

Obezite ve Deri

Nilgün Bahçetepe, Özgür Emek Kocatürk Göncü, Şule Güngör, Nagihan Köklü, Pelin Kuteyla Ülkümen
S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği

ÖZET

Dünyada ve ülkemizde yaygın bir halk sağlığı sorunu olan obezite, hipertansiyon, tip 2 diyabetes mellitus, kardiyovasküler hastalıklar, polikistik over sendromu, uyku apne sendromu, meme ve kolorektal kanserler, fizyolojik ve ortopedik sorunlar ile çok sayıda dermatolojik patolojiye de eşlik etmektedir. Daha çok insülin direnci, hiperandrojenizm, deri kalınlığı ve mekanik sorunlarla ilişkili olarak ortaya çıkan bu dermatolojik hastalıkları ve belirtileri tanımak obeziteye bağlı morbidite ve mortalitenin azaltılmasında önemli bir rol oynayabilir. Bu makalede obezite ile ilişkili deri hastalıkları ve deri belirtileri gözden geçirilmiştir.

Anahtar kelimeler: obezite, deri, hiperandrojenizm, hiperinsülinemi

SUMMARY

Obesity and Skin

As a well-known public health problem both in our country and in the world, obesity can coincide with hypertension, type-2 diabetes mellitus, cardiovascular disorders, polycystic ovary disease, sleep-apnea syndrome, breast and colorectal cancers, physiologic and orthopedic soruns as well as many skin pathologies. It is critical to diagnose these skin problems which are usually associated with insulin resistance, hyperandrogenism, increased skin thickness and mechanical problems to avoid the consequences related to morbidity and mortality of obesity. This manuscript focuses on dermatologic signs and diseases associated with obesity.

Key words: obesity, skin, hyperandrogenism, hyperinsulinism

GİRİŞ

Obezite, Dünya Sağlık Örgütü (DSÖ) tarafından “vücutta sağlığı bozacak ölçüde anormal veya aşırı yağ birikmesi” olarak tanımlanmaktadır ^(1,2). Obezitenin saptanması için kilogram cinsinden vücut kilosunun, metre cinsinden boyun karesine bölünmesi ile hesaplanan vücut kitle indeksi (VKİ) kullanılır ^(3,4). DSÖ tarafından VKİ'nin 30 ve üzeri olması obezite olarak tanımlanmıştır ^(1,5). DSÖ verilerine göre Dünya’da 2008 yılında 400 milyon obez, 1.4 milyar fazla kilolu varken; bu rakamın 2015 yılında 700 milyon obez, 2.3 milyar fazla kilolu olacağı tahmin edilmektedir. Ülkemizde ise yapılan bir çalışmada erişkinlerde obezite prevalansı kadınlarda %34, erkeklerde ise %20 olarak saptanmıştır ⁽¹⁾. Obezite kardiyovasküler hastalıklar, diyabet, ortopedik sorunlar, kanser ve artmış mortalite riskinin yanı sıra çok sayıda dermatolojik soruna da neden olmaktadır ⁽⁶⁾.

Adipoz dokunun fizyolojik fonksiyonları

Erişkinlerde subkutan dokunun neredeyse tamamı beyaz adipoz dokudan oluşmaktadır. Son yıllarda yapılan çalışmalarda obezitenin inflamatuvar bir durum ve yağ dokusunun da immün ve endokrin bir organ olduğu öne sürülmüştür. Yağ hücreleri arasında bulunan bağ dokusu hücrelerinden salgılanan ve adipokin ismi verilen proteinlerin otokrin, parakrin ve endokrin etkileri olduğu gösterilmiştir. Yağ dokusunun salgıladığı adipokinler nedeniyle metabolik sendrom ve psoriasis eşlik eden komorbidite patogenezinde rol oynadığı öne sürülmüştür. Yağ dokusundan salgılanan adipokinleri sitokinler, kemokinler, akut faz proteinleri ve proinflamatuvar adipokinler olarak sınıflandırmak olasıdır. Yağ dokusundan salgılanan başlıca adipositokinler arasında tümör nekrozis faktör- α (TNF- α), adiponektin, leptin, interlökin-6 (IL-6), plazminojen aktivatör inhibitör tip 1 (PAI-1) ve IL-1 β yer almaktadır. Obezitenin özellikle TNF- α , IL-6, PAI-1 ve C-reaktif-protein değerlerini artırır.

Alındığı Tarih: 15.05.2014

Kabul Tarihi: 10.06.2014

Yazışma adresi: Dr. Nilgün Bahçetepe, S.B. Okmeydanı Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Dermatoloji Kliniği, Şişli - İstanbul
e-posta: nilgunbahcetepe@yahoo.com

rak kronik orta şiddette bir inflamasyona yol açtığı gösterilmiştir. Aynı zamanda TNF- α , IL-6 ve PAI-1 düzeylerindeki yükseklik visseral yağlanmaya neden olmaktadır (4,7).

Obezlerde deri fizyopatolojisi

Obez bireylerin derilerinde kontrol gruplarına oranla daha yüksek oranda transepidermal su kaybının olduğu, morbid obezlerin daha kuru deriye sahip oldukları ve deri bariyer tamirinin bozuk olduğu bildirilmiştir (8,9). Obez hastalarda androjen, insülin, büyüme hormonu ve insülin benzeri büyüme faktörü seviyeleri sıklıkla yüksektir ve bu faktörlerin sebese bezleri aktive ettikleri ve akneyi şiddetlendirdikleri gösterilmiştir. Obezite lenfatik akımı engelleyerek subkutan yağ dokusunda proteinden zengin bir lenfatik sıvı birikimine neden olur. Lenfödem dokuda dilatasyona ve doku oksijenasyonunda azalmaya, ileri dönemlerde azalmış oksijen basıncı ile kronik inflamasyon ve fibroze neden olur. Hayvan çalışmalarında obezitenin kollajen yapısı ve fonksiyonlarını değiştirerek yara iyileşmesini bozduğu gösterilmiştir (8,10). Obezlerde gelişen leptin direnci bozulmuş yara iyileşmesine katkı sağlamaktadır (7). Obezite mikrovasküler fonksiyon bozukluğuna neden olarak mikroanjyopati ve hipertansiyon oluşumuna katkı sağlamaktadır (8).

OBEZİTENİN DERİ BULGULARI

Akantozis nigrikans

Akantozis nigrikans sıklıkla hiperinsülinemi ve insülin direnci ile ilişkilidir. Artan insülin dokuda insülin benzeri growth faktör reseptörlerini aktive ederek obezitenin en sık görülen deri bulgusu olan simetrik, kadifemsi, hiperpigmente plaklara neden olur (8). Akantozis nigrikans yapılan bir çalışmada obez bireylerin % 74'ünde saptanmış ve prevalansın obezite şiddeti ile korele olduğu ve plazma insülin seviyelerinin akantotik obezlerde olmayanlara göre daha yüksek olduğu gösterilmiştir (10). En sık koltuk altları, kasıklar ve boyun arka kısmında görülmekle beraber özellikle koyu tenlilerde ayak bilekleri, eklem yüzeyleri, dirsekler ve yüzde de görülebilir. Etkilenen alanlarda akrokordonlar da sık görülür. Gözlenen hiperpigmentasyon pigment üreten hücrelerden çok epidermisin akantoz ve papillomatozu sonucu ortaya çıkar. Düşük kalorili diyet ve kilo kaybı insülin direncini kırarak

lezyonların gerilemesini sağlayabilir. Tedavide metformin, oktreotid, retinoidler, topikal kalsipotriol ve lazer kullanılabilir (6,8,10).

Akrokordonlar

Akrokordonlar en sık boyun, koltuk altı ve kasıklarda görülen yumuşak, kahverengi ve saplı papüllerdir. Sıklıkla akantozis nigrikansla birlikte gözlenir (8,10,11). Akrokordonlar obeziteden daha çok diyabetle ilişkilidir. Tedavide basit makasla eksizeyon, elektrodesekasyon ve kriyoterapi kullanılır (8,10).

Keratozis pilaris

Keratozis pilaris ekstremitelerin ekstansör yüzlerinde perifoliküler, noktasal papüller şeklinde görülür. Sıklıkla atopik bireylerde görülmekle beraber obezlerde insülin direnci ile ilişkili olarak görülebilir. Tedavide keratolitikler, retinoidler ve düşük potent kortikosteroidler kullanılır (8).

Hiperandrojenizm ve hirsutizm

Obezlerde artmış adipoz dokuda testosteron sentezi, hiperinsülinemi ile de overlerde androjen üretimi artmaktadır. Testosteron aynı zamanda albümin ve seks hormonu bağlayan globüline (SHBG) bağlanıp SHBG seviyesini düşürmekte, insülin de SHBG sentezini azaltarak androjen artışına neden olmaktadır. Hiperandrojenizm hirsutizm, akne vulgaris, hidradenitis süpürativa ve androjenik alopesiye neden olabilir. Hirsutizminin yaş ve testosteron düzeyinden bağımsız olarak VKİ düzeyleri ile anlamlı düzeyde korele olduğu saptanmıştır. Hiperandrojenizmin tedavisinde insülin düzeylerinin kontrol altına alınması, kilo kaybı, oral kontraseptifler ve antiandrojenik tedaviler önerilir (7,8,10).

Striae distansae

Striae distansae, gerilim gücüne dik olarak yerleşen lineer atrofik bandlar şeklinde olup sıklıkla memeler, kalçalar ve uyluklarda gözlenir. Eritematöz bir fazla başlayıp, önce lividi renkli daha sonra beyaz deprese plaklar halini alır. Striaların kesin patogenezi bilinmemekle beraber patogeneze mekanik, hormonal ve genetik faktörler rol oynar. Strialar lokal stres gücüne yanıt olarak yeni oluşan kollajenin yer aldığı dermal bağ doku hasarı sonucu ortaya çıkan skarlar olarak

kabul edilebilir. Orta ile şiddetli düzeyde obez çocukların % 40'ında stria saptanmış insidensin obezite süresi uzadıkça arttığı görülmüştür^(8,10). Strialı obez hastalarda striasi olmayanlara kıyasla üriner adrenokortikotropin düzeyinin daha yüksek olduğu bulunmuştur⁽⁸⁾. Tedavisi zor olan striada aktif dönemde uygulanan % 0.1'lik tretinoin kremle başarılı sonuçlar alınmıştır. Ayrıca pulse dye lazerle de iyi sonuçlar bildirilmiştir⁽¹⁰⁾.

Adipozis doloroza

Adipozis doloroza veya Dercum hastalığı genelde obez postmenopozal kadınlarda çok sayıda, ağrılı subkutan lipomla karakterize olan ve seyrek görülen, etyolojisi bilinmeyen ilerleyici bir tablodur^(7,8). Karakteristik olarak ağrı fiziksel bulgularla orantılı değildir. Ağrı VKİ ile artar ve hastalarda genelde yaşa göre normal kilonun % 50 fazlası söz konusudur. Adipozis dolorozadaki diğer bulgular hafif basınçla hiperaljezi, akral şişlik, morarma ve telenjiektazilerdir. Tedavi sıklıkla etkisizdir. Genelde medikal, cerrahi ve psikiyatrik destek kombinasyonları gerekir. Tedavide amaç ağrının giderilmesi ve normal görünümün tekrar sağlanmasıdır⁽⁸⁾.

OBEZİTE İLE ALEVLENEN DERİ HASTALIKLARI

Lenfödem

Obez hastalarda lenfödem lenfatik akımın yavaşlaması sonucu ortaya çıkar. Bu hastalarda lenfödem genelde klinik olarak ayaklarda başlayıp proksimale doğru ilerleyen yumuşak noktasal çukurlanmalar gösteren ödem şeklinde başlar. Zamanla daha fazla sıvı birikimi, azalan oksijen gerilimi ve makrofaj fonksiyonu fibrozise ve kronik inflamasyona neden olur. Azalan doku oksijenizasyonu ile lenfödem infeksiyona açık bir ortam oluşturur. Kronik lenfödem endüre dermis ve subkutan dokunun yüzeyde gözlendiği epidermis hiperkeratozu ve papillomatözü şeklinde tanımlanan elefantiyazis verrükoza nostrasa yol açabilir (Resim 1). Bu son evre obez hastalarda lenfödemin etkilenen alt ekstremiteler ve abdomen dahil herhangi bir alanda gelişebilir⁽⁸⁾. Lenfödemin daha tehlikeli bir komplikasyonu anjiosarkomdur^(8,12-14). Lenfödem tedavisinde kilo azaltılması, dikkatli bir deri bakımı, elastik çoraplarla veya pnömatik araçlarla kompres-



Resim 1.

yonun azaltılması ve elevasyon uygulanır^(8,10,14).

Kronik venöz yetmezlik

Obezite kronik venöz yetmezlik gelişimi için iyi bilinen bir risk faktörüdür. Kronik venöz yetmezliği olan obez hastalarda belli bir venöz kapak hastalığı olmadan yetmezliğin geliştiği gösterilmiştir⁽⁸⁾. Obez hastalarda artmış intraabdominal basınç alt ekstremitelerde venöz dönüşü engelleyip varikozitelere yol açan valvuler yetersizlik ve venöz dilatasyona neden olabilir^(7,8). Staz dermatiti, lipodermatoskleroz ve venöz ülserasyonlar kronik venöz yetmezliği komplike edebilir. Venöz ülserasyonlar en sık büyük safen ven boyunca baldır orta kısmı ile medial malleol arasında alt ekstremitenin medial yüzünde yerleşir. Tedavide kompresyon ve bacak elevasyonu önerilmektedir⁽⁸⁾.

Plantar hiperkeratoz

Obez hastalarda görülen plantar hiperkeratoz yürüme ve ayakta durma sırasında mekanik travmaya fizyolojik bir yanıt olarak kabul edilmektedir ve çoğunlukla postmenopozal kadınlarda görülür. Koruyucu

tabanlıklar, kilo kaybı, keratolitik kremler ve asitretin semptomları hafifletebilir (7,8).

Pretibial miksödem

İki olgu serisinde obez bireylerde tiroid hastalığı olmaksızın klinik ve histolojik olarak pretibial miksödem saptanmış ve pretibial miksödemin bir alt tipi olarak kronik obeziteye bağlı lenfödematöz musinozis antitesi tanımlanmıştır (7).

Selülit

Selülit özellikle kadınlarda uyluklar, kalçalar, pelvik bölge ve abdomende portakal kabuğu görünümünde derinin çukurlaşması ve deri topografyasında diğer değişikliklerle karakterizedir. Selülit adipöz dokudan çok epidermis ve dermisteki değişikliklerden kaynaklanır. Etkili bir tedavisi olmamakla beraber topikal retinoidler, mekanik fiziksel masaj ve aminofilin krem ile olumlu sonuçlar bildirilmiştir (8).

İntertrigo

Deri kıvrımlarında sürtünmeye ve neme bağlı olarak gelişen masere eritematöz plaklarla karakterizedir (8). Obez hastalarda deri katlantıları daha büyüktür ve bu hastalar ısı artışı halinde daha yoğun terledikleri için hem sürtünme alanı hem de nem komponenti daha fazla olur. Obezitenin şiddeti ile intertrigo arasında doğrudan bir ilişki vardır (8,10). İntertrigo stafilokok, dermatofit ve mayalarla süperinfekte olabilir. Kandida infeksiyonunda satellit papül ve püstüllerin varlığı tanıda yol gösterici olup potasyum hidroksit incelemesi ile tanı konulup antifungal ajanlarla tedavi edilir. Obezitenin tinea pedis ve onikomikoz için de bir risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Deri infeksiyonlarında topikal antifungaller, tırnak tutulumunda oral antifungaller önerilir (8).

Bakteriyel infeksiyonlar

Obezlerde VKİ ile ilişkili olarak metisilin dirençli *Staphylococcus aureus* infeksiyonunu da içeren deri infeksiyonları sık görülür. İnfeksiyon sıklığının deri kalınlığının yanı sıra immün sistemdeki değişikliklere bağlı olarak arttığı düşünülmektedir. Folikülit, furonküloz, paronşi ve eritrazma obezitede sık görülen deri infeksiyonlarıdır. Lenfödeme sekonder erizipel

ve selülit gelişimi de sıktır. İnfeksiyon tedavisi yüksek VKİ nedeniyle daha yüksek dozlarda yapılmalı ve tekrarlayan infeksiyonlarda profilaksi önerilmelidir (7). Daha az sıklıkla nekrotizan selülit, nekrotizan fasiit ve gazlı gangren de gelişebilir (7). Yapılan bir çalışmada nekrotizan fasiit nedeniyle hospitalize edilen kadınların % 88'inin obez olduğu bildirilmiştir (8).

Hidradenitis süpürativa

Hidradenitis süpürativa başlıca apokrin bez içeren deri bölgelerinde abseler, fistüller ve sikatrisle kendini gösteren kronik rekürren bir hastalıktır. Hidradenitis süpürativanın etyolojisi tam anlaşılamamış olmakla beraber primer olarak foliküler oklüzyonla beraber apokrin bezlerin sekonder tutulumu görülür. Obezite bu süpüratif hastalıkla ilişkili bulunmamış olsa da artan androjen etkileri ve basının hastalığı alevlendirdiği düşünülmektedir. Topikal antiseptikler, antibiyotikler minimal etkilidir. Topikal klindamisin, sistemik tetrasiklin gibi antibiyotikler ve dapson bazı hastalarda etkili olmuştur. İnflimab, oral retinoidler ve sistemik veya intralezyonel steroidlerle tedavide kullanılabilir. Tüm apokrin ter bezlerinin cerrahi olarak temizlenmesi etkili olduğu gösterilen tek tedavi yöntemidir (8).

Psoriasis

Psoriasis hastalarında genel popülasyondan daha yüksek bir obezite prevalansı olduğu gösterilmiştir. Psoriasis etyopatogenezinde önemli role sahip serum TNF- α yüksekliği VKİ'de artışa, insülin direncine ve endotelial hücrelerden adezyon moleküllerinin salınımına neden olmaktadır. Ayrıca serum TNF- α yüksekliği serbest yağ asitlerinin ve serbest radikallerin artışına neden olarak oksidatif strese yol açmaktadır. Böylece diyabet, daha sıklıkta insülin direnç sendromu ve ateroskleroz ortaya çıkmaktadır. On yıldan uzun süredir psoriasis olan 169 hastadan oluşan bir çalışmada artmış VKİ' nin (>25) uzun süreli psoriasis prognozu ile ilişkili olduğu saptanmıştır. İtalya'da yapılan bir çalışmada psoriasis hastalarının daha yüksek yağ oranlı gıda ve doymuş yağ tükettikleri saptanmıştır. Ayrıca diyet düzenlemesi ile psoriasisin hafiflediği yönünde çalışmalar mevcuttur (4,7,15).

Obezite ve atopik ekzema

Obezitenin T-helper 2 immun yanıtını artırarak ato-

piye neden olabileceği hipoteziyle yapılan bir çalışmada obezite ve atopi arasında korelasyon olduğu gösterilmiştir ⁽¹⁶⁾. Obezite kronik inflamatuvar yanıtı ve IL-6 sekresyonunu etkileyerek inflamatuvar durumu değiştirmektedir. Obez bireylerde beyaz adipoz dokuda mast hücre sentezinin yapıldığı ve yükselmiş leptin seviyelerinin de allerjen sensitizasyonu ile korele olduğu bildirilmiştir ⁽⁷⁾.

Obezite ve deri kanseri

Çok sayıda deri dışı kanserle ilişkili olan obezite ile malign melanom arasında da ilişki olduğu gösterilmiştir ^(7,17-19). Deri fototipi I olan bireylerdeki pro-melanokortin genindeki mutasyonun obezite ile ilişkili olduğu bildirilmiştir. Hayvan çalışmalarında leptin yolağının değişmesi ile obezitenin gelişerek ultraviyoleye karşı oluşan sitokin yanıtın bozulduğu gösterilmiş ve bu faktörlerin kutanöz karsinogenez oluşumunda rolü olabileceği bildirilmiştir ⁽⁷⁾.

SONUÇ

Kronik, multifaktöriyel bir hastalık olan ve deri fizyolojisinde çeşitli değişikliklerden sorumlu olan obezite birçok dermatolojik hastalığa neden olmakta veya bu hastalıkların şiddetini arttırmaktadır. Zamanla prevalansı artan ve ciddi bir halk sağlığı sorunu olan obezitenin deri üzerine olan etkilerinin bilinmesi; dermatologlar, birinci basamak sağlık ekipleri ve hastaların bu konuda bilinçlendirilmesi önemli olup bu konu üzerinde çalışmaların yapılması teşvik edilmelidir.

KAYNAKLAR

1. Erdoğan HK, Gökdemir G, Purisa S, Altunay İK. Dermatoloji polikliniğine başvuran erişkin obez hastalarda görülen deri bulgularının değerlendirilmesi. *Türkderm* 2011;45:184-187. <http://dx.doi.org/10.4274/turkderm.83446>
2. World Health Organisation. <http://www.who.int/topics/obesity/en/index.html>. May 2010.
3. Döner N, Yaşar Ş, Ekmekçi TR. Obezite ile ilişkili dermatozların obezlerde ve aşırı kilolularda araştırılması. *Türkderm* 2011;45:146-151. <http://dx.doi.org/10.4274/turkderm.00908>
4. Gürer MA, Gökalp H. Psoriasis ve obezite. *Türkderm* 2012;46:3-6. <http://dx.doi.org/10.4274/turkderm.98215>
5. Boza JC, Trindade EN, Peruzzo J ve ark. Skin manifestations of obesity: a comparative study. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2012;26:1220-1223. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2011.04265.x>
6. Plascencia Gomez P, Vega Memije ME, Torres Tamayo M, Rodriguez Carreon AA. Skin disorders in overweight and obese patients and their relationship with insulin. *Actas Dermosifiliogr* 2014;105(2):178-185.
7. Shipman AR, Millington GWM. Obesity and the skin. *Br J Dermatol* 2011;165:743-750. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2133.2011.10393.x>
8. Yosipowitch G, DeVore A, Dawn A. Obesity and the skin: skin physiology and skin manifestations of obesity. *J Am Acad Dermatol* 2007;56:901-916. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2006.12.004>
9. Guida B, Nino M, Perrino NR et al. The impact of obesity on skin disease and epidermal permeability barrier status. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 2010;24:191-195. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-3083.2009.03503.x>
10. Hidalgo LG. Dermatological complications of obesity. *Am J Clin Dermatol* 2002;3(7):497-506. <http://dx.doi.org/10.2165/00128071-200203070-00006>
11. Mendonca RSC, Rodrigues GBO. Major dermatological changes in obese patients. *Arq Bras Cir Dig* 2011;24(1):68-73.
12. Robinson MR, Honda KS, Bordeaux JS. Angiosarcoma in an obese woman with worsening lymphedema after weight-loss and skin-reduction surgeries. *J Am Acad Dermatol* 2011;65(2):448-449. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jaad.2010.03.004>
13. Shon W, Ida CM, Boland-Froemming JM, Rose PS, Folpe A. Cutaneous angiosarcoma arising in massive localized lymphedema of the morbidly obese: a report of five cases and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2011;38:560-564. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0560.2011.01703.x>
14. Lu S, Tran TA, Jones DM ve ark. Localized lymphedema (elephantiasis): a case series and review of the literature. *J Cutan Pathol* 2009;36:1-20. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1600-0560.2008.00990.x>
15. Fariás MM, Serrano V, Cruz C. Psoriasis and obesity: a review and practical recommendations. *Actas Dermosifiliogr* 2011;102(7):505-509. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ad.2011.03.010>
16. Chen Y, Donna Rennie D, Cormier Y, Dosman J. Association between obesity and atopy in adults. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;153:372-377. <http://dx.doi.org/10.1159/000316348>
17. Sergentanis TN, Antoniadis AG, Gogas HJ ve ark. Obesity and risk of malignant melanoma: A meta-analysis of cohort and case-control studies. *Eur J Cancer* 2013;49:642-657. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejca.2012.08.028>
18. Dennis LK, Lowe JB, Lynch CF, Alavanja MC. Cutaneous melanoma and obesity in the agricultural health study. *Ann Epidemiol* 2008;18(3):214-221. <http://dx.doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.09.003>
19. Pothiwala S, Qureshi AA, Li Y, Han J. Obesity and the incidence of skin cancer in US Caucasians. *Cancer Causes Control* 2012;23(5):717-726. <http://dx.doi.org/10.1007/s10552-012-9941-x>