

SALUD PUBLICA

OBESIDAD Y CÁNCER:
UN ENFOQUE EPIDEMIOLÓGICO.
(Revisión Bibliográfica)

Tatiana Soto Monge*
Erick Lagos Sánchez**

SUMMARY

The International agency for cancer research has determined that based in the epidemiologic results, overweight or obese people are in greater risk of developing several types of cancer, including esophageal adenocarcinoma, colon cancer, breast cancer (in postmenopausal women), endometrial cancer and clear cell renal cancer. Epidemiologic evidence indicates that liver, gallbladder, and pancreas are obesity related. Furthermore, these studies have also established that obesity may also increase the risk

of developing hematopoietic malignancies and aggressive prostate cancer. Obesity has not been associated with the risk of developing lung cancer. The results for other malignancies have led to inconsistencies.

Aunque la relación epidemiológica está bien documentada a lo largo de múltiples estudios en diversos tipos de cáncer, no se han realizado estudios a largo plazo que demuestren el cambio en el fenotipo celular de los obesos desde un punto de vista molecular. El tejido adiposo es el tejido glandular más extenso en los seres humanos. Los estudios *in vitro* fallan en demostrar la capacidad

de interacción de los malos hábitos nutricionales por el simple hecho de que ningún estudio puede semejar las características del cambio dietético y su relación con el biotipo a lo largo de los años de evolución de la enfermedad.

INTRODUCCION

La prevalencia de la obesidad está aumentando rápidamente a nivel mundial.

Estudios epidemiológicos han asociados a la obesidad con una amplio rango de tipos de cáncer, a pesar de que los mecanismos por los cuales la obesidad puede inducir o promover la tumorigénesis, varían según el tipo de tumor. Algunos factores que clásicamente se han relacionado

*Médico – Cirujano Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED)

**Médico – Cirujano Universidad de Ciencias Médicas (UCIMED)

con el aumento de la incidencia de cáncer en poblaciones obesas, se relacionan con el metabolismo de los azúcares, como por ejemplo, el aumento de la resistencia insulínica, la hiperinsulinemia crónica, y otros factores relacionados con el metabolismo de hormonas esteroideas; y el microambiente inflamatorio del tumor. La comprensión de estos mecanismos nos aporta una nueva visión de la patogénesis del cáncer.

Factores epidemiológicos correlativos

El número de personas que padecen de sobrepeso y obesidad alrededor del mundo ha aumentado dramáticamente. En muchos países de occidente la población con sobrepeso constituye el biotipo más común.(28) Incluso en países en desarrollo se ha observado un aumento en la prevalencia de obesidad, superando sus problemas de malnutrición con un aumento en la sobrenutrición. En el momento de la redacción de este artículo, no encontramos estadísticas nacionales más actualizadas que la última encuesta nacional de nutrición de 1996; en la que se anunciaba ya el incremento en las tasas de sobrepeso y obesidad. (28). El tejido adiposo es almacenamiento de energía en forma de triglicéridos. Hay dos tipos principales de tejido adiposo, subcutáneo y visceral. El tejido adiposo subcutáneo es el que se encuentra entre la piel y el

músculo. El tejido adiposo visceral se encuentra en las principales cavidades del organismo, primordialmente en la cavidad abdominal. El tejido adiposo visceral es más metabólicamente activo que el subcutáneo, pues posee alta actividad lipolítica y gran liberación de ácidos grasos libres.(2). La correcta medición de la adiposidad entonces no sólo se basa en el peso sino en la distribución de la grasa corporal. El Índice de Masa Corporal (IMC), es la forma más utilizada para definir sobrepeso y obesidad. Este se obtiene de la división del peso corporal en kilogramos entre el cuadrado de la estatura en metros. La clasificación del IMC se muestra en la Tabla 1. La obesidad centrípeta es un indicador indirecto de la distribución visceral de la grasa, se puede medir utilizando la circunferencia de la cintura. Un rango mayor a 102 cm en hombres, y 88cm en mujeres; se asocian a repercusiones sobre la salud.(26)

Tabla 1

IMC Kg/m ²	ESTADO NUTRICIONAL
< 18.5	BAJO PESO
18.5-24.9	NORMAL
25-29.9	SOBREPESO
>30	OBESIDAD
Clasificación según ATP III (11)	

En el año 2002 la Agencia Internacional para la investigación del Cáncer concluyó que evitar la

ganancia de peso tiene un efecto protector contra el cáncer. Un año después un estudio de La Sociedad Americana del Cáncer demuestra que la obesidad está asociada a un aumento en la mortalidad por cáncer especialmente en tumores de hígado y páncreas en el hombre; y útero, riñón y cuello uterino en la mujer(3) Se ha establecido que el sobrepeso, el sedentarismo y su resultado en aumento de la adiposidad corporal, aumenta el riesgo de muchos cánceres. Los mecanismos por los cuales la obesidad afecta la mortalidad y la incidencia del cáncer son mal comprendidos.(2) Sin embargo, se conoce que los adipocitos no son energía acumulada, sino que también secreta una gran variedad de sustancias bioactivas que pueden afectar los procesos proliferativos. Los elevados acúmulos de grasa corporal también promueven la resistencia insulínica que puede aumentar las hormonas sexuales y puede aumentar el riesgo de padecer cánceres sensibles a hormonas.

Abordando el problema de obesidad.

Estudios en adolescentes reflejan el impacto de un ambiente obesogénico continuo con elevada disponibilidad de comida hipercalórica y estilos de vida sedentarios, sin embargo, la imposibilidad de controlar todos los factores se pone de manifiesto a la hora de analizar las diferencias entre cada individuo y sus riesgos

particulares y la explicación científica de esto no es sencilla. Además, el índice ha aumentado por los cambios ambientales, lo cual empeora la capacidad de controlar las variables.(28) Los factores ambientales que afectan a los grupos poblacionales interactúan con la genética de los factores individuales, es decir, las tasa de incidencia de obesidad poblacional no se pueden correlacionar con las diferencias entre los individuos únicamente, pues se sabe que ni siquiera en estudios de gemelos monocigóticos se mantiene una relación estricta.(28) Peor aún algunas diferencias genéticas entre individuos no determinan definitivamente la probabilidad de desarrollar obesidad y muchos menos, una enfermedad tan compleja como el cáncer.

Cánceres relacionados con obesidad

Tabla 2

TIPO DE CANCER	RIESGO RELATIVO	
	IMC 25-30 kg/m ²	IMC ≥30 kg/m ²
COLORECTAL(M)	1.5	2.0
COLORECTAL(F)	1.2	1.5
MAMA(F, POST-MENOPAUSICA)	1.3	1.5
ENDOMETRIO	2.0	3.5
RINON	1.5	2.5
ESOFAGO	2.0	3.0
PANCREAS	1.3	1.7
HIGADO	ND	1.5-4.0
VESICULA BILIAR	1.5	2.0
GASTRICO	1.5	2.0
Adaptado de referencia (2).		

Cáncer de Colon

Diversos estudios apoyan el hecho de que la obesidad se asocia no sólo con el aumento del riesgo de cáncer de colon en ambos sexos; sino con el hecho de que la lesión primaria tenga diámetros de mayor tamaño (adenomas de colon) (2;3) Estudios demuestran que existe estrecha relación entre la circunferencia de la cintura y la cadera en hombres, con el riesgo de cáncer de colon y grandes adenomas.(9)

Cáncer de Mama

Estudios desde 1970 relacionaban ya las medidas antropométricas y el cáncer de mama.(3) Este riesgo asociado desde luego al estado menopáusico de la paciente. En mujeres posmenopáusicas, la obesidad confiere un mayor riesgo de cáncer de mama que en mujeres premenopáusicas.(5) hasta en un 30 a 50% . En este caso es más importante la ganancia de peso que el IMC por sí mismo.(6;7) y esto se relaciona con los efectos estrogénicos del tejido graso. En relación con la mortalidad por cáncer de mama, las mujeres muy obesas (IMC >40 kg/m²) tienen tres veces más riesgo que las mujeres delgadas(23) esto se debe al verdadero efecto biológico de la adiposidad y al retraso en el diagnóstico que se da en las mujeres obesas, quienes acuden menos a las mamografías y se les

dificulta el autoexamen de mama. (29)

Cáncer de Endometrio

Este fue el primer cáncer en ser relacionado con la obesidad. Existe evidencia precisa y convincente proveniente de estudios de cohortes controlados que los asocian fuertemente. (13) Existe una relación lineal entre el riesgo de desarrollar cáncer endometrial y el aumento de peso o del IMC. (3)

Cáncer de Cuello Uterino

Un reciente estudio encontró que la obesidad duplica el riesgo de adenocarcinoma de cérvix, no así el carcinoma de células escamosas. Se ha observado también que las mujeres más obesas tienden a consultar con menor frecuencia a los controles ginecológicos. (2;21)

Cáncer esofágico

La obesidad se ha asociado con el aumento de riesgo de desarrollar adenocarcinoma de esófago, no así el de células escamosas. En busca de una explicación de esta tendencia se ha propuesto que la obesidad aumenta este riesgo al asociarse con aumento en la incidencia de reflujo gastroesofágico, sin embargo, otros estudios han demostrado que la asociación entre la obesidad y el

adenocarcinoma es independiente del reflujo gastroesofágico.(4;19)

Cáncer de hígado

Existen cuatro reportes de una asociación positiva y cinco estudios que reportan lo contrario. Tomándolos en conjunto los resultados de estos estudios indican que la obesidad aumenta el riesgo de cáncer hepático, sin embargo la magnitud del riesgo relativo no es consistente con esta conclusión.(2;3)

Cáncer de Vesícula Biliar

La neoplasia de Vesícula biliar aunque es bastante rara. Se ha encontrado consistentemente que la obesidad aumenta su riesgo, ya que la obesidad aumenta el riesgo de coledocistitis, la cual a su vez, causa inflamación crónica. La colecistitis crónica aumenta el riesgo de cáncer de las vías biliares. (2;3;21)

Cáncer gástrico

La obesidad se ha asociado a un aumento en la incidencia de cáncer gástrico en la región cardial, aunque no de una forma tan importante como en el adenocarcinoma de esófago y se desconoce su etiología. No se ha observado un aumento en otras regiones del estómago.(2;4)

Cáncer de Próstata

Aunque no se ha logrado establecer si la obesidad aumenta el riesgo de cáncer de próstata, sí se ha demostrado que los hombres obesos tienden a presentar enfermedad avanzada, presentan enfermedad más agresiva, enfermedad recurrente post-prostatectomía radical y tienen riesgo mayor de morir por esta patología.(1;10)

Otros

En otros estudios se ha vinculado la obesidad al aumento del riesgo de Linfoma no Hodgkin y, Mieloma Múltiple, y leucemia; aunque no muy fuertemente.(2;3;21).

Mecanismos que relacionan obesidad y riesgo de cáncer

El tejido adiposo constituye un órgano endocrino y metabólicamente activo, que ejerce su efecto en la fisiología de otros tejidos.(24) Entre sus funciones, el tejido adiposo libera ácidos grasos libres, hormonas peptídicas como leptina, adiponectina, resistina y factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α). La liberación de estas sustancias produce un aumento en la resistencia a la insulina (un estado metabólico caracterizado por una respuesta reducida por parte del tejido - músculo, hígado, tejido adiposo - a la insulina) y a una hiperinsulinemia compensatoria. (27) Existe evidencia creciente

epidemiológica y experimental que indica que la exposición crónica a niveles plasmáticos elevados de insulina, aumenta el riesgo de cáncer de colon (8;14) y endometrio(13), y probablemente otros tumores (por ejemplo, tumores de páncreas o de riñón). (22;30)

Los niveles séricos de factor de crecimiento similar a la insulina - 1 (IGF1); una hormona peptídica que regula la proliferación celular en respuesta a la disponibilidad energética proveniente de la dieta y de las reservas del organismo – también se asocian con diferentes formas de cáncer. (18;18;20;30) Sin embargo, no existe una relación simple directa entre los niveles circulantes de IGF1 y el grado de adiposidad. (12) Además, el tejido adiposo expresa varias enzimas metabolizantes de hormonas esteroideas, siendo una fuente importante de estrógenos circulantes en las mujeres posmenopáusicas. Estos estrógenos se sintetizan a partir de precursores andrógenos, secretados por las gónadas o por las glándulas suprarrenales. El IMC está directamente relacionado a los niveles circulantes de estrona y estradiol.(15;15;16;25) En adición a este fenómeno, los niveles elevados de insulina pueden aumentar la síntesis ovárica y suprarrenal de andrógenos. Este fenómeno de aumento de hormonas esteroideas puede explicar el

aumento de riesgo de cáncer de endometrio en todas las mujeres independientemente de su estado estrogénico y de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. En estos dos tipos específicos de tumores, la experimentación ha demostrado el importante rol de los estrógenos y la progesterona en la regulación celular de la diferenciación, proliferación y la inducción de apoptosis.(5;17)

Entre un 4 a 8 % de mujeres posmenopáusicas que tienen obesidad y un incipiente perfil de insulinoresistencia pueden causar o agravar los síndromes del exceso de andrógenos ováricos (síndrome de ovario poliquístico) y deficiencia crónica de progesterona, existe una evidencia sólida de que estos síndromes así como una reducida producción de progesterona aumentan el riesgo de cáncer endometrial.

CONCLUSIÓN

La obesidad se ha asociado en estudios epidemiológicos con una mayor incidencia de tumores malignos. Aun cuando la patogénesis de la obesidad como factor de riesgo para cáncer, es distinta según el tipo de tumor, el común denominador parece ser el hipermetabolismo que sirve de combustible para la proliferación celular. La tendencia mundial al sobrepeso y la obesidad, hacen una urgencia el desarrollar programas efectivos de control de peso. Las

intervenciones que logren de forma satisfactoria conducir a una pérdida de peso sostenida a nivel individual y comunitario se necesitan para reducir el riesgo de cáncer.

RESUMEN

La agencia internacional para la investigación en cáncer ha determinado que basado en los resultados de estudios epidemiológicos las personas que tienen sobrepeso u obesidad están en un mayor riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer que incluye al adenocarcinoma de esófago, cáncer de colon, cáncer de mama (en mujeres postmenopausicas), cáncer de endometrio y cáncer de riñón (de células claras). La evidencia epidemiológica también indica que los tumores malignos de hígado, vesícula biliar, y páncreas, están relacionados con la obesidad. Además estos estudios han establecido, que la obesidad puede aumentar el riesgo de malignidad hematopoyética y para cáncer de próstata agresivo. No existe ninguna asociación entre la obesidad y el cáncer de pulmón. Los resultados para otros canceres han sido inconsistentes.

BIBLIOGRAFIA

(1) Amling CL, Riffenburgh RH, Sun L et al. Pathologic variables and recurrence rates as related to obesity and race in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2004; 22(3):439-445.

(2) Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004; 4(8):579-591.

(3) Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003; 348(17):1625-1638.

(4) Chow WH, Blot WJ, Vaughan TL et al. Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Natl Cancer Inst* 1998; 90(2):150-155.

(5) Dickson RB, Stancel GM. Estrogen receptor-mediated processes in normal and cancer cells. *J Natl Cancer Inst Monogr* 2000;(27):135-145.

(6) Feigelson HS, Jonas CR, Teras LR, Thun MJ, Calle EE. Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy, and postmenopausal breast cancer in a large prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004; 13(2):220-224.

(7) Folsom AR, Kaye SA, Prineas RJ, Potter JD, Gapstur SM, Wallace RB. Increased incidence of carcinoma of the breast associated with abdominal adiposity in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1990; 131(5):794-803.

(8) Giovannucci E. Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 1995; 6(2):164-179.

(9) Giovannucci E, Ascherio A, Rimm EB, Colditz GA, Stampfer MJ, Willett WC. Physical activity, obesity, and risk for colon cancer and adenoma in men. *Ann Intern Med* 1995; 122(5):327-334.

(10) Giovannucci E, Rimm EB, Stampfer MJ, Colditz GA, Willett WC. Height, body weight, and risk of prostate cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1997; 6(8):557-563.

(11) Grundy SM, Cleeman JI, Merz CN et al. Implications of recent clinical trials for the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III guidelines. *Circulation* 2004; 110(2):227-239.

(12) Kaaks R, Lukanova A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. *Proc Nutr Soc* 2001; 60(1):91-106.

(13) Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11(12):1531-1543.

(14) Keown-Eyssen G. Epidemiology

of colorectal cancer revisited: are serum triglycerides and/or plasma glucose associated with risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994; 3(8):687-695.

(15) Key TJ, Allen NE, Verkasalo PK, Banks E. Energy balance and cancer: the role of sex hormones. *Proc Nutr Soc* 2001; 60(1):81-89.

(16) Key TJ, Appleby PN, Reeves GK et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003; 95(16):1218-1226.

(17) Key TJ, Pike MC. The dose-effect relationship between 'unopposed' oestrogens and endometrial mitotic rate: its central role in explaining and predicting endometrial cancer risk. *Br J Cancer* 1988; 57(2):205-212.

(18) Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend KE. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocr Rev* 2000; 21(3):215-244.

(19) Lagergren J, Bergstrom R, Adami HO, Nyren O. Association between medications that relax the lower esophageal sphincter and risk for esophageal adenocarcinoma. *Ann*

Intern Med 2000; 133(3):165-175.

(20) Lawlor MA, Alessi DR. PKB/Akt: a key mediator of cell proliferation, survival and insulin responses? *J Cell Sci* 2001; 114(Pt 16):2903-2910.

(21) Lew EA, Garfinkel L. Variations in mortality by weight among 750,000 men and women. *J Chronic Dis* 1979; 32(8):563-576.

(22) Lindblad P, Chow WH, Chan J et al. The role of diabetes mellitus in the aetiology of renal cell cancer. *Diabetologia* 1999; 42(1):107-112.

(23) Petrelli JM, Calle EE, Rodriguez C, Thun MJ. Body mass index, height, and postmenopausal breast cancer mortality in a prospective cohort of US women. *Cancer Causes Control* 2002; 13(4):325-332.

(24) Rajala MW, Scherer PE. Minireview: The adipocyte--at the crossroads of energy homeostasis, inflammation, and atherosclerosis. *Endocrinology* 2003; 144(9):3765-3773.

(25) Tchernof A, Despres JP. Sex steroid hormones, sex hormone-binding globulin, and obesity in men and women. *Horm Metab Res*

2000; 32(11-12):526-536.

(26) Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev* 2002; 11 Suppl 2:S94-100.

(27) Wajchenberg BL. Subcutaneous and visceral adipose tissue: their relation to the metabolic syndrome. *Endocr Rev* 2000; 21(6):697-738.

(28) Wardle J, Jarvis M, et al. Socioeconomic disparities in cancer-risk behaviours in adolescence baseline results from the health and behaviour in teenager study (HABITS). *Prev Med* 2003; 36:721-730.

(29) Wee CC, McCarthy EP, Davis RB, Phillips RS. Screening for cervical and breast cancer: is obesity an unrecognized barrier to preventive care? *Ann Intern Med* 2000; 132(9):697-704.

(30) Weiderpass E, Partanen T, Kaaks R et al. Occurrence, trends and environment etiology of pancreatic cancer. *Scand J Work Environ Health* 1998; 24(3):165-174.

NORMAS PARA LA PUBLICACION DE TRABAJOS EN REVISTA MEDICA DE COSTA RICA

- 1.- Los trabajos deben ser originales e inéditos.
- 2.- Los trabajos se reciben siempre y cuando sean escritos a máquina o en computadora, a doble espacio con el respectivo CD, debidamente corregidos, indicando el puesto académico y el número telefónico del autor. Si el artículo tiene más de 7 páginas, se publicará en dos ediciones.
3. Si el trabajo es presentado sin el CD, el autor debe sufragar los costos del levantado de texto, diagramación y los negativos para la impresión.
4. Todo trabajo debe ser ordenado en la forma que internacionalmente se reconoce, con la bibliografía en orden alfabético que coincida con las citas del texto como se hace en el INDEX MEDICO.
5. Los negativos y las separaciones de color que se confeccionen, grabados y fotografías a color deben ser sufragados por el autor.
6. Se exige en todo trabajo un resumen en español y otro en inglés.
7. Una vez publicado el trabajo en Revista Médica de Costa Rica, se puede reproducir en otra revista, siempre y cuando se solicite la autorización para la reproducción y se cite el nombre de nuestra revista, como primicia de publicación.
8. La Dirección, Redacción, Consejo Editorial y el Comité Científico se reservan el derecho de corregir, o rechazar los trabajos que no se ajusten a las normas de publicación científica.