

### TÓKÉS TÍMEA<sup>7</sup>

#### ELHÍZÁS ÉS AZ EMÉSZTŐRENDSZER DAGANATAI

##### 1. Bevezetés

A WHO (World Health Organization) az elhízást a zsír abnormális vagy kiterjedt zsírszöveti felhalmozódásaként definiálja a zsírszövetben, mely oly mértékű, hogy kihat az egyén egészségére. Epidemiológiai szempontból a túlsúlyt  $25 \text{ kg/m}^2$  feletti testtömeg indexnél (BMI) definiáljuk, míg elhízásról  $30 \text{ kg/m}^2$  feletti BMI esetén beszélünk (1. táblázat).

Definíció	BMI ( $\text{kg/m}^2$ )
alultáplált	$\leq 18.5$
normál testtömeg	18.5-24.9
túlsúly (pre-obezitás)	25-29.9
elhízás (obezitás): I. osztály	30-35
elhízás (obezitás): II. osztály	35-40
elhízás (obezitás): III. osztály	$\geq 40$

1. táblázat: a WHO beosztás obezitás esetén a BMI alapján  
(adaptálva: WHO, 2020)

Globálisan, különösen a fejlett országok tekintetében elmondható, hogy több ember túlsúlyos vagy elhízott, mint amennyi alultáplált. Világszerte 640 millióra becsülte az IACR (International Agency for Research on Cancer) az elhízott felnőttek arányát 2014-ben – ez 1970-hez képest hatszoros növekedés. Gyermekek és serdülők esetében 110 millió volt az elhízottak aránya (mely kétszeres növekedés 1980-hoz képest). Az életkorra standardizált

---

<sup>7</sup> Semmelweis Egyetem, Onkológiai Központ

prevalencia férfiaknál 10.8%, nőkben 14.9%, míg gyerekekben 5%. Globálisan több ember túlsúlyos vagy elhízott, mint amennyi alultáplált és sajnos a friss felmérések alapján az az aggasztó tendencia mutatkozik, hogy a fejlett országokban 5 év alatt duplázódik az elhízottak aránya. (*NCD-RisC 2016; Lauby Secretan 2016*)

A túlsúly és az elhízás számos betegség típus gyakoriságát növeli - ilyenek a magas vérnyomás, szív-, és érrendszeri betegségek, a stroke, a metabolikus szindróma, a cukorbetegség, vagy az alvási apnoe. Epidemiológiai adatok alapján az elhízás növeli a daganatos betegségek kialakulásának esélyét is. A BMI adatokat és a GLOBOCAN adatbázis incidenciára vonatkozó eredményeit vizsgálva 2012-ben férfiak esetén az összes daganat 3.5%-a, míg nők esetében 9.5%-a volt összefüggésbe hozható a túlsúllyal vagy elhízással. Az eddigi legnagyobb meta-analízisbe 282000 beteget vontak be, mely alapján a magas BMI több daganattípus magasabb előfordulásával mutatott összefüggést. Adataik alapján a rosszindulatú daganatok előfordulásának valószínűsége 1.1-1.6-szorosára nő minden 5 kg/m<sup>2</sup> BMI növekedéssel. (*Arnold 2015; Renehan 2008*)

### 2. Obezitás és a tumor mikrokozonyezete

A zsír két kompartmentben raktározódik a szervezetünkben: a bőr alatti zsírban és centrálisan, azaz a viszceralis, szervek közti zsírszövetben. A viszceralis zsír az összes zsírszövet 10-20%-át teszi ki, magában foglalja a csepleszt, a mezenterialis, gonadális, epikardiális és retroperitoneális zsírraktárakat. Zsigeri elhízásról beszélünk, ha a derék-csípő arány férfiaknál 0.9, nőknél 0.85 feletti, illetve, ha a derék-körfogat férfiaknál 94, nőknél 80 cm feletti (*Yusuf 2004; WHO 2011*).

A zsírszövet fő funkciója az energia homeosztázis fenntartásában van, de ma már tudjuk, hogy az egyszerű raktározó funkción jóval túlmutató, komplex endokrin, metabolikus és immunológiai tulajdonságokkal bíró „szervről” van szó. A zsigeri zsírszövet metabolikusan sokkal aktívabb, mint a bőr alatti zsír és sokkal nagyobb jelentőséggel bír egészségünk szempontjából. Az elhízás, különösen a viszceralis típusú elhízás és a daganatos betegségek kialakulása közötti kapcsolatot vizsgálva összefüggésekre derült fény a tumor mikrokozonyezetében kialakuló, elhízásra jellegzetes metabolikus változások, továbbá e folyamatok tumorra és az egyén immunrendszerére gyakorolt hatásai között is. (*O’Sullivan 2018; Arnold 2015*)

A zsírszöveti őssejtek száma magasabb az elhízott személyek zsírszövetében, ezek a sejtek gyakrabban és előszeretettel migrálnak a tumorszövetbe. Itt differenciálódva tumor-asszociált fibroblasztokká alakulnak, e folyamatot serkentik a tumor által szekretált citokinek, mint a TGF- $\beta$  és PDGF. Ezek a fibroblasztok átalakítják a tumor körüli extracelluláris mátrixot, maguk is elválasztanak neoangiogenezist és tumoros progressziót serkentő citokineket, de kihatnak a tumor környezetében elhelyezkedő immunsejtekre is. Összehasonlítva a normál testtömegű egyénekkel, ahol a csepleszben az antiinflammatorikus szignálok dominálnak, CD4+ 2-es típusú T-helper sejtekkel, regulátoros T-sejtekkel és M2 típusú makrofágokkal, addig elhízásban a hypoxia, sejtszintű stressz dominál, főleg a hypertrophiás zsírsejtek sérülékenysége miatt. Így felborul a fenti egyensúly, proinflammatorikus szignálok dominanciája jelenik meg, CD4+ 1-es típusú T-helper és CD8+ T-sejtekkel, NK-sejtekkel, B-sejtekkel, M1 típusú makrofágokkal. Ezek a sejtek proinflammatorikus citokinekkal árasztják el a szervezetet megváltoztatva a máj és a vér immunsejt-összetételét is. E diszregulált, össz-szervezeti gyulladásoos reakció csökkenti a hatékony tumor-ellenes immunitást, ezáltal elősegíti a carcinogenezist, növeli a mutációs rátát, összességében támogatva a daganatos progressziót. (O'Sullivan 2018)

A zsírszöveti őssejtek és a belőlük kialakuló tumor-asszociált fibroblasztok jelenléte kísérletes modellben nemcsak a proinflammatorikus környezet kialakulásának kedvez, de serkenti a neoangiogenezist is. Emellett az elhízás direktben befolyásolja a tumor metabolizmust is: a leptin és adiponectin megváltozott egyensúlya miatt a tumorsejtben a glikolízis, a Warburg effektus felerősödik, a sejt hypoxiássá válik, mely tovább serkenti a leptin szekréciót. A leptinnek direkt hatásai is vannak a tumoros progresszióra: serkenti a sejtproliferációt, anti-apoptotikus hatása van és a VEGF szintézisének serkentésével támogatja az angiogenezist is. Emellett elhízásban emelkedik a rezisztin szintje is, mely a leptinnel együtt proinflammatorikus szignált jelent, tovább erősíti hatásait a metabolikus útvonalak diszregulációjára, emellett növeli az inzulin rezisztenciát is. (O'Sullivan 2018)

Összességében az elhízás és a növekvő viszceralis zsírszövet sejtjei, az általuk elválasztott citokinek és adipokinek metabolikus és immunológiai hatásai olyan, „tumoros niche” kialakulásának kedveznek, mely pro-angiogenetikus, proliferációt és inváziót serkentő hatásai lévén támogatja a tumoros progressziót és kihat a tumorválaszra is.

### 3. Az elhízás és az egyes gasztrointesztinális daganattípusok előfordulása közötti összefüggések

Az elhízás, különösen a viscerális típusú elhízás az epidemiológiai adatok alapján növeli a daganatos betegségek kialakulásának esélyét (*Goodwin 2016*). A gasztrointesztinális rendszer daganatai közül az obezitás befolyásolja a nyelőcső-, gyomor- és vastagbél-daganatok, a máj- és epeúti rákok, valamint a hasnyálmirigy-rák kialakulásának rizikóját.

#### *Nyelőcső daganatok*

A nyelőcső adenocarcinomáinak prekursor léziója a Barrett-oesophagus, melynek jelenléte 30-40-szeresére növeli daganat kialakulásának esélyét. A Barrett-féle dysplasia kialakulására hajlamosító refluxbetegség pedig jóval gyakoribb elhízott páciensekben, különösen viscerális típus esetén. Az bizonyosan igazolódott, hogy a Barrett-elváltozás gyakoribb magasabb BMI-nél illetve nagyobb derékkörfogatnál. Összességében kétszer gyakoribb a nyelőcső adenocarcinoma túlsúlyos és obez emberekben, míg négyszer gyakoribb extrém túlsúly esetén. A nyelőcső laphám daganatai és az elhízás között hasonló összefüggés nem írtak le. (*Donohoe 2010; Hoyo 2012*)

#### *Gyomordaganatok*

Gyomordaganatok esetében ellentmondásos az elhízás és az incidencia közötti összefüggés. A legnagyobb metaanalízis (*Chen 2013*), mely 24 prospektív vizsgálat több mint 10 millió résztvevőjének adatait elemezte, nem talált összefüggést a túlsúly és a gyomorrák előfordulása között. Mindazonáltal, amikor a gyomorrákok előfordulását anatómiai alcsoport szerint vizsgálták, több tanulmány is leírt pozitív összefüggést a cardia-táji tumorok és a BMI között.

Az eddigi talán legkiterjedtebb vizsgálat, mely 218000 résztvevővel vizsgálta a fenti kérdést erős pozitív összefüggés az elhízás és a cardia-táji gyomorrák között, de egyéb lokalizációkban nem talált összefüggést (*O'Doherty 2012*). Ezzel ellentmondó eredményre jutott egy 73000 norvég beteg adatait feldolgozó tanulmány, mely alapján nincs összefüggés a gyomorrákok előfordulása és a BMI között (*Sjödahl 2008*). Hasonló adatokat mutatott be a cardia eredetű adenocarcinomákat tekintve egy kínai kutatócsoport is 2013-ban (*Fan 2017*). Sőt, eredményeik alapján, 29 446 beteg adatait áttekintve arra jutottak, hogy a nem-cardia

eredetű adenocarcinomák esetében magasabb BMI még „védő faktornak” is tekinthető két alcsoportban: férfiakban és 52 évnél idősebbekben.

### ***Máj- és epeúti daganatok***

A nagy mennyiségű zsigeri zsír jelenléte hosszú távon a máj zsírkárosodásához vezet, mely hepatikus hyperlipidaemiát, majd nem-alkoholos eredetű zsírmáj kialakulását okozza. Ennek talaján évek alatt cirrhosis, majd hepatocellularis carcinoma (HCC) alakulhat ki. Ezen folyamat vezet az elhízással társuló magasabb HCC rizikó kialakulásához. (*O’Sullivan 2018; Campbell 2016*)

Az epehólyag és az epeutak daganatai ugyan ritka neoplasmák, de egyre több az evidencia arra, hogy a túlsúlyos páciensekben 20%-kal, míg elhízottakban 60%-al nő az epeúti rákok előfordulásának valószínűsége (Li, 2016). Mindemellett kiemelendő, hogy az epehólyag carcinoma jóval gyakoribb azon betegekben, akik epekövességtől szenvednek. Tekintve, hogy elhízott emberekben is gyakoribb az epekövesség, nem egyértelmű, hogy mindössze ez, vagy egyéb tényező is szerepet játszik az obezitáshoz társuló magasabb daganatos incidenciában.

### ***Hasnyálmirigyrák***

A hasnyálmirigy daganatok előfordulása és az elhízás közti összefüggés nem lineáris, a pancreas carcinoma rizikója mindössze 30 feletti BMI esetén magasabb az átlagpopulációt jellemző rizikónál. A legfrissebb tanulmányok alapján a hasnyálmirigy daganatok rizikója azon betegcsoportban növekszik meg, akik már fiatal felnőttkorban is elhízottak voltak, és ebben a rétegben a daganat sajnos korábbi életkorban is jelenik meg. (*Donohoe 2010*)

### ***Vastag- és végbél daganatok***

A vastagbélrák relatív rizikója 1.24–1.59-szer nagyobb elhízott férfiakban és 1.09–1.22-szer nagyobb elhízott nőkben. A rizikónövekedés inkább a vastagbélrákra jellemző, a végbélrákokra nem. Ez az összefüggés erősebbnek látszik férfiakban, mint nőkben – melynek talán a férfiak esetén gyakrabban előforduló viscerális obezitás lehet az oka. A vastagbél adenomák, melyek a vastagbél rosszindulatú daganatainak prekursor léziói szintén gyakrabban fordulnak elő magasabb BMI esetén, illetve viscerális elhízásnál. (*Donohoe 2010*)

### ***Egyéb daganattípusok***

A gasztrointesztinális rendszer daganatai mellett számos egyéb tumor előfordulására is kihat az obezitás (*Goodwin 2016*).

Az elhízás növeli az ösztrogén-szintet a zsírsejtek aromatáz aktivitása révén, ezáltal kihat az ösztrogéndependens daganatok előfordulásának valószínűségére. Elhízás esetén 20-40%-kal nagyobb a valószínűsége az emlőrák kialakulásának, különösen a hormonreceptor pozitív daganatok kialakulásának. Posztmenopauzális nőkben 5-egységnyi emelkedés a BMI-ben 12%-os növekedést jelentett az emlőrák-rizikót tekintve, de a férfiak emlődaganatainak előfordulási esélyét is növeli az elhízás. (*Rehnan 2008; Munsell 2014; Brinton 2014; Premenopausal Breast Cancer Collaborative Group 2018*)

Emellett a túlsúlyos és elhízott nők körében kétszer-négyszer nagyobb a méhdaganatok kialakulásának rizikója is, míg extrém elhízásban (BMI>40) hétszeres a rizikófokozódás. Az ovárium tumorait tekintve hasonló összefüggést írtak le: 5-egységnyi emelkedés a BMI-ben 10%-os növekedést jelentett a petefészekrák-rizikót tekintve. (*Setiawan 2013; Dougan 2015; Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer 2012*)

Mindkét nemből a világos sejtes vesedaganatok (RCC) előfordulásának rizikója: az RCC rizikója kétszer magasabb a túlsúlyos és elhízott páciensekben. Kiemelendő, hogy a rizikó növekedése független a magas vérnyomástól, mely szintén rizikófaktora a veserák kialakulásának és igen gyakori elhízásban is. (*Wang 2014; Sanfilippo 2014*)

## **4. Gyakorlati vonatkozások - diagnosztika és onkoterápia obez betegeknel**

A túlsúly és az elhízás mind a diagnosztika, mind a terápia során kihívás elé állítja az onkológiát. Az elhízott betegek gyakrabban halasztják az orvoshoz fordulást, és kisebb eséllyel vesznek részt a rendszeres szűrővizsgálatokon. Emellett azt is fontos kiemelni, hogy a képalkotó diagnosztika során az obezitás kihat a vizsgálatok kivitelezésére és értékelhetőségére. Emellett a diagnosztikus mintavételek is nehézségekbe ütközhetnek, különösen hasi szervekből, főleg jelentős vizszerális obezitás esetén. A mintavételt vezérlő képalkotó modalitás megválasztása alapos megfontolást kíván, elkerülendő a sikertelen mintavételek okozta késlekedést. (*ASCO 2014*)

A kezeléseket tekintve az onkoterápia három alappillére, a sebészet, a sugárterápia és a gyógyszeres onkológia is problémákba ütközhet elhízás, különösekképp extrém obezitás esetén (ASCO 2014). Az elhízás jelenléte önmagában magasabb műtéti rizikót jelent, emellett kiemelendő, hogy mind túlsúly mind elhízás esetén gyakoribbak a társuló ko-morbiditások (metabolikus szindróma, diabetes mellitus, hypertonia, asthma stb.) melyek szintén emelik a perioperatív morbiditást és mortalitást. Elhízott betegekben gyakrabban fordulnak elő műtéttel összefüggő komplikációk is (Mayhew 2019; Mullen 2008). Emellett az obezitás növeli a thromboemboliás események kockázatát mind a sebészeti ellátás, mind a gyógyszeres kezelés során (Khorana 2006). Hasonlóan a képalkotáshoz, a sugárterápia tervezésekor és kivitelezésekor is akadályozhatja az ellátás sikerét (Lin 2012). Az obezitás növelheti a sugárterápia kapcsán fellépő mellékhatások kockázatát is, a védendő szervek terhelését. Emellett a megnövekedett zsírszöveti arány befolyásolhatja a szisztémás készítmények eloszlását, kihathat a biodisztribúcióra – pl. a gyakran társuló nem-alkoholos steato-hepatitis miatt a májban metabolizálódó készítmények hatékonysága és toxicitási profilja is megváltozhat – így összességében a készítmények toxicitását is növelheti. (Dorn 2012, Hijazi 2013)

Külön kiemelendő a sarcopeniás obezitás kérdésköre, mely bonyolult táplálásterápiái és dietetikai kihívás jelent a hétköznapiakban. Sarcopeniás obezitás esetén egyidejűleg van jelen az izomvesztés, izomerő csökkenés vagy csökkent fizikai teljesítmény és a zsírszövet felhalmozódása, az elhízás. Igen gyakori idősebb elhízott páciensekben, kemoterápiás kezelés alatt álló betegekben, valamint ADT mellett prosztatarákban. (Polyzos 2018; Batsis 2018)

### 5. Obezitás és prognózis

Egy 900000 felnőttet egybegyűjtő amerikai vizsgálat igazolta, hogy az elhízás 14%-kal növeli a férfiak és 20%-kal a nők daganatos betegséggel összefüggő halálozási mutatóit. Azon férfi páciensek, akiknek a testtömeg indexe magasabb volt, mint 40 kg/m<sup>2</sup> 52%-kal magasabb halálozási arányt mutattak, mint a normál testtömeg indexű betegtársaik. Nők esetében ez az arány 62%-kal volt rosszabb 40 kg/m<sup>2</sup>-nél magasabb BMI-jű hölgyeknél, mint normál BMI-jű társaiknál. A BMI 5 kg/m<sup>2</sup>-es növekedése 10%-kal növeli a daganattal összefüggő halálozás rizikóját. (Calle 2003; Basen-Engquist 2011)

### 6. Összefoglalás

A túlsúly és az elhízás számos daganattípus előfordulásának valószínűségét növeli. Az obezitás kihat a daganatos betegség diagnózisára, befolyásolja az elérhető terápiás modalitások körét. Az elhízással társuló metabolikus, immunológiai és endokrinológiai változások jelentős hatással vannak a daganatos progresszióra, befolyásolják a terápiás választ, kihatnak a kezelés sikerére. Összességében a túlsúly és az elhízás befolyásolja a daganatos beteg prognózisát.

Az American Society of Clinical Oncologists ajánlásai alapján az elhízás kialakulásának megelőzése, az életmódváltás indokolt minden onkológiai páciensnél, akinél a BMI meghaladja a 25 kg/m<sup>2</sup> értéket. 25 és 29.9 kg/m<sup>2</sup> közötti BMI esetén (azaz definíció szerint túlsúlyos pácienseknél) akkor javaslunk az életmódváltás mellett testtömeg-csökkentést is, ha kettő vagy több társbetegség is jelen van már a túlsúly mellett. 30 feletti BMI esetén pedig egyértelműen indokolt célként kitűzni a testtömeg csökkentését. A legmegfelelőbb intervenció a testtömeg csökkentése, illetve a további elhízás megakadályozására az életmódváltás, az alacsony kalória tartalmú diéta és a mozgás, a fizikai aktivitás növelésének kombinációja (ASCO 2014).

### Irodalomjegyzék

American Society of Clinical Oncology. *Obesity and Cancer: A Guide for Oncology Providers* (2014) Alexandria, Virginia. <https://www.asco.org/sites/new-www.asco.org/files/content-files/blog-release/documents/obesity-provider-guide.pdf>.

[Letöltve: 2020.02.02].

ARNOLD, M., PANDVA, N., BYRNES, G., ET AL. (2015) Global burden of cancer attributable to high body-mass index in 2012: a population-based study. *Lancet Oncol.*, 16(1). pp. 36-46.

BASEN-ENGQUIST, K., CHANG, M. (2011) Obesity and cancer risk: recent review and evidence. *Curr Oncol Rep.*, 13(1). pp. 71–76.

BATSIS, J. A., VILLAREAL, D. T. (2018) Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. *Nat Rev Endocrinol.*, 14(9). pp. 513–537.

BRINTON, L. A., COOK, M. B., MCDOMRACK, V., ET AL. (2014) Anthropometric and hormonal risk factors for male breast cancer: male breast cancer pooling project results. *J Natl Cancer Inst.*, 106(3). djt465.

CALLE, E. E., RODRIGUEZ, C., WALKER-THURMOND, K.–THUN, M. J. (2003) Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.*, 348(17). pp. 1625-1638.

CAMPBELL, P. T., NEWTON, C. C., FREEDMAN, N. D., ET AL. (2016) Body mass index, waist circumference, diabetes, and risk of liver cancer for U.S. adults. *Cancer Res.*, 76(20). pp. 6076-6083.

CHEN, Y., LIU, L., WANG, X., ET AL. (2013) Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of population with more than ten million from 24 prospective studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 22(8). pp. 1395-1408.

Collaborative Group on Epidemiological Studies of Ovarian Cancer. Ovarian cancer and body size: individual participant meta-analysis including 25,157 women with ovarian cancer from 47 epidemiological studies. *PLoS Medicine*, 2012. 9(4). e1001200.

DOUGAN, M. M., HANKINSON, S. E., VIVO, I. D., ET AL. (2015) Prospective study of body size throughout the life-course and the incidence of endometrial cancer among premenopausal and postmenopausal women. *Int J Cancer*, 137(3). pp. 625-637.

DONOHUE, C. L., PIDGEON, G. P., LYSAGHT, J.–REYNOLDS, J. V. (2010) Obesity and gastrointestinal cancer. *Br J Surg.*, 97(5). pp. 628-642.

DORN, P., CORBIN, K. S., AL-HALLAQ, H., ET AL. (2012) Feasibility and acute toxicity of hypofractionated radiation in large-breasted patients. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 83(1). pp. 79-83.

HIJAZI, H., MAGNÉ, N., LEVY, A., ET AL. (2013) Features of cancer management in obese patients. *Crit Rev Oncol Hematol.*, 85(2). pp. 193-205.

FAN, J., WANG, J., WANG, S., ET AL. (2017) Body mass index and risk of gastric cancer: A 30-year follow-up study in the Linxian general population trial cohort. *Cancer Sci.*, 108(8). pp. 1667–1672.

KHORANA, A. A., FRANCIS, C. W., CULAKOVA, E., ET AL. (2006) Thromboembolism in hospitalized neutropenic cancer patients. *J Clin Oncol.*, 24(3). pp. 484-90.

GOODWIN, P. J., CHLEBOWSKI, R. T. (2016) Obesity and Cancer: Insights for Clinicians. *J Clin Oncol.*, 34(35). pp. 4197–4202.

HOYO, C., COOK, M. B., KAMANGAR, F., ET AL. (2012) Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled analysis from the International BEACON Consortium. *Int J Epidemiol.*, 41(6). pp. 1706-1718.

LAUBY-SECRETAN, B., SCOCCIANI, C., LOOMIS, D., ET AL. (2016) International Agency for Research on Cancer Handbook Working Group. Body Fatness and Cancer--Viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med.*, 375(8). pp. 794-798.

LI, L., GAN, Y., LI, W., ET AL. (2016) Overweight, obesity and the risk of gallbladder and extrahepatic bile duct cancers: A meta-analysis of observational studies. *Obesity (Silver Spring)*, 24(8). pp. 1786-1802.

LIN, L. L., HERTAN, L., RENGAN, R.–TEO, B. K. (2012) Effect of body mass index on magnitude of setup errors in patients treated with adjuvant radiotherapy for endometrial cancer with daily image guidance. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.*, 83(2). pp. 670-675.

MAYHEW, D., MENDONCA, V.–MURTHY, B. V. S. (2019) A review of ASA physical status - historical perspectives and modern developments. *Anaesthesia*, 74(3). pp. 373-379.

MULLEN, J. T., DAVENPORT, D. L., HUTTER, M. M., ET AL. (2008) Impact of body mass index on perioperative outcomes in patients undergoing major intra-abdominal cancer surgery. *Ann Surg Oncol.*, 15(8). pp. 2164-2172.

MUNSELL, M. F., SPRAGUE, B. L., BERRY, D. A., ET AL. (2014) Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status. *Epidemiol Rev.*, 36. pp. 114-136.

NCD RISK FACTOR COLLABORATION (NCD-RISC). (2016) Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*, 387(10026). pp. 1377–1396.

O'DOHERTY, M. G., FREEDMAN, N. D., HOLLENBECK, A. R., ET AL. (2012) A prospective cohort study of obesity and risk of oesophageal and gastric adenocarcinoma in the NIH-AARP Diet and Health Study. *Gut*, 61(9). pp. 1261–1268.

O’SULLIVAN, J., LYSAGHT, J., DONOHOE, C. L.–REYNOLDS, J. V. (2018) Obesity and gastrointestinal cancer: the interrelationship of adipose and tumour microenvironments. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol.*, 15(11). pp. 699–714.

POLYZOS, S. A., MARGIORIS, A. N. (2018) Sarcopenic Obesity. *Hormones*, 17(3). pp. 321-331.

PREMENOPAUSAL BREAST CANCER COLLABORATIVE GROUP, SCHOEMAKER, M. J., NICHOLS, H. B., WRIGHT, L. B., ET AL. (2018) Association of body mass index and age with subsequent breast cancer risk in premenopausal women. *JAMA*, 4(11). e181771.

RENEHAN, A. G., TYSON, M., EGGER, M., ET AL. (2008) Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*, 371. pp. 569–578.

SANFILIPPO, K. M., MCTIGUE, K. M., FIDLER, C. J., ET AL. (2014) Hypertension and obesity and the risk of kidney cancer in 2 large cohorts of US men and women. *Hypertension*, 63(5). pp. 934-941.

SETIAWAN, V. W., YANG, H. P., PIKE, M. C., ET AL. (2013) Type I and II endometrial cancers: have they different risk factors? *J Clin Oncol.*, 31(20). pp. 2607-2618.

SJÖDAHL, K., JIA, C., VATTEN, L., ET AL. (2008) Body mass and physical activity and risk of gastric cancer in a population-based cohort study in Norway. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, 17. pp. 135–140.

WANG, F., XU, Y. (2014) Body mass index and risk of renal cell cancer: a dose-response meta-analysis of published cohort studies. *Int J Cancer*, 135(7). pp. 1673-1686.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. *Waist circumference and waist–hip ratio*. Report of a WHO expert consultation (2011) Geneva, 8-11 December 2008. WHO Document Production Services, Geneva, Switzerland.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. BMI Classification. Global database on body mass index. [http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro\\_3.html](http://apps.who.int/bmi/index.jsp?introPage=intro_3.html). [Letöltve: 2020.02.02].

YUSUF, S., HAWKEN, S., OUNPUU, S., ET AL. (2004) Effect of potentially modifiable risk factors associated with myocardial infarction in 52 countries (the INTERHEART study: Case-control study. *Lancet*, 364 (9438). pp. 937–52.