



Obesidad y cáncer

Obesity and cancer

Esteban Cob Guillén¹, Stephanie Cohen Rosenstock², Alejandro Cob Sánchez³

1. Médica General, Universidad de Ciencias Médicas, Costa Rica.
2. Médico General, Universidad de Ciencias Médicas, Costa Rica.
3. Jefe de Servicio de Endocrinología. Hospital San Juan de Dios. San José, Costa Rica

Autor para correspondencia: Dra. Stephanie Cohen Rosenstock - stephyc30@gmail.com

Recibido: 29-5-2018

Aceptado: 01-VIII-2018

Resumen

La obesidad es una de las enfermedades con mayor incidencia y prevalencia a nivel mundial principalmente debido a estilos de vida no saludables como el sedentarismo y la dieta occidental. Un índice de masa corporal $>30,0 \text{ kg/m}^2$ es el parámetro que se utiliza para diagnosticar esta patología. Si bien la relación de la obesidad con la diabetes mellitus tipo 2 y con las enfermedades cardiovasculares es ampliamente conocida, no lo es tanto su asociación con el cáncer. La obesidad se ha visto implicada en la patogenia de neoplasias malignas de esófago, páncreas, colorrectal, endometrio, renal y de mama en mujeres posmenopáusicas. La inflamación crónica y la resistencia a la insulina son mecanismos fisiopatológicos que se desarrollan a consecuencia de la obesidad y propician un ambiente óptimo para la adquisición de mutaciones oncogénicas y el crecimiento tumoral. También los cambios que la obesidad proporciona a las células madres del tejido adiposo resultan en hipoxia tisular y angiogénesis, propiciando el desarrollo de metástasis con mayor facilidad e inadecuada respuesta al tratamiento.

Palabras claves

Obesidad, neoplasia, cáncer

Abstract

Obesity is a disease with one of the highest incidence and prevalence worldwide, mainly due to unhealthy lifestyles such as sedentary lifestyle and Western diet. A body mass index $>30.0 \text{ kg/m}^2$ is the measure used to diagnose this condition. Although the relationship of obesity with type 2 diabetes mellitus and with cardiovascular disease is widely known, its association with cancer is not so much. Obesity has been implicated in the pathogenesis of malignant neoplasms of the esophagus, pancreas, colon, rectum, endometrium, kidney and breast in postmenopausal women. Chronic inflammation and insulin resistance are pathophysiological mechanisms that develop





because of the consequence of obesity and provide an optimal environment for the acquisition of oncogenic mutations and tumor growth. Obesity produces changes in stem cells of the adipose tissue that result in tissue hypoxia and angiogenesis, thus facilitating a development of metastasis with greater ease and inadequate response to treatment as well.

Key words

Obesity, neoplasia, cancer.

Abreviaturas

índice de masa corporal (IMC), cáncer colorectal (CCR), factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1), proteína C reactiva (PCR).

Abbreviations

Body mass index (BMI), colorectal cancer (CRC), insulin like growth factor 1 (IGF-1), C-reactive protein (CRP)

Introducción

De acuerdo a los datos de la Organización Mundial de la Salud, la tasa de obesidad a nivel mundial se ha duplicado desde 1980.^{1,2} Para el año 2014, un tercio de la población adulta y 17% de la población infantil en Estados Unidos presentaban obesidad.³ El sobrepeso y la obesidad se definen según el Índice de Masa Corporal (IMC). Un IMC >24,9 kg/m² se considera sobrepeso y >30,0 kg/m² se define como obesidad. Actualmente la obesidad como tal es un estado patológico y cada vez hay mayor evidencia de su relación con otras enfermedades como lo son las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo 2 y más recientemente el cáncer.^{2,4,5}

El cáncer es la principal causa de muerte en países desarrollados y la segunda en países en vías de desarrollo (precedida por las enfermedades cardiovasculares). Factores genéticos y hereditarios explican el 5-10% de las causas conocidas de cáncer. Sin embargo, factores ambientales y estilos de vida no saludables son responsables del 90% restante.^{4,6}

El sedentarismo y la dieta occidental que consiste en alto consumo de grasas animales, azúcar refinada y poca fibra, conllevan a un incremento en neoplasias asociadas a la obesidad. Entre estas se encuentra el cáncer de esófago, páncreas, colorrectal, endometrio, renal y de mama en mujeres posmenopáusicas.^{1,4,5,6} Además del aumento en la incidencia de cáncer en pacientes con obesidad se ha documentado una inadecuada respuesta al tratamiento.^{3,7}

La inflamación crónica ocasionada por la obesidad es el factor gatillo que conlleva a una serie de pasos caracterizados por la producción de citoquinas, quimioquinas y factores de crecimiento que resultan en la adquisición de mutaciones oncogénicas y crecimiento tumoral.²





Método

A continuación, se presenta una revisión bibliográfica de artículos de bases de datos confiables, sobre factores que demuestran una relación entre cáncer y obesidad, así como sus mecanismos fisiopatológicos.

Discusión

Se estima que aproximadamente el 20% de todas las neoplasias malignas son causadas por obesidad y que esta relación varía según sexo, etnia y región geográfica.⁵ Si bien el IMC es importante en predecir el riesgo de cáncer, se ha demostrado que el índice cintura / cadera, la medida de la circunferencia abdominal y la medida de la grasa visceral son más relevantes como indicadores de obesidad y riesgo de malignidad. Estas medidas también ayudan a predecir el índice de mortalidad.^{5,8}

Pacientes adultos que en la infancia presentaron sobrepeso u obesidad tienen 9% más de probabilidad de desarrollar un cáncer relacionado al sobrepeso. Además, un IMC elevado en la adolescencia duplica el riesgo de mortalidad de cáncer de colon en la edad adulta. Lo anterior se explica debido a que el exceso de tejido adiposo presenta un período de latencia de aproximadamente 10 años previo al desarrollo del cáncer. En el caso de personas que en la edad adulta aumentan más de 20 kg de peso corporal presentan un 60% mayor de riesgo de desarrollar cáncer colorrectal (CCR) y de endometrio.⁵

La relación entre obesidad y cáncer varía dependiendo del estado menopáusico y el sexo. Las mujeres obesas premenopáusicas tienen mayor riesgo de CCR y melanoma maligno. Según el *Million Women Study* (un estudio de cohorte prospectivo multicéntrico realizado en el Reino Unido a más de un millón de mujeres mayores de 50 años de edad), la mitad de las neoplasias malignas en mujeres postmenopáusicas son atribuibles a la obesidad. Esta población presenta mayor riesgo de cáncer de mama y endometrio, siendo este último la relación más fuerte y consistente que se ha demostrado.^{5,6} Paradójicamente en las mujeres premenopáusicas la obesidad puede ser un factor protector del cáncer de mama debido a que conlleva a ciclos anovulatorios en algunos casos.⁶

En el caso del sexo masculino existe mayor asociación entre el IMC y el CCR, a diferencia del sexo femenino en donde existe mayor relación con el cáncer renal, hepático y biliar. Lesiones premalignas de cáncer de esófago como lo son el esófago de Barrett y la esofagitis por reflujo se observan mayoritariamente en obesos, sin presentar una diferencia en la incidencia de estos tumores por sexo.⁶

En los pacientes obesos los mecanismos que fomentan la aparición o progresión del cáncer se pueden clasificar en 2 formas. La primera es una variante general que son factores relacionados con procesos hormonales o metabólicos y se observa en la mayoría de tumores. La otra forma es una variante alternativa que es específica del órgano que presenta complicaciones secundarias a la obesidad. Por ejemplo el riesgo de cáncer de vesícula en pacientes con cálculos biliares; el





adenocarcinoma esofágico como efecto del reflujo gastroesofágico agravado por el exceso de tejido adiposo abdominal o el cáncer hepático como consecuencia de la esteatohepatitis no alcohólica.⁵

La obesidad altera la función fisiológica del tejido adiposo, lo que resulta en inflamación crónica con secreción de adipocinas y cambios en la biología de las células madre de este tejido. Esto produce un aumento en la distancia entre los adipocitos hipertróficos y su vasculatura dando como resultado hipoxia significativa con activación del factor 1-alfa inducido por la hipoxia y aumento de angiogénesis. A pesar del aumento en el tejido adiposo asociado a la obesidad, ni el gasto cardiaco ni el flujo sanguíneo total al tejido están aumentados.^{1,7}

Estudios tanto en animales como en humanos sugieren que la ingesta calórica, la calidad de los alimentos en la dieta y la actividad física influyen significativamente en el desarrollo y progresión del cáncer. La dieta típica de los países desarrollados que se caracteriza por ser hipercalórica, con abundante consumo de alcohol y grasas animales asociado a poca ingesta vegetal proporciona un riesgo elevado en la salud. Por el contrario, una dieta rica en frutas, vegetales y fibra disminuye el riesgo de cáncer, así como una ingesta calórica adecuada a los requerimientos de cada persona disminuye directa o indirectamente los niveles de insulina, factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1) y biomarcadores proinflamatorios. Una dieta baja en carbohidratos que disminuye la secreción de insulina asociada a cetosis se correlaciona con remisión parcial en pacientes con cáncer avanzado; también niveles bajos de vitamina D séricos se asocian a un 20% mayor de riesgo de cáncer por sobrepeso.^{5,7,9,10,11}

Para la prevención de enfermedades crónicas, incluido el cáncer se sugiere realizar actividad física como parte de la rutina diaria. Esto debido a que ayuda a mantener un peso corporal saludable, regula hormonas sexuales, niveles de insulina y prostaglandinas y efectos beneficiosos sobre el sistema inmune. También pacientes diagnosticados con cáncer se benefician física y mentalmente con mejoría en la flexibilidad, capacidad aeróbica, movilidad y estado emocional.^{5,7} Así mismo el *Swedish Obese Subjects Study*, un estudio prospectivo, establece que la cirugía bariátrica, la cual confiere un promedio de pérdida de peso de 20kg en individuos con IMC >40kg/m², tiene como resultado una significativa disminución en la incidencia de cáncer asociado a la pérdida considerable de peso. Al ser un factor de riesgo modificable, se puede manejar con un enfoque multidisciplinario tanto a nivel de actividades físicas como de procedimientos quirúrgicos.^{5,12}

La resistencia a la insulina es la hipótesis más relevante que apoya la asociación entre cáncer y obesidad. Un exceso en el peso corporal y de tejido adiposo están directamente relacionados a la resistencia a la insulina, compensada por una hiperestimulación pancreática que resulta en hiperinsulinemia. Niveles de insulina séricos elevados favorecen el rápido crecimiento y mayor agresividad de las neoplasias malignas. El papel de la insulina en la carcinogénesis se debe a sus concentraciones suprafisiológicas que poseen actividad mitogénica, en concentraciones normales tiene un efecto anabólico y antiapoptótico. Las células cancerígenas responden al efecto de activación de la cascada de señalización de la insulina tanto intracelular como extracelular. El receptor de insulina está altamente expresado en el tejido adiposo, muscular y renal; y se sobreexpresa en células cancerígenas de mama, próstata y tejido hematopoyético. Los receptores de IGF-1 son los mediadores principales por los cuales la insulina posee un efecto proliferativo, esto debido a que el receptor de IGF-1 y el de insulina presentan más de un 50% de homología, por lo que esta puede actuar en ambos receptores (asociados al desarrollo tumoral).^{4,5,10,7,13}





En las mujeres, un aumento en el IMC se relaciona con tumores de mama, endometrio y otros ligados a hormonas sexuales. Es bien conocido que el exceso de peso se asocia a un aumento en los niveles de esteroides sexuales protagonizando un mecanismo que favorece el desarrollo de estos tipos de malignidades. En específico, los estrógenos son mitogénicos, regulan la expresión del sustrato 1 del receptor de insulina en la mama e inducen daño en el ADN mediado por radicales libres, inestabilidad y mutaciones genéticas. En el caso de los andrógenos se ha demostrado que niveles plasmáticos elevados son directamente proporcionales al IMC y a la circunferencia abdominal, lo que conlleva a un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres tanto pre como posmenopáusicas.^{5,6,14}

Muchos de los mecanismos metabólicos y endocrinológicos se llevan a cabo en el tejido adiposo. En la obesidad hay hipersecreción de moléculas proinflamatorias como interleucina-6, factor de necrosis tumoral- α , leptina, resistina, proteína ligadora de retinol-4, inhibidor del activador del plasminógeno-1, factor de crecimiento hepático, entre otros. Así como hiposecreción de adipocinas beneficiosas como la adiponectina y visfatina. Todas estas sustancias son secretadas por adipocitos y células del estroma vascular, la mayoría provienen de macrófagos y otras células inmunes que infiltran los tejidos adiposos en pacientes obesos. La adiponectina, la adipocina más abundante, aumenta la sensibilidad a la insulina y es inversamente proporcional al desarrollo y progresión del cáncer; los niveles de adiponectina se correlacionan negativamente con el IMC y la grasa visceral.^{1,2,4,5,7,10,13}

Los pacientes obesos presentan resistencia a la leptina que causa hiperfagia, aumento del volumen del tejido adiposo e hiperleptinemia que trata de compensar la resistencia, sin embargo es ineficaz y fomenta el desarrollo y la progresión del cáncer ya que es conocida por ser mitogénica, proinflamatoria, antiapoptótica y proangiogénica. El exceso de leptina da como resultado una célula T mejorada y activación de macrófagos.^{1,2,4,5,7,10}

La inflamación subclínica en la obesidad produce y promueve células cancerígenas. Por ejemplo, niveles elevados de proteína C reactiva (PCR) se asocia con un riesgo aumentado de CCR. El estrés oxidativo es parte del proceso inflamatorio generado por el exceso de tejido adiposo, también genera un daño en la molécula de ADN aumentando el riesgo de cáncer. Hay dos mecanismos por los cuales la inflamación participa en la tumorigénesis: uno extrínseco mediado por inflamación crónica y otro intrínseco originado de alteraciones genéticas que proporcionan una respuesta inmune en el huésped impulsado por el tumor creando un microambiente de células inflamatorias.^{1,2,4,5,7,8,13}

Los pacientes obesos no solo poseen mayor probabilidad de desarrollar cáncer sino que también tienen un peor pronóstico ya que presentan riesgo elevado de enfermedad metastásica y menor tiempo de remisión, quizás porque en esta población hay un aumento de angiogénesis gracias a las células madre del tejido adiposo. Estas células propician un ambiente adecuado para la migración de varios tipos de cáncer (mama, colon, próstata, gástrico y de cabeza y cuello). Las células endoteliales abundan en el tejido adiposo y secretan factores angiogénicos que tienen función autocrina y endocrina.^{1,4,5}

Neoplasias asociadas





-Cáncer de colon

El IMC se relaciona ampliamente con el desarrollo del CCR, con más frecuencia en hombres que en mujeres. Esta diferencia podría explicarse por las distintas hormonas sexuales en ambos géneros, por efecto protector del estrógeno atribuible a la inducción de la apoptosis y la inhibición de la proliferación celular. También un IMC elevado y una circunferencia abdominal aumentada están relacionados con la aparición de adenomas colorrectales en ambos sexos por igual. La obesidad puede asociarse con una disminución en la sobrevida en pacientes con CCR. Varios factores biológicos ayudan a explicar el desarrollo del CCR secundario a la obesidad, el más importante es la resistencia a la insulina, también la IGF-1, factor de crecimiento endotelial y niveles disminuidos de adipocinas.^{6,15,16}

-Cáncer de mama

La obesidad se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas pero no así mujeres en edad reproductiva. Mujeres obesas que presenten cáncer de mama temprano independientemente de su estado reproductivo tienen un mayor riesgo de recurrencia de cáncer y mortalidad. A diferencia del cáncer de colon, en el cáncer de mama las hormonas sexuales, la insulina y algunas adipocinas propician un ambiente para el desarrollo de este. Debido a lo anterior, tratamientos como la metformina para reducir los niveles de insulina se están investigando como terapia adyuvante para el cáncer de mama.^{6,14}

En caso de que una paciente obesa presente cáncer de mama temprano, no hay evidencia de mejoría en su pronóstico si hay una pérdida de peso intencional.⁶ En pacientes sobreviviente de cáncer de mama si se ha demostrado una mejoría tanto en biomarcadores tumorales como en el ámbito cardiorrespiratorio en el caso de implementar estilos de vida saludables que traduzcan una pérdida de peso.^{6,14}

-Cáncer de endometrio

Hay hipótesis bien establecidas que indican que las mujeres obesas tienen un mayor riesgo de presentar cáncer de endometrio debido a los efectos mitogénicos de los estrógenos sin oposición de otra hormona como la progesterona. La obesidad aumenta la síntesis y la biodisponibilidad de esteroides sexuales endógenos y muy frecuentemente se observan periodos de anovulación lo que conduce a deficiencia de progesterona y exposición a estrógenos ilimitada. Este desbalance hormonal puede propiciar proliferación endometrial, inhibición de la apoptosis y un aumento en los errores de la replicación del ADN. La obesidad está relacionada con la disminución de la producción de globulinas fijadoras de hormonas sexuales que a su vez aumenta la biodisponibilidad de estrógenos los cuales se difunden en el tejido endometrial.^{5,17}

Se han sugerido otros mecanismos para explicar la relación que existe entre la obesidad y la alta mortalidad en las pacientes con cáncer de endometrio. Algunos factores que influyen en este aspecto son las complicaciones quirúrgicas que se ven en los pacientes obesos, como mayor pérdida sanguínea, mayor tiempo quirúrgico y estancia hospitalaria y mayores complicaciones operatorias.¹⁷





El rol de la microbiota intestinal

Una importante serie de interacciones se producen entre la microbiota intestinal, los metabolitos de los nutrientes y la composición corporal. Estudios recientes demuestran efectos en que la dieta influye en la función y composición de la microbiota intestinal, y consecuentemente, la composición y metabolismo de la flora microbiana influyen en la fisiología y estado del huésped.¹⁰

La obesidad es una patología que produce disbiosis, proceso en el cual hay un desequilibrio en la microflora intestinal normal asociado a una disminución en la diversidad microbiana intestinal que se relaciona con alteraciones en el metabolismo. Cada vez hay mayor evidencia que apoya la teoría de que alteraciones en la microbiota intestinal propician un ambiente favorable para el desarrollo de cáncer. Lo anterior se fundamenta por aspectos como lo es la producción de metabolitos tóxicos procarcinógenos en la microbiota intestinal de pacientes obesos, una mayor absorción de nutrientes que provoca alteraciones metabólicas como resistencia a la insulina, alteración en la función de adipocinas que contribuye al crecimiento tumoral y por último, procesos inflamatorios crónicos a causa de la microbiota intestinal que favorecen el proceso de tumorigénesis.^{10,18}

La microbiota intestinal puede influenciar negativamente a los tumores malignos de múltiples formas, que a su vez se ve modificada por la dieta y la obesidad. La fermentación de carbohidratos y grasas produce una mayor variedad de ácidos grasos de cadena corta que van a crear una disponibilidad mayor de metabolitos obesogénicos los cuales estimulan la inflamación y producción de citocinas proinflamatorias como la interleucina-6 y el factor de necrosis tumoral-alfa. Otro efecto de la microflora intestinal en la carcinogénesis es por medio del metabolismo de los ácidos biliares, principalmente el ácido desoxicólico que está implicado en el desarrollo del CCR. El aumento en el metabolismo de los estrógenos para producir estradiol es otro aspecto que promueve la formación de neoplasias, por ejemplo cáncer endometrial y de mama postmenopáusico.¹⁰

Conclusiones

La obesidad es uno de los problemas más importantes de salud pública, aumenta el riesgo de múltiples enfermedades crónicas y también de cáncer. El balance positivo energético causa disfunción del tejido adiposo. Esto a menudo resulta en un aumento en la interacción entre adipocitos y macrófagos y alteraciones metabólicas que contribuyen al aumento de factores inflamatorios y de crecimiento. La asociación entre obesidad y el mayor riesgo de cáncer se debe principalmente a parámetros antropométricos y estilos de vida que activan diferentes mecanismos biológicos. Los factores de estilo de vida incluyen el sedentarismo, dieta hipercalórica y/o la baja calidad de los alimentos, entre otros. Los mecanismos biológicos más importantes que influyen desfavorablemente son la hiperinsulinemia, la resistencia a la insulina, el IGF-1, las hormonas sexuales y la inflamación. Sin embargo, estas bases biológicas siguen en estudio para ser determinadas con exactitud. Fomentar los estilos de vida saludable ayuda a combatir la obesidad y enfermedades crónicas comúnmente conocidas (diabetes mellitus, enfermedades cardiovasculares, entre otras) y es de esperar que también pueda contribuir a reducir la incidencia y a mejorar el pronóstico de las neoplasias malignas.





Bibliografía

1. Strong AL, Burow ME, Gimble JF, Bunnell BA. Concise Review: The Obesity Cancer Paradigm: Exploration of the interactions and cross-talk between adipose stem cells and solid tumors. *Stem Cells*. 2015;33(2):318-326.
2. Wagner M, Samdal Steinskog ES, Wiig H. Adipose tissue macrophages: the inflammatory link between obesity and cancer? *Expert Opin Ther Targets*. 2015;19(4):527-538.
3. Ligibel JA, Alfano CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Burger RA, Chlebowski RT, et al. American Society of Clinical Oncology Position Statement on Obesity and Cancer. *J Clin Oncol*. 2014;32(31):3568-3574.
4. Louie SM, Roberts LS, Nomura DK. Mechanisms Linking Obesity and Cancer. *Biochim Biophys Acta*. 2013;1831(10):1499-1508.
5. De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a Major Risk Factor for Cancer. *J Obes*. 2013;2013:1-11.
6. Sánchez C, Ibáñez C, Klaassen J. Obesidad y cáncer: la tormenta perfecta. *Rev Med Chil*. 2014;142(2):211-221.
7. Lashinger LM, Ford NA, Hursting SD. Interacting Inflammatory and Growth Factor Signals Underlie the Obesity-Cancer Link. *J Nutr*. 2014;144(2):109-113 .
8. Garg SK, Maurer H, Reed K, Selagamsetty R. Diabetes and cancer: two diseases with obesity as a common risk factor. *Diabetes Obes Metab*. 2014;16(2):97-110.
9. Shanmugalingam T, Crawley D, Bosco C, Melvin J, Rohrmann S, Chowdhury S, et al. Obesity and cancer: the role of vitamin D. *BMC Cancer*. 2014 Sep 25;14:712
10. Berger NA. Obesity and cancer pathogenesis. *Ann N Y Acad Sci*. 2014;1311:57-76.
11. Sergeev IN. Vitamin D-mediated apoptosis in cancer and obesity. *Horm Mol Biol Clin Investig*. 2014;20(2):43-49.
12. Xu M, Jung X, Hines J, Eibl G, Chen Y. Obesity and Pancreatic Cancer. Overview of Epidemiology and Potential Prevention by Weight Loss. *Pancreas*. 2018;47:158-162.





- 13 .Lashinger LM, Rossi EL, Hursting SD. Obesity and Resistance to Cancer Chemotherapy: Interacting Roles of Inflammation and Metabolic Dysregulation. Clin Pharmacol Ther. 2014;96(4):458-46.
- 14 .Ligibel JA, Strickler HD. Obesity and Its Impact on Breast Cancer: Tumor Incidence, Recurrence, Survival, and Possible Interventions. Am Soc Clin Oncol Educ Book. 2013:52-59.
- 15 .Bardou M, Barkin AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. Gut. 2013;62(6):933-947.
- 16 .Riondino S, Roselli M, Palmirotta R, Della-Morte D, Ferroni P, Guadagni F. Obesity and colorectal cancer: Role of adipokines in tumor initiation and progression. World J Gastroenterol. 2014;14(20):5177-5190.
- 17 .Arem H, Irwin ML. Obesity and endometrial cancer survival: a systematic review. Int J Obes. 2013;37(5):634-639.
- 18 .Rogers CJ, Sandeep Prabhu K, Vijay-Kumar M. The Microbiome and Obesity—An Established Risk for Certain Types of Cancer. Cancer J. 2014;20(3):176–180.



Attribution (BY-NC) - (BY) You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggest the licensor endorses you or your use. (NC) You may not use the material for commercial purposes.

