Choroby współistniejące w badanej populacji

przyrost masy ciała w ciągu ostatnich 10 lat niż w grupie bez tej patologii (34,4 i 21,2%,  $\chi^2=12,228$ ;  $p<0,05$ ) (ryc. 2.).

Średnia wartość przyrostu masy ciała w ciągu ostatnich 10 lat była wyższa w grupie kobiet z nowotworem i wynosiła 21,3 kg (2–48 kg) w porównaniu do 12,9 kg (2–35 kg) kobiet bez tej patologii. Różnica ta była istotna statystycznie ( $\mu= 3,817$ ;  $p<0,001$ ).

Na podstawie danych zawartych w ankiecie wypełnianej przez pacjentki próbowano oszacować masę ciała w młodości w obu badanych grupach. Nie stwierdzo-

no istotnych różnic, większość (ponad 90% badanych) oceniała swoją masę ciała w młodości jako mieszczącą się w granicach normy dla wieku (ryc. 3.).

Oceniano częstość występowania chorób ogólnych – cukrzycy, nadciśnienia tętniczego, choroby niedokrwiennej serca. Cukrzyca typu 2 występowała 2 razy częściej u pacjentek z rakiem endometrium – u 17,6% populacji kobiet z rakiem i 8,9% kobiet bez nowotworu, różnica ta była istotna statystycznie ( $\chi^2= 4,333$ ;  $p<0,05$ ).

Również nadciśnienie tętnicze częściej występowało w grupie kobiet z rakiem błony śluzowej trzonu macicy – u 58,4% w porównaniu z 39,3% pacjentek bez nowotworu ( $\chi^2=9,521$ ;  $p<0,01$ ). Chorobę niedokrwienną serca zgłaszało 18,4% pacjentek z rakiem endometrium w porównaniu z 7,4% kobiet bez nowotworu (różnica istotna statystycznie,  $\chi^2=7,078$ ;  $p<0,01$ ).

Współistnienie cukrzycy, nadciśnienia tętniczego oraz otyłości (triada X) stwierdzono u 7 pacjentek z rakiem błony śluzowej trzonu macicy (5,5%) oraz u 2 pacjentek bez nowotworu. Osteoporoza, przewlekła choroba wątroby oraz choroby pęcherzyka żółciowego występowały z podobną częstością w obu badanych grupach.

W grupie chorych z rakiem endometrium tylko 22,4% badanych nie zgłaszało żadnych innych chorób współistniejących, natomiast w grupie kontrolnej aż 40% (ryc. 4.).

## Dyskusja

Rozwój większości postaci raka błony śluzowej trzonu macicy wykazuje związek z czynnikami endogennymi-konstytucjonalnymi, do których należą otyłość, cukrzyca oraz nadciśnienie tętnicze (triada X) [4]. Wiadomo, że czynniki ryzyka kumulują się. Największe ryzyko raka endometrium występuje przy współistnieniu wszystkich 3 schorzeń jednocześnie [4, 5].

### BMI, masa ciała, wzrost a rak błony śluzowej trzonu macicy

Według danych WHO otyłość występuje u 19,9% kobiet na świecie powyżej 15. roku życia oraz u 15,7% mężczyzn [6]. Szacuje się, że prawie 1/3 kobiet zamieszkujących Europę w średnim wieku cierpi na nadwagę lub otyłość [7]. Jednocześnie co roku aż 5% nowo zdiagnozowanych nowotworów w Europie wykazuje związek z nadwagą [8].

Nadwaga oraz otyłość są związane z istotnym wzrostem ryzyka zarówno rozrostów, jak i raka błony śluzowej trzonu macicy. Blisko 40% chorych na raka endometrium to kobiety otyłe [9]. Dane te potwierdzają wyniki badań własnych autorów niniejszej pracy. Tylko 28% badanych kobiet z rakiem trzonu macicy miało BMI w granicach normy, aż 32,2% miało nadwagę, a u 39% stwierdzono otyłość.

Względne ryzyko zachorowania na raka endometrium u kobiet otyłych wg różnych autorów mieści się w granicach 2,0–7,2 i dodatnio koreluje ze stopniem otyłości [4, 5, 7, 9–20].

Według Brinton i wsp. ryzyko względne raka endometrium dla kobiet z BMI  $\geq 32$  kg/m<sup>2</sup> wynosi RR=4, a dla kobiet z BMI >35 ryzyko to wzrasta do RR=6 w porównaniu z kobietami z BMI <23 kg/m<sup>2</sup> [10].

Podobne wyniki badań przedstawili Weiderpass i wsp. BMI między 28–29,99 kg/m<sup>2</sup> związane było ze

zwiększeniem ryzyka raka endometrium o 50%. Wskaźnik masy ciała między 30–33,99 kg/m<sup>2</sup> zwiększał ryzyko raka endometrium 3-krotnie w stosunku do populacyjnego, a BMI >34 kg/m<sup>2</sup> aż 6-krotnie [5].

Friedenreich i wsp. podają, że ryzyko względne rozwoju raka endometrium dla kobiet otyłych wynosi RR=1,78, a u pacjentek z otyłością patologiczną (BMI >40) 3,02 w porównaniu z kobietami bez nadwagi (BMI <25). Ich zdaniem, kobiety, które przytyły w wieku dorosłym ponad 20 kg mają wyższe ryzyko zachorowania niż kobiety, które przytyły mniej niż 3 kg (RR=1,75) [11].

Furberg i wsp. obserwując przez 16 lat 24 460 norweskich kobiet, potwierdzili wpływ otyłości na wzrost ryzyka zachorowania na raka trzonu macicy. Związek otyłości i raka endometrium był wyraźniej zaznaczony u kobiet poniżej 50. roku życia. Nadwaga wiązała się ze wzrostem ryzyka do 1,9, natomiast otyłość do 2,59. U kobiet po 50. roku życia wyraźny wzrost ryzyka zaobserwowano tylko w grupie kobiet otyłych (BMI >30; RR=2,28). Badacze potwierdzili korzystny wpływ aktywności fizycznej i zawodowej na zmniejszenie ryzyka raka endometrium [12].

Badania holenderskie zwróciły uwagę na związek wzrostu kobiet z ryzykiem raka endometrium.

Schouten i wsp. w grupie przebadanych 62 573 kobiet rozpoznali 226 przypadków raka endometrium i zaobserwowali ponad 2,5-krotnie wyższe ryzyko nowotworu u kobiet wysokich (wzrost powyżej 175 cm w porównaniu do kobiet mierzących mniej niż 160 cm). Kobiety z BMI (kg/m<sup>2</sup>) między 20 a 22,9 wykazywały 4,5-krotnie niższe ryzyko raka endometrium w porównaniu z kobietami z BMI powyżej 30. Zgodnie z wynikami autorów niniejszej pracy zaobserwowali, że nadwaga w wieku 20 lat nie miała wpływu na ryzyko wystąpienia raka. Autorzy ocenili, że ryzyko nowotworu wyraźnie rośnie, gdy masa ciała przekracza 70 kg i w przedziale 70–74 kg wynosi RR=1,74, natomiast podwaja się, gdy waga przekracza 80 kg (RR=3,29). W cytowanym badaniu porównywano również wpływ aktywności fizycznej na ryzyko raka endometrium i stwierdzono, że codzienny 90-minutowy umiarkowany wysiłek fizyczny zmniejsza ryzyko nowotworu blisko o połowę w porównaniu z wysiłkiem nieprzekraczającym 30 min dziennie [13].

Trentham-Dietz i wsp. badając wpływ aktualnego BMI oraz zmian masy ciała w ciągu całego życia w grupie 3082 kobiet, wykazali 3-krotny wzrost ryzyka raka endometrium u kobiet z BMI >29 kg/m<sup>2</sup> w porównaniu do kobiet z BMI <23 kg/m<sup>2</sup>. Wykazali, że przyrost masy ciała w okresie dojrzalym ma istotny związek ze wzrostem ryzyka raka endometrium. Zdaniem autorów kobiety, które w wieku dorosłym przytyły powyżej 21 kg, miały 2,5-krotnie wyższe ryzyko raka endometrium w porównaniu z kobietami, które przytyły mniej niż 7 kg. Obliczyli, że ryzyko raka endometrium wzrasta o 21% na każde 5 kg przyrostu masy ciała.



W badanej grupie 268 kobiet uzyskano podobne wyniki. Nadwaga i otyłość występujące w młodości nie miały wpływu na wzrost ryzyka raka endometrium w wieku dojrzałym. Zaobserwowano istotny wzrost ryzyka raka endometrium u kobiet, które przytyły najwięcej w okresie okołomenopauzalnym. Trentham-Dietz i wsp. wykazali również, że częsta zmiana masy ciała może mieć związek ze wzrostem ryzyka raka endometrium. Kobiety, które straciły ponad 8 kg i następnie przytyły przynajmniej połowę utraconej masy ciała w tym samym roku, miały blisko 1,7-krotnie wyższe ryzyko nowotworu w porównaniu z kobietami, których masa ciała utrzymywała się na stałym poziomie [14]. Według Swansona i wsp. częsta zmiana masy ciała (definiowana jako przynajmniej 5-krotna utrata masy ciała o 8 kg, a następnie jej ponowny wzrost) potraja ryzyko raka błony śluzowej trzonu macicy [15]. Z kolei zdaniem Jain i wsp. ryzyko raka endometrium rośnie 1,5 razy na każde 10 kg powyżej masy należnej [16].

Terry i wsp. zaobserwowali, że kobiety z prawidłową masą ciała w wieku 25 lat (poniżej 52 kg) chorowały na raka trzonu macicy ponad 2,5-krotnie rzadziej w porównaniu z kobietami z wagą powyżej 63 kg. Analogicznie do naszych obserwacji wzrost nie wpływał na ryzyko nowotworu. U kobiet z masą ciała powyżej 71 kg stwierdzili prawie 2,5-krotny wzrost ryzyka raka endometrium w porównaniu z kobietami, których waga nie przekraczała 57 kg. Ryzyko względne raka endometrium było istotnie niższe u kobiet podających w wywiadzie dużą aktywność fizyczną w porównaniu z kobietami mało aktywnymi fizycznie (RR= 0,2) [17].

Podobnie Olson i wsp. nie zaobserwowali wyraźnego związku między otyłością wieku młodzieńczego a rakiem endometrium w wieku późniejszym. Nadwaga w wieku 16 lat nieznacznie podnosi to ryzyko (RR=1,28), natomiast duży przyrost masy ciała po 16. roku życia potraja ryzyko (RR=3,45) [18].

Bjorge i wsp. w grupie obserwowanych przez 38 lat 1 036 877 norweskich kobiet w wieku 20–74 lat (9227 przypadków raka endometrium) oceniali wpływ czynników antropometrycznych na ryzyko wystąpienia raka trzonu macicy typu I i II. Zaobserwowali 2,5-krotny wzrost ryzyka raka trzonu macicy u kobiet otyłych w porównaniu z kobietami z prawidłowym BMI. Choć wzrost ten był najwyraźniejszy dla raka trzonu macicy typu I (RR=2,72), widoczny był również w przypadku raka typu II (RR=1,94) a także mięsaków (RR=1,86) oraz guzów mieszanych (RR=1,97). Potwierdzili związek wysokiego wzrostu z występowaniem raka endometrium, przede wszystkim typu I. Ich zdaniem, właśnie kombinacja BMI i wzrostu, a nie poszczególne wskaźniki osobno, byłaby najlepszym czynnikiem predykcyjnym raka trzonu macicy. Autorzy proponują obliczanie ryzyka raka endometrium w odniesieniu do powierzchni ciała, liczonej wg wzoru:  $waga^{0,425} \times wzrost^{0,725} \times 71,84^{36}$  (metoda wg Du Bois) [7, 19].

Mechanizmem tłumaczącym związek raka endometrium z otyłością są współistniejące zaburzenia profilu hormonalnego. U kobiet otyłych wzrasta liczba cykli bezowulacyjnych, co powoduje niedobór progesteronu w fazie lutealnej cyklu jajnikowego oraz względny hiperestrogenizm. Po menopauzie źródłem estrogenów jest tkanka tłuszczowa, gdzie przy pomocy aromatazy dochodzi do konwersji androgenów pochodzenia jajnikowego, jak i nadnerczowego do estronu. U kobiet otyłych po menopauzie wątroba wytwarza mniejszą ilość białka wiążącego hormony płciowe (SHGB), prowadząc do wzrostu puli wolnych estrogenów [20].

W patogenezie raka trzonu macicy dużą rolę odgrywa towarzysząca otyłości hiperinsulinemia i insulinoporność. Insulina, działając przez obecne w endometrium receptory insulinowe, wywiera efekt pobudzający tkanki endometrium poprzez czynnik podobny do insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF-1. Jednocześnie zmniejsza ekspresję genu kodującego białko wiążące IGF-1 (IGFBP-1), powodując wzrost aktywności insulinopodobnego czynnika wzrostu, co sprzyja jej nadmiernej proliferacji i transformacji nowotworowej. Dodatkowo insulina pobudza jajnikową i nadnerczową syntezę androgenów, które po konwersji do estronu w tkance tłuszczowej prowadzą do hiperestrogenizmu. Mechanizmy wpływu otyłości na profil hormonalny kobiet i rozwój raka trzonu macicy przedstawiono na ryc. 5. [20].

Związek otyłości z rakiem endometrium potwierdzają badania (Douchi i wsp. oraz Andolf i wsp.) porównujące grubość błony śluzowej macicy u kobiet z nadwagą i otyłością [21, 22]. Sarin uznał nawet otyłość za niezależny czynnik wpływający na wzrost grubości endometrium [23].

## Cukrzyca a rak błony śluzowej trzonu macicy

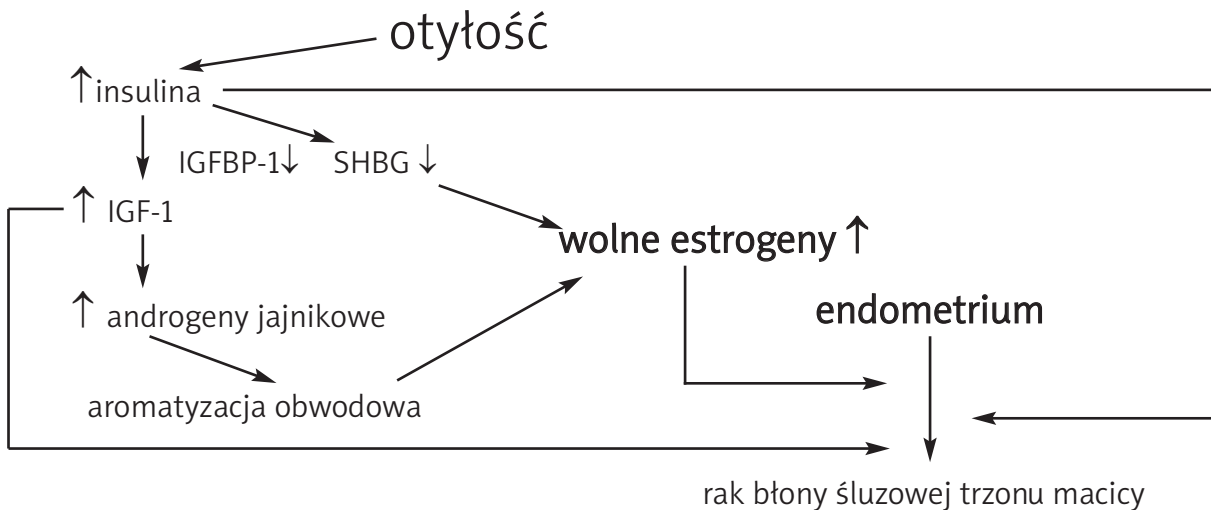
Cukrzyca jest istotnym czynnikiem ryzyka rozrostów i raka endometrium. Ryzyko to wg różnych źródeł wynosi 1,8–6,3 [4, 5, 12, 20, 24–31].

Współistnienie cukrzycy i raka ocenia się na 11–29% [4]. Wyniki badań własnych autorów potwierdzają spostrzeżenia innych badaczy; 17,6% pacjentek z rakiem endometrium chorowało również na cukrzycę.

Inoue i wsp. podają ponad 6-krotny wzrost ryzyka raka endometrium u kobiet z cukrzycą [30]. Maatela i wsp. badając grupę 1715 kobiet, stwierdzili ponad 4-krotnie wyższe ryzyko raka trzonu macicy u kobiet z cukrzycą [31].

Zdaniem Weiderpassa i wsp. ryzyko względne raka błony śluzowej trzonu macicy zależy od typu cukrzycy i wynosi dla cukrzycy insulinozależnej 1,5, natomiast dla cukrzycy insulinoniezależnej 13,3 [5]. Z kolei Brinton i wsp. oceniają, że ryzyko to dla cukrzycy typu 1 wynosi RR=1,7, a dla cukrzycy typu 2 RR=2,1 [10].

Zendehdel i wsp. badali częstość różnych typów nowotworów złośliwych w grupie 29 187 Szwedek z cukrzycą typu 1. W badanej grupie kobiet rak endometrium



Ryc. 5. Wpływ otyłości na profil hormonalny kobiet i rozwój raka trzonu macicy (wg Kaaksa i wsp.)

okazał się być 3. po raku żołądka i szyjki macicy najczęściej występującym nowotworem złośliwym [32].

Związek cukrzycy z rakiem endometrium potwierdzają badania Friberga i wsp. Badając populację 36 773 szwedzkich kobiet, rozpoznali oni 25 przypadków raka. Ocenili, że względne ryzyko zachorowania na raka endometrium wynosi 1,94. Ryzyko to rosło nawet do wartości 9,61, gdy porównywano kobiety otyłe z cukrzycą i niską aktywnością fizyczną z kobietami aktywnymi, o prawidłowej masie ciała, bez cukrzycy.

Ci sami badacze, na podstawie metaanalizy prac, które ukazały się do 2007 r. w sieci PubMed i Embase, wykazali, że średnie ryzyko zachorowania na raka endometrium dla cukrzycy typu 2 wynosi RR=2,10, a dla cukrzycy typu 1 RR=3,15 [25, 26].

Parazzini i wsp., zaobserwowali podwyższone ryzyko raka błony śluzowej trzonu macicy u kobiet po 40. roku życia z rozpoznąną cukrzycą wynoszące OR=3,1, niezależnie od masy ciała. Wyniki te pozwalają wnioskować, że to typ 2 – insulinoniezależny – cukrzyca jest w dużej mierze odpowiedzialny za powstawanie raka trzonu macicy [33, 34].

Shoff i wsp. badając populację 723 kobiet z rakiem endometrium, stwierdzili współistnienie cukrzycy u 12% badanych, w porównaniu z 6% w grupie kontrolnej. Badacze nie zaobserwowali wzrostu ryzyka zachorowania na raka endometrium u kobiet chorych na cukrzycę z prawidłową masą ciała lub nadwagą, natomiast potwierdzili wzrost tego ryzyka do 2,95 u kobiet, u których cukrzyca współistniała z otyłością. Nie zaobserwowali natomiast związku między czasem trwania cukrzycy a ryzykiem raka endometrium. Autorzy sądzą, że u kobiet z długo trwającą cukrzycą ryzyko zachorowania na raka endometrium jest mniejsze, w związku z wpływem stosowanego leczenia na spadek hiperinsulinemii i insulinooporności oraz spadek masy ciała [35].

Również Anderson i wsp. potwierdzają wzrost ryzyka zachorowania na raka endometrium u kobiet z cukrzycą i towarzyszącą otyłością (BMI powyżej 27,4) [28]. Salazar-Martinez i wsp. oceniają, że ryzyko to rośnie 3,6-krotnie [29].

Patomechanizm wpływu cukrzycy na wzrost ryzyka zachorowania na raka endometrium nie został jeszcze dokładnie poznany. Pewną rolę może odgrywać podwyższone stężenie estradiolu oraz hiperinsulinemia. Insulina wykazuje działanie podobne do insulinopodobnego czynnika wzrostu IGF1, wywołując jednocześnie wzrost jego stężenia. Stymuluje także steroidogenezę jajnikową, co prowadzi do wzrostu androgenów, a w wyniku ich aromatyzacji również do wzrostu estrogenów. Pod wpływem insuliny obniża się również synteza SHBG, a w konsekwencji rośnie pula estrogenów wolnych [9, 28].

### Nadciśnienie tętnicze a rak błony śluzowej trzonu macicy

Kobiety z nadciśnieniem tętniczym częściej chorują na raka błony śluzowej trzonu macicy. Nadciśnienie tętnicze obserwuje się u co 2.–3. kobiety z rakiem endometrium [4]. Ryzyko raka endometrium u kobiet z nadciśnieniem tętniczym wzrasta nieznacznie, wzrost ten jest wyraźniejszy u kobiet leczonych ponad 5 lat. Możliwe, że na procesy kancerogenezy mogą mieć wpływ leki oraz ich metabolity.

W badanej przez autorów niniejszej pracy grupie chorych z rakiem endometrium nadciśnienie tętnicze rozpoznano aż u 58,4% badanych.

Wydaje się, że nadciśnienie nie jest samodzielnym, niezależnym czynnikiem ryzyka raka endometrium, co najwyżej nadciśnienie współistniejące z innymi choro-

bami, otyłością czy cukrzycą może potęgować ich kanцерогенный wpływ na endometrium [5, 12, 27, 31].

Furberg i wsp. stwierdzili 3,5-krotny wzrost ryzyka raka endometrium u kobiet z nadciśnieniem (>140/90 trwającym 3–5 lat), ale tylko przy współistnieniu otyłości (BMI >30) [12]. Również Weiderpass i wsp. obserwowali wzrost ryzyka raka trzonu macicy tylko u otyłych kobiet z nadciśnieniem tętniczym [5].

Soler i wsp. badając wpływ nadciśnienia tętniczego na ryzyko rozwoju 4 nowotworów złośliwych – sutka, trzonu macicy, jajnika i tarczycy – wykazali 1,5-krotny wzrost ryzyka raka endometrium u kobiet z prawidłową masą ciała, 2-krotny wzrost ryzyka u kobiet z nadwagą i prawie 5-krotny wzrost ryzyka u kobiet z BMI >30 kg/m<sup>2</sup> [36].

Friebe i wsp. badając grupę 2887 kobiet z rakiem endometrium i nadciśnieniem tętniczym, określili ryzyko względne nowotworu wynoszące RR=1,9. Z kolei fińscy badacze Maatela i wsp. ocenili to ryzyko na 1,6 [27, 31]. Inoue i wsp. wyliczyli, że ryzyko to przy współistniejącym nadciśnieniu rośnie 2,5-krotnie [30].

Bratos i wsp. uważają, że nadciśnienie tętnicze współistniejące z rakiem endometrium pogarsza rokowanie i zmniejsza odsetek 5-letnich przeżyć o 10–30% [37].

Nie poznano dokładnie mechanizmu wpływu leczonego nadciśnienia tętniczego na zmiany w błonie śluzowej trzonu macicy. Hamet i wsp. sugerują zaburzenia procesu apoptozy i odnowy komórek w błonie śluzowej macicy [38]. Bierze się pod uwagę również wpływ na procesy transformacji nowotworowej endometrium współistniejącej często z nadciśnieniem hiperinsulinemii oraz wzrostu IGF-1. Czynniki te, pobudzając proliferację błony śluzowej trzonu macicy, mogą prowadzić do rozrostów. Poszerzenie endometrium potwierdzają wyniki badań Okmana i wsp., Alcazara i wsp., Pardo i wsp. oraz Sarin i wsp. [23, 39–41]. Bornstein i wsp. potwierdzili obecność patologicznie poszerzonego endometrium u 20% badanych kobiet z nadciśnieniem tętniczym, wykluczając jednocześnie wpływ leków przeciwnadciśnieniowych na grubość endometrium [42].

## Wnioski

1. Otyłość, a szczególnie duży przyrost masy ciała w okresie okołomenopauzalnym podnoszą ryzyko zachorowania na raka endometrium.
2. Cukrzyca oraz nadciśnienie tętnicze występują istotnie częściej u kobiet z rakiem endometrium.
3. Redukcja masy ciała, leczenie współistniejącej cukrzycy oraz nadciśnienia tętniczego mogą mieć istotne znaczenie w prewencji pierwotnej raka endometrium.

## Piśmiennictwo

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics, 2002. *CA Cancer J Clin* 2005; 55: 74-108.
2. Didkowska J, Wojciechowska U, Zatoński W i wsp. Nowotwory złośliwe w Polsce w 2004 roku. Centrum Onkologii – Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2006.
3. Bedner R, Rzepka-Górska I. Histeroskopia po przebytych zabiegach wyłyżeczkowania macicy u kobiet z krwawieniami okresu okołomenopauzalnego. *Gin Pol* 2002; 73: 577-82.
4. Łapińska-Szumczyk S, Emerich J. Otyłość, nadciśnienie tętnicze i cukrzyca a rak błony śluzowej trzonu macicy. *Gin Pol* 2003; 74: 274-81.
5. Weiderpass E, Persson I, Adami HO, et al. Body size in different periods of life, diabetes mellitus, hypertension, and risk of postmenopausal endometrial cancer (Sweden). *Cancer Causes Control* 2000; 11: 185-92.
6. Haslam DW, James WP. Obesity. *Lancet* 2005; 366: 1197-209.
7. Bjorge T, Engeland A, Tretli S, et al. Body size in relation to cancer of the uterine corpus in 1 million Norwegian women. *Int J Cancer* 2007; 120: 378-83.
8. International Agency for Research on Cancer (IARC) Working Group on the Evaluation of Cancer – Preventive Strategies. Weight control and physical activity. vol. 6. IARC Press, Lyon 2002; 1-315.
9. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer M. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1531-43.
10. Brinton LA, Berman ML, Mortel R. Reproductive, menstrual, and medical risk factors for endometrial cancer: results from a case-control study. *Am J Obstet Gynecol* 1992; 167: 1317-25.
11. Friedenreich C, Cust A, Lahmann PH, et al. Anthropometric factors and risk of endometrial cancer: the European prospective investigation into cancer and nutrition. *Cancer Causes Control* 2007; 18: 399-413.
12. Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer* 2003; 104: 799.
13. Schouten L, Goldbohm R, van den Brandt P. Anthropometry, physical activity, and endometrial cancer risk: results from the Netherlands cohort study. *Int J Gynecol Cancer* 2006; 16 Suppl 2: 492.
14. Trentham-Dietz A, Nichols HB, Hampton JM. Weight change and risk of endometrial cancer. *Int J Epidemiol* 2006; 35: 151-8.
15. Swanson CA, Potischman N, Wilbanks GD, et al. Relation of endometrial cancer risk to past and contemporary body size and body fat distribution. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1993; 2: 321-27.
16. Jain MG, Howe GR, Rohan TE. Nutritional factors and endometrial cancer in Ontario, Canada. *Cancer Control* 2000; 7: 288-96.
17. Terry P, Baron JA, Weiderpass E, et al. Lifestyle and endometrial cancer risk: a cohort study from the Swedish Twin Registry. *Int J Cancer* 1999; 82: 38-42.
18. Olson SH, Trevisan M, Marshall JR, et al. Body mass index, weight gain, and risk of endometrial cancer. *Nutr Cancer* 1995; 23: 141-9.
19. Thune I, Olsen AO, Albrektsen G, et al. Cutaneous malignant melanoma: association with height and body – surface area. A prospective study in Norway. *Int J Cancer* 1993; 55: 555-61.
20. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer M. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11: 1531-43.
21. Douchi T, Yoshinaga M, Katanozaka M, et al. Relationship between body mass index and transvaginal ultrasonographic endometrial thickness in postmenopausal women. *Acta Obstet Gynecol Scand* 1998; 77: 905-8.
22. Andolf E, Dahlander E, Aspenberg P. Ultrasonic thickness of the endometrium correlated to body weight in asymptomatic postmenopausal women. *Obstet Gynecol* 1993; 82: 936-40.
23. Serdar Sarin I, Ozelik B, Basbug M, et al. Effects of hypertension and obesity on endometrial thickness. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2003; 109: 72-5.
24. Vainio H, Bianchini F. Weight control and physical activity. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Vol. 6. IARC, Lyon 2002.
25. Friberg E, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes and risk of endometrial cancer: a population-based prospective cohort study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16: 276-80.
26. Friberg E, Orsini N, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis. *Diabetologia* 2007; 50: 1365-74.
27. Friebe Z, Bembnista M, Nowakowski B. Ocena ryzyka powstania raka błony śluzowej macicy u kobiet z cukrzycą, nadciśnieniem tętniczym i otyłością hospitalizowanych z powodu patologicznych krwawień z macicy w wieku około- i pomenopauzalnym. *Gin Pol* 1997; 68: 361-9.
28. Anderson KE, Anderson E, Mink PJ, et al. Diabetes and endometrial cancer in the Iowa women's health study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10: 611-6.



29. Salazar-Martinez E, Lazcano-Ponce EC, Lira-Lira GG, et al. Case-control study of diabetes, obesity, physical activity and risk of endometrial cancer among Mexican women. *Cancer Causes Control* 2000; 11: 707-11.
30. Inoue M, Okayama A, Fujita M, et al. A case-control study on risk factors for uterine endometrial cancer in Japan. *Jpn J Cancer Res* 1994; 85: 346-50.
31. Maatela J, Aromat A, Salmi T, et al. The risk of endometrial cancer in diabetic and hypertensive patients: a nationwide record-linkage study in Finland. *Ann Chir Gynaecol Suppl* 1994; 208: 20-4.
32. Zendejdel K, Nyren O, Adami H, et al. Cancer incidence in patients with type 1 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Sweden. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95: 1797-800.
33. Parazzini F, La Vecchia C, Negri E, et al. Reproductive factors and risk of endometrial cancer. *Am J Obstet Gynecol* 1991; 164: 522-7.
34. Parazzini F, Negri E, La Vecchia C, et al. Role of reproductive factors on the risk of endometrial cancer. *Int J Cancer* 1998; 76: 784-6.
35. Shoff SM, Newcomb PA. Diabetes, body size, and risk of endometrial cancer. *Am J Epidemiol* 1998; 148: 234-40.
36. Soler M, Chatenoud L, Negri E. Hypertension and hormone-related neoplasms in women. *Hypertension* 1999; 34: 320-5.
37. Bratos K, Roszak A, Cikowska-Woźniak E i wsp. Analiza czynników epidemiologicznych u chorych z rakiem błony śluzowej trzonu macicy leczonych w Wielkopolskim Centrum Onkologii. *Gin Pol* 2002; 76: 945-50.
38. Hamet P. Cancer and hypertension. An unresolved issue. *Hypertension* 1996; 28: 321-4.
39. Okman-Kilic T, Kucuk M. The effects of antihypertensive agents on endometrial thickness in asymptomatic, hypertensive, postmenopausal women. *Menopause* 2003; 10: 362-5.
40. Alcazar JL. Endometrial sonographic findings in asymptomatic, hypertensivepostmenopausal women. *J Clin Ultrasound* 2000; 28: 175-8.
41. Pardo J, Aschkenazi S, Kaplan B. Abnormal sonographic endometrial finding in asymptomatic postmenopausal women: possible role of antihypertensive drugs. *Menopause* 1998; 5: 223-5.
42. Bornstein J, Auslender R, Goldstein S, et al. Increased endometrial thickness in women with hypertension. *Am J Obstet Gynecol* 2000; 183: 583-7.