

# ZDRAVA TELESNA MASA

Katja Kogovšek, Nada Rotovnik Kozjek

Onkološki inštitut Ljubljana

## Povzetek

Pomen telesne mase za zdravje se skozi zgodovino spreminja. Od deskriptivnega povezovanja telesne mase z zdravjem danes prehajamo do razumevanja vpliva sestave telesne mase in prehranskega stanja posameznika na njegovo presnovno stanje ter povezavo z bolezenskimi procesi. Na splošno znanstveni podatki potrjujejo povezavo med povišano telesno maso in večjo pojavnost kroničnih obolenj, tudi nekaterih rakastih. Rezultati raziskav prav tako nakazujejo, da ne gre za enostavno povezavo s povečanim ITM, temveč za povezavo z visceralno debelostjo. Debelost povezujejo z nastankom raka dojke pri postmenopavzalnih ženskah, rakom debelega črevesa in danke, rakom kardije želodca in adenokarcinoma požiralnika, raka ledvic in trebušne slinavke. Vendar povezava ni enosmerna, maščobno tkivo ima lahko tudi zaščitne učinke. Maščobno tkivo zaradi svoje funkcionalne in presnovne kompleksnosti vpliva na različne mehanizme karcinogeneze. Povezavo s karcinogenezo teoretično pripisujemo predvsem presnovnim spremembam, ki nastanejo zaradi kopičenja belega tipa maščevja. Adipociti namreč izločajo presnovno aktivne snovi (adipokine) ter delujejo kot avtonomni endokrini in provnetni organ.

Dodatno na kancerogenezo vplivajo spremenjene signalne poti, ki jih s presnovki sproži specifična spremenjena črevesna mikrobiota pri debelih ljudeh in tkivna hipoksija maščobnega tkiva. Za preprečevanje nastanka raka v povezavi z debelostjo je ključno preprečevanje povišanja maščobne telesne mase. Na optimalno sestavo telesne mase najboljše vplivamo z življenjskim slogom, ki podpira zdravje. Zato je priporočljivo, da upoštevamo strokovna priporočila za gibanje in primerno prehrano ter se izogibamo škodljivim navadam, ki prav tako povzročajo presnovni stres in tako posredno vplivajo na pretirano kopičenje maščobnega tkiva.

## Uvod

Skozi zgodovino je telesna masa odražala različno kulturno-socialno-zdravstveno stanje družbe. Doživela je slavljenje velikih vrednosti, ko je bila odraz bogastva in dobrobiti, kot tudi zaželjenih nizkih vrednosti, kot lepotni ideal. Telesna masa, ki podpira zdravje, pa je nekje vmes. Bistveni dejavnik telesne mase, ki vpliva na zdravstveno stanje, je verjetno primerna sestava telesnih

struktur (kompartmentov). To potrjujejo tudi zadnje raziskave.

Mnoge epidemiološke raziskave so pokazale, da je prevelika telesna masa oziroma debelost (izražena z indeksom telesne mase ITM) dejavnik tveganja za pojav kroničnih obolenj, kot so sladkorna bolezen, srčno-žilna obolenja in nenazadnje nekatere vrste raka (rak debelega črevesa in danke, rak dojk v postmenopavzalnem obdobju, rak trebušne slinavke, rak jeter). Prevalenca debelosti (ITM > 30 kg/m<sup>2</sup>) se povečuje tako v zahodnem svetu kot tudi v gospodarsko hitro razvijajočih se kulturah »včeraj« še tretjega sveta. Kljub nekaterim ukrepom, ki so jih omenjene družbe zavzele, zaenkrat ni znamenj, da bi se prevalenca debelosti zmanjševala, kot tudi ne prevalenca zgoraj omenjenih kroničnih obolenj. Ker se povečuje tudi pojavnost rakastih bolezni, pospešeno potekajo raziskave o morebitnih endokrinoloških, imunoloških, molekularnih mehanizmih, ki bi lahko bili udeleženi v presnovnih procesih pri debelosti, ki vodijo k nastanku raka.

V prispevku so prikazana temeljna izhodišča, ki omogočajo strokovno obravnavo debelosti in njeno umestitev v odnosu do pojava rakastih obolenj.

## **Opredelitve telesne mase in debelosti**

Telesno maso merimo v kilogramih. Indeksirana vrednost, ki se v zadnjih desetletjih uporablja za objektivno vrednotenje povišane, normalne oziroma znižane telesne mase, je indeks telesne mase. Izražamo ga v kilogramih na kvadratni meter. Uvrščanje populacije v posamezne razrede glede na vrednosti ITM se je v zadnjem času izkazalo za dokaj arbitrarno, saj te ne odražajo telesne sestave. Zdi se, da telesna sestava v smislu določitve posameznih funkcionalnih struktur oziroma kompartmentov bolj realno odraža posameznikovo stanje. Na podlagi vrednosti posameznih parametrov meritve telesne sestave lahko v klinični praksi dokaj učinkovito predvidevamo potek bolezni in samega zdravljenja. Tudi v strokovni literaturi že lahko zasledimo čedalje večjo potrebo po razlikovanju telesne mase glede na telesno sestavo, saj postaja jasno, da si posamezniki z istim ITM niso tako prehransko in presnovno podobni, kot se zdi. Še zlasti ker povišan ITM sicer lahko nakazuje večji maščobni kompartment, vendar z njim ne moremo opredeliti tipov maščevja. Danes na primer vemo, da je presnovno neugoden zlasti tip tako imenovanega belega maščevja (WAT, white adipose tissue), to je maščevje, ki je lokalizirano v visceralnem predelu telesa. Ta tip maščevja se sicer nahaja tudi na udih in v kostnem mozgu. Drugi tip maščevja je rjavo maščevje (BAT, brown adipose tissue), ki ima bistveno drugačne presnovne značilnosti kot belo maščevje. Zato v prihodnosti potrebujemo raziskave, ki bodo upoštevale kompleksnost maščobnega tkiva ter pomen različnih telesnih kompartmentov v povezavi z rakastimi obolenji.

## Presnovni učinki debelosti

Kopičenje adipocitov v obliki centralne debelosti preko izločanja provnetnih citokinov prispeva k razvoju stresne presnove. Zato pri iskanju povezav med debelostjo in nastankom rakastih bolezni osredotočamo predvsem na stanje prekomernega kopičenja maščobnega tkiva. Ključna posledica stresnega presnovnega stanja je razgraditvena (katabolna) nastavev presnove. Aktivirajo in/ali spremenijo se utečene presnovne poti, kar privede do telesnega propadanja. Zaenkrat je znano, da je v teh stanjih najbolj na udaru skeletna mišičnina, ki predstavlja zalogo telesnih presnovnih substratov. Pomen skeletne mišičnine kot funkcionalne mase je jasno opisan v definicijah sarkopenije in kaheksije.

Aktivacijo vnetnega odziva in propadanje funkcionalne mase pospešuje tudi sodobni, pretežno sedeči življenjski slog. Telesna aktivnost ima preko mediatorjev, kot so miokini, anabolne presnovne učinke. Zato neaktivnost v kombinaciji s staranjem pospešuje propadanje mišične mase. To stanje imenujemo inaktivnostna in starostna sarkopenija. Debelost zaradi svojih presnovnih značilnosti to funkcionalno propadanje še pospešuje in je lahko dodatni dejavnik za razvoj krhkosti. Krhek starostnik se giba manj, kar je s pomanjkljivo prehrano dodaten dejavnik, ki stresno presnovo pogloblja in pripomore k povečanju maščobnega telesnega kompartenta. Poleg neaktivnosti k debelosti vsekakor doprinese tudi neuravnotežena prehrana, ki vodi do prehranskih in presnovnih motenj. Zato zadnja opredelitev predlaga uvrstitev debelosti v konceptualno drevo "slabih" prehranskih stanj in glede na sodobno opredelitev podhranjenosti se lahko debelost pri zelo nizkem deležu funkcionalne mase opredeli tudi kot podhranjenost. Zato je za primerni dnevni vnos energije in hranil poleg zdrave pameti smiselno upoštevati strokovne smernice in priporočila. Še posebej je pomembno, da se zavedamo, da nam strokovna priporočila, ki so narejena v skladu z najnovejšimi dosežki znanosti, omogočajo optimalen vnos hranil v posameznikovi presnovni situaciji. Na ta način se zmanjša možnost razvoja prehranskih in presnovnih motenj, ki se nemalokrat izražajo v presnovnem stanju debelosti. Tega se je dandanes treba še posebej zavedati, ker sodobna družba v obsesivni želji po popolnem videzu in brezmejnem nadzoru vse pogosteje posega po izločevalnih in osiromašenih prehranskih režimih. Ti prehranski režimi ponavadi ne zagotovijo energetske in hranilne podlage za ustrezno delovanje presnovnih poti, kar vodi v manj zaželeno spremembo bodisi presnovnih poti (npr. fruktoza) bodisi genoma in populacije črevesne mikrobiote (npr. maščobe). Poleg motene presnove, ki doprinese k razvoju debelosti in bolezni, povezanih z njo, je v praksi pri bolnikih zelo izražen pojav podhranjenosti, ki onemogoča optimalno zdravljenje kroničnih bolezni. Tako ni redko, da tudi pri debelih posameznikih in bolnikih dejansko opažamo podhranjenost. Ta še posebej ogroža zdravstveno stanje posameznika, kadar je nadgrajena na stanje sarkopenične debelosti.

Za temeljito dognanje, kam presnovno vodijo zgoraj omenjeni prehranski reži-

mi, in natančnejše ugotovitve povezav z debelostjo, bi potrebovali več dobro zastavljenih raziskav. Te so v praksi težko izvedljive.

## **Mehanizem in znanstveni dokazi**

Strokovna literatura se, če gledamo vpliv telesne mase na pojavnost bolezni, največ dotika prevelike telesne mase. Normalno telesno maso navaja bolj ali manj v zvezi s preventivo pred rakom in ostalimi kroničnimi boleznimi. Dodatne informacije o presnovnih vplivih telesne mase na nastanek in potek rakastih obolenj nam nakazujejo raziskave, ki iščejo povezave s prenizko telesno maso, in spoznanja s področja "paradoksa debelosti". Sam mehanizem, na podlagi katerega naj bi prevelika telesna masa povzročala raka, zaenkrat še ni znan. Pojavlja se več možnih teorij.

Biologija nastanka raka dojke je povezana z debelostjo. Namreč, pri debelosti pride do infiltracije makrofagov v maščobno tkivo in do njihove aktivacije, kar povzroči povečano nastajanje provnetnih citokinov, kar vodi v povišano aktivnost aromataze in povečan nastanek estrogena. Dodatno se zaradi zmanjšane inzulinske občutljivosti spremenijo signalne transdukcijske poti (npr. kinaza P13, mTOR) in mitohondrijska presnova.

Na različnih raziskovanih živalskih vrstah, ne pa na človeku, so dokazovali pozitiven učinek energetske omejitve na dolžino življenja, vključno z zmanjšano pojavnostjo raka preko zaviranja provnetnih citokinov, zmanjšanja sprememb signalnih transdukcijskih poti in inzulinske rezistence. Kalorična omejitev naj bi pripeljala od 10- do 40-% zmanjšanja celične proliferacije preko zvečane apoptotične aktivnosti in posledično antiangiogeneze. Poleg zmanjšanja vnosa energije pa naj bi tudi redna telesna aktivnost pripomogla k zmanjšanju karcinogeneze posredno preko zmanjšanja endokrino aktivnih maščobnih zalog, z aktivnostjo povezanih spremenjenih zalog spolnih hormonov, spremenjene funkcije imunskega sistema, učinkov na inzulin in IGF (insulin-like growth factors), zmanjšanega nastanka prostih radikalov in neposrednega učinka na tumor. Ob tem se srečamo s paradokсно presnovno situacijo, kajti za telesno aktivnost potrebujemo ustrezen dodatni energijski in hranilni vnos. Kalorična omejitev pri telesni aktivnosti je zdravju škodljiva.

Na splošno pa obstajajo dokazi epidemioloških raziskav o povišani pojavnosti in tudi umrljivosti pri raku debelega črevesa, dojke (postmenopavzalno), endometrija, ledvic, požiralnika (adenokarcinom), kardije želodca, trebušne slinavke, žolčnika in jeter, nekateri avtorji tudi dokazujejo časovno povezavo v zvezi s starostjo ob nastanku debelosti – prej v življenju, ko je bolnik predebel, večjo verjetnost ima za pojav določenih vrst raka (rak dojke, rodil). Dodatno so ugotovili, da telesna sestava prav tako vpliva na izid zdravljenja raka dojke. Slabše preživetje se je izkazalo pri bolnicah z izraženo sarkopenijo, ne glede na BMI. V preteklem desetletju so se pojavili mnogi dokazi o t.i. paradoksu

debelosti, ki na splošno pravi, da je ob nastopu kroničnega obolenja (vključno z rakom) bolje biti predebel kot pa normalne ali premajhne telesne mase. To je povzročilo veliko strokovnih dilem. V zadnjem času z različnimi metodami ponovne statistične obdelave ugotavljajo, da je šlo pogosto za slabo zastavljeno metodologijo za analizo povezave ITM s smrtnostjo. Ob upoštevanju obratne vzročnosti (npr. prenizek ITM je posledica bolezni in ne vzrok zanjo), izločijo kajenja kot zavajajočega dejavnika, modifikaciji glede na starost, netočnih meritvah pri debelosti, ugotavljajo, da enostavna povezava med ITM in prognozičnim učinkom telesne mase ne obstaja. Treba je upoštevati prehransko in presnovno stanje posameznega bolnika.

Kompleksen vpliv debelosti na karcinogenezo ponazarjajo tudi protislovni rezultati raziskav, ki iščejo povezavo med debelostjo in pojavom raka prostate. Nekatere raziskave kažejo pozitivno povezavo, druge nobene, obstajajo pa tudi raziskave, ki nakazujejo varovalen vpliv debelosti.

Povezave med kompleksnimi presnovnimi učinki maščobnega tkiva in karcinogenezo pri različnih rakastih obolenjih torej še daleč niso enosmerne in segajo tudi na druge mehanizme, ki so povezani z debelostjo in patogenezo kroničnih bolezni. Mednje sodijo tudi raziskave, ki proučujejo vpliv debelosti oziroma energijsko preveč bogate prehrane na črevesno mikrobioto. Izsledki kažejo, da obstaja povezava med debelostjo in povečano verjetnostjo nastanka raka zaradi spremenjene populacije črevesne mikrobiote, ki s presnavljanjem črevesne vsebine ustvarja kancerogene spojine ter s svojimi presnovki še dodatno stimulira provnetno stanje v telesu. Ena od možnih razlag leži v vlogi celične senescence kot protikancerogenega mehanizma. Prav ta naj bi bila zavrtta zaradi delovanja produktov bakterijske presnove v spremenjeni črevesni mikrobioti pri debelih.

Glede na podatke Registra raka za Slovenijo za leto 2011 je pri ženskah najpogostejši rak dojk (19,8 %), rak debelega črevesa in danke je na tretjem mestu pri obeh spolih (ženske 11,1 % in moški 13,8 %), sorazmerno pogost je rak želodca (ženske 3,4 % in moški 4,2 %), rodil (maternični vrat 5,2 % in jajčnikov 2,7 %) (10).

Zaradi povezave debelosti z zgoraj omenjenimi raki je smiselno razmisliti o preprečevanju pojava debelosti pri celotni populaciji, vzdrževanju normalne telesne mase in vodenju aktivnega življenjskega sloga. Še posebej pomembno je preprečevanje kopičenja maščobnega tkiva v zgodnjem obdobju življenja, zato je treba preventivne ukrepe uvajati že pri najmlajši populaciji.

Ob tem je treba razmisliti tudi o vplivu debelosti na učinkovitost zdravljenja rakastih obolenj. Debelost namreč pospešuje razvoj kaheksije in hkrati ustvari patofiziološko stanje, ki pomembno spremeni učinkovitost protirakavega zdravljenja. Zaradi debelosti same lahko pride do dodatnih stranskih učinkov protirakavega zdravljenja, npr. večja verjetnost limfedema, slabše celjenje po kirurških posegih, slabša kakovost življenja, slabše funkcionalno stanje.

Težavno je prilagajanje doziranja onkološke terapije, pri čimer se postavlja vprašanje, ali je to sploh potrebno in ali niso morda debeli bolniki premalo zdravljeni (undertreated) zaradi premajhnih prejetih doz.

## Ukrepi

Temeljni ukrep je preprečevanje debelosti že v najzgodnejših letih. Pri že razviti debelosti, zlasti visceralnega tipa, pa je potrebno ustrezno multimodalno zdravljenje debelosti s spremembo vedenjskih vzorcev, ustrezno prehrano in rednim gibanjem. Farmakološka terapija je glede na strokovno literaturo v fazi preizkušanja. Kot možnost se nakazuje tudi bolj agresivno zdravljenje debelosti, npr. kirurško z bariatričnimi posegi. Ob upoštevanju tveganja operativnega posega, pooperativnih ukrepov, ob ustreznem prehranjevanju in nadomeščanju oziroma dodajanju mikrohranil zaradi slabše absorpcije ob izločitvi določenega dela prebavil, raziskave nakazujejo tudi ugodne dolgoročne učinke, vključno z zmanjšanjem pojavnosti kroničnih obolenj, tudi raka.

Za ustrezen vnos energije in hranil upoštevamo smernice za prehrano v različnih starostnih obdobjih (otroci, mladostniki, odrasli, starostniki) in ob prisotnosti različnih obolenj. Smernice in priporočila so rezultat dognanj z dokazi podprte medicine. Oblikuje jih skupina ustrezno usposobljenih strokovnjakov. Za kronične bolnike imamo v Sloveniji od leta 2008 na voljo Priporočila za prehransko obravnavo bolnikov in starostnikov, ki so v celoti prosto dostopna na spletnih straneh Ministrstva za zdravje.

Poleg prehranskih ukrepov so izjemno pomembni tudi gibalni ukrepi. Vse več je dokazov o pozitivnih učinkih redne telesne aktivnosti. Kot učinkovit osnovni ukrep predlagajo spremembo življenjskega sloga iz pretežno sedečega v bolj proaktivnega (npr. uporaba nemotoriziranih prevoznih sredstev, pešačenje...). Aktiven življenjski slog naj bi dokazano zmanjševal pojavnost raka dojk, kolorektalnega raka, raka endometrija, ledvic in požiralnika (adenokarcinom).

Pomemben vidik preventive debelosti in spodbujanja aktivnega življenjskega sloga je tudi razvoj ustreznih strok, kot so klinična prehrana in kineziologija na področju javnega zdravja in klinične medicine. Ker je strokovnega kadra za to področje premalo, je posledica razrast šarlatanskih praks samooklicanih strokovnjakov, nutricionistov, s plejado različnih (ne)znanj, in večinoma s pomanjkanjem osnovnih medicinskih fizioloških znanj o presnovi hranil. Zato je pri obravnavi problema debelosti in povezave z razvojem rakastih obolenj nujno vključiti multidisciplinarno preventivno in paralelne terapevtske poti, ki bodo vključevale tudi ustrezno presnovno podporo med zdravljenjem tega velikega problema.

## Zaključek

Kompleksni presnovni problemi, ki so povezani z debelostjo, predstavljajo mogoč dejavnik tveganja za razvoj nekaterih rakastih bolezni. Z ustreznimi preventivnimi ukrepi, ki segajo predvsem na področje preventive že v zgodnjem obdobju življenja, lahko na ta dejavnik v veliki meri vplivamo. Zaradi velike prevalece debelosti je pomembno razumevanje mehanizmov povezave tega presnovnega stanja s karcinogenezo. Učinkovita orodja, s katerimi lahko vplivamo na prevalenco debelosti, so telesna aktivnost, primerna prehrana v skladu s strokovnimi smernicami in izjemoma tudi bariatrična kirurgija. Dodatno bomo morebiti v prihodnosti vplivali tudi na molekularne mehanizme, ki so vpleteni v karcinogenezo, povezano z debelostjo. Terapevtske tarče bodo zaviranja vnetnih procesov, izboljšanje občutljivosti za insulin in zaviranja dejavnikov, ki se sproščajo zaradi tkivne hipoksije.

## Viri in literatura

1. Fontana L, Hu FB. Optimal body weight for health and longevity: bridging basic, clinical, and population research. *Aging Cell*. 2014; 13: 391-400.
2. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: an international consensus. *Lancet Oncol*. 2011; 12(5): 489-95.
3. Muscaritoli M, Anker SD, Argilés J, et al. Consensus definition of sarcopenia, cachexia and pre-cachexia: joint document elaborated by Special Interest Groups (SIG) »cachexia-anorexia in chronic wasting diseases« and »nutrition in geriatrics«. *Clin Nutr*. 2010; 29(2): 154-9.
4. Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Cause-specific excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA*. 2007; 298(17): 2028-37.
5. Howell A, Anderson AS, Clarke RB, et al. Risk determination and prevention of breast cancer. *Breast Cancer Res*. 2014; 16(5): 446-65.
6. Fair AM, Montgomery K. Energy balance, physical activity, and cancer risk. *Methods Mol Biol*. 2009; 472: 57-88.
7. Schmitz KH, Neuhauser ML, Agurs-Collins T, et al. Impact of obesity on cancer survivorship and the potential relevance of race and ethnicity. *J Natl Cancer Inst*. 2013; 105(18): 1344-54.
8. Lainscak M, von Haehling S, Doehner W, Anker SD. The obesity paradox in chronic disease: facts and numbers. *J Cachexia Sarcopenia Muscle*. 2012; 3(1): 1-4.
9. Ohtani N, Yoshimoto S, Hara E. Obesity and cancer: a gut microbial connection. *Cancer Res*. 2014; 74(7): 1885-9.
10. Rak v Sloveniji 2011. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2015.
11. Rotovnik Kozjek N, Milošević M, urednika. Priporočila za prehransko obravnavo bolnikov v bolnišnicah in starostnikov v domovih za starejše občane. Ljubljana: Ministrstvo za zdravje, 2008.

12. Holman DM, Grossman M, Henley SJ, Peipins LA, Tison L, White MC. Opportunities for cancer prevention during midlife: highlights from a meeting of experts. *Am J Prev Med.* 2011; 46(3 Suppl 1): S73-80.
13. Røsbøhm TE, Aagnes B, Hjartåker A, Langseth H, Bray FI, Larsen IK. Body mass index, physical activity, and colorectal cancer by anatomical subsites: a systematic review and meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer Prev.* 2013; 22(6): 492-505.
14. Thompson HJ, McTiernan A. Weight cycling and cancer: weighing the evidence of intermittent caloric restriction and cancer risk. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011; 4(11): 1736-42.
15. Goyal A, Nimmakayala KR, Zonszein. Is there a paradox in obesity? *Cardiol Rev.* 2014 ;22: 163-70.
16. Pérez-Hernández AI, Catalán V, Gómez-Ambrosi J, Rodríguez A, Frühbeck G. Mechanisms linking excess adiposity and carcinogenesis promotion. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2014 May 1;5 :65.