

Obesidad y cáncer de colon

Autores Rafael Anato¹, José Di Giorgio²

Afiliación

1 Servicio de Gastroenterología del Hospital de Clínicas Caracas, Venezuela. Correo electrónico: rafaelanato@me.com
2 Servicio de Gastroenterología del Hospital de Clínicas Caracas, Venezuela.

Revista GEN (Gastroenterología Nacional) 2019; 73(1): 24-27.

© Sociedad Venezolana de Gastroenterología. Caracas, Venezuela- ISSN 2477-975X.

Fecha de recepción: 14/10/2019

Fecha de revisión: 12/11/2019

Fecha de Aprobación: 02/12/2019

Resumen

La prevalencia de obesidad, determinado por el índice de masa corporal (IMC) y el tejido adiposo visceral (TAV), continúa incrementándose a nivel mundial; grandes estudios prospectivos han relacionado a la obesidad y a un estilo de vida sedentario con un riesgo incrementado de aparición de cáncer de colon comparado con los individuos de peso normal. La obesidad interfiere en todas las etapas del cáncer de colon y no solo en la aparición de mismo, se ha demostrado que los pacientes obesos tienen peor respuesta a los tratamientos de quimioterapia adyuvante; además los mecanismos de progresión del cáncer de adenomas a carcinoma están influenciados por el IMC y e TAV, así se ha demostrado que los pacientes obesos tienen mayor tasa de aparición de adenomas y la transformación de adenoma en carcinoma es más rápida en pacientes obesos. Los mecanismos por los cuales la obesidad influencia la aparición y el pronóstico del cáncer de colon son varios, las evidencias sugieren que la hiperinsulinemia y las alteraciones en el factor de crecimiento similar a la insulina-1 pueden ser un importante mecanismo por el cual la obesidad confiere un incremento en el riesgo de cáncer de colon, y a su vez también influye en la recurrencia y muerte; de igual forma la obesidad favorece un estado de inflamación de bajo grado ocasionado por la liberación de citoquinas proinflamatorias que tienen un papel importante en la iniciación y progresión del cáncer; además el desbalance de las proteínas asociadas a la obesidad, como la adiponectina y la leptina, demostraron estar relacionadas con el desarrollo del cáncer de colon. Otros estudios revelan que los pacientes obesos que disminuyen su IMC tiene un menor riesgo de desarrollar adenomas o cáncer de colon.

Palabras clave: Cáncer de colon, Obesidad, IMC, TAV, Citoquinas, Adiponectinas.

OBESITY AND COLON CANCER

Sumamry

The prevalency of obesity, determined by the body mass index (BMI) and the visceral adipose tissue (VAT), continues to increase worldwide; large prospective studies have linkend obesity and sedentary lifestyle with an increased risk of the appearance of colon cancer compared with individuals of normal weight. Obesity interferes in all stages of coln cancer and not only in the appearance of it, it has been shown that obese patients have a worse response to adjuvant chemotherapy treatments, in addition the mechanisms of cancer progression for adenomas to carcinoma is influenced by BMI and the VAT, it has been demonstrated that obese patients have higher rate of adenomas appearance and the tranformations of adenomas to carcinomas is faster in obese patients. The mechanisms by which obesity influences the appearance and prognosis of colon cancer are several, the evidence suggest that hyperinsulinemia and alterations in insuline-1 like growth factor may be an important mechanism by which obesity confers an increased risk of colon cancer, and in this turn also influences recurrence and death; similiary, obesity favors a state of low-grade inflammation caused by the release of pro inflammatory cytokines that have an important role in the initiation and progression of cancer; in addition, the imbalance of proteins associated whit obesity, such as adiponectin and leptin, proved to be related to the development of colon cancer. Other studies reveal that obese patients who lower their BMI have lower risk of developing adenomas or colon cancer.

Key words: Colon cancer, Obesity, BMI, VAT, Cytokines, Adiponectin.

Introducción

La obesidad y el cáncer de colon son dos enfermedades que, a pesar de ser prevenibles, su incidencia ha ido aumentando o se mantiene estable según el país. Existen numerosos estudios epidemiológicos que han establecido una relación entre obesidad y cáncer de colon¹.

La obesidad es un trastorno que consiste en una acumulación excesiva de grasa en el cuerpo lo que aumenta el riesgo de padecer síndrome metabólico, y es uno de los factores de riesgos además del género, la raza, dieta, fumar cigarrillos y nivel socioeconómicos que han sido relacionados con la aparición de cáncer de colon².

La contribución de la obesidad en el desarrollo de adenomas de colon aporta una significativa proporción de casos a la carga global del cáncer de colon³.

El cáncer de colon es uno de los tumores gastrointestinales malignos más comunes a nivel mundial. Además, la relación entre el cáncer de colon y obesidad esta reforzada por la importancia de la nutrición en este cáncer; así, el cáncer de colon ha sido asociado a la alta ingesta de carnes rojas procesadas. Incluso dietas basadas en alta ingesta de carbohidratos y bebidas azucaradas después del diagnóstico, puede incrementar el riesgo de recurrencia y mortalidad^{4, 5}.

Se ha sugerido que la obesidad podría asociarse con un 30 a 60% de riesgo mayor de cáncer colon; investigaciones revelan que la obesidad crea un medio ambiente proinflamatorio que promueve el estrés oxidativo y la alteración de la respuesta inmune, de igual forma facilita la sobreexpresión de tres sistemas hormonales como son: la insulina y el factor crecimiento similar a la insulina-1 (IGF-1), alteraciones de las hormonas sexuales (p. ej., estrógeno, progesterona y andrógenos), y adipocinas (leptina y adiponectina). Esta asociación puede ser debida a las características proinflamatorias que exhiben citoquinas y metabolitos producidos por el tejido adiposo que además favorecen el estrés oxidativo, la resistencia a la insulina y estimula la proliferación, migración y angiogénesis⁶.

Un estudio indica que es posible que los individuos obesos reduzcan el riesgo de incidencia de cáncer de colon si obtienen su peso corporal ideal⁷.

A pesar de las evidencias epidemiológicas, aún no se ha establecido con claridad cuál es el mecanismo etiopatogénico.

Métodos para determinar la obesidad y su conexión con el cáncer de colon

Índice de Masa Corporal

El índice de masa corporal (IMC), también llamado índice de Quetelet, esta expresado como peso en kilogramos/talla en metros cuadrados. Un gran número de estudios han reportado

una asociación entre un alto IMC y el cáncer colon. Por ejemplo, en un estudio conducido por la Sociedad Americana de Cáncer el riesgo asociado con un IMC mayor de 30kg/m² fue de 1,8 para hombre y 1,2 para mujeres, comparado con las personas con IMC menor a 25kg/m²⁸. La asociación entre el cáncer de colon y el IMC es, en general, más fuerte para los cánceres localizados en el colon distal que en otras localizaciones^{8,9,10}. En relación al cáncer rectal algunos estudios han demostrado escasa evidencia de una conexión con el IMC^{11,12}. El IMC también ha sido relacionado con un alto riesgo de pólipos o adenomas, especialmente en la población masculina¹³.

Tejido Adiposo Visceral

El tejido adiposo visceral (TAV) se ha comprobado como un marcador más patogénico que el IMC¹⁴. El TAV puede ser fácilmente cuantificado por tomografía computarizada¹⁵, y ha sido identificado como un factor de riesgo para adenomas y carcinomas de colon¹⁶. Comparado con el tejido adiposo subcutáneo, el TAV expresa altos niveles de mediadores inflamatorios asociados a la neovascularización y proliferación celular¹⁷. En relación a la resistencia a la quimioterapia, el TAV ha sido considerado como una variable independiente de pobre pronóstico para los pacientes que reciben quimioterapia adyuvante¹⁸.

Bases moleculares de la relación de la obesidad con el cáncer de colon

Hay múltiples mecanismos para metabolizar la grasa de los adipositos, uno de ellos es la peroxidación¹⁹. Cuando las células se manejan en un medio ambiente con altas tasas de peroxidación de lípidos, se crean condiciones tóxicas y de estrés oxidativo que rebasa la capacidad de regeneración del ADN lo que induce la apoptosis y favorece la aparición de tumores²⁰.

La obesidad es un estado de inflamación crónica de bajo grado y está estrechamente relacionada con el cáncer. Esto es debido a que el tejido adiposo es el órgano endocrino más grande del cuerpo y estimula la secreción de varias citoquinas inflamatorias entre ellas IL-8, IL-6, IL-2, LDH, TNF alfa; estas citoquinas tienen un papel importante en la iniciación y la progresión del tumor, además promueven la aparición de metástasis en pacientes obesos²¹.

Otras proteínas asociadas a la obesidad están relacionadas con el desarrollo del cáncer de colon son la adiponectina y la leptina; así bajos niveles de adiponectina están asociados a un mayor IMC y circunferencia de cintura, por el contrario, altos niveles de adiponectina están asociados a bajo riesgo tanto de carcinoma como de adenomas colorectales²². Por el contrario, la leptina regula el peso corporal y los depósitos de grasa a través de sus efectos en el metabolismo y el incremento del apetito²³. El aumento de la leptina es propio de pacientes obesos y ha sido reportado que aumenta el riesgo de cáncer de colon; los altos

niveles de leptina han sido asociados con alto riesgo de desarrollo de adenomas en individuos con IMC mayor a 30 kg/m² comparado con individuos de peso normal²⁴.

Otro de los mecanismos biológicos que relacionan a la obesidad con el cáncer de colon es la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina; el sobrepeso favorece los niveles elevados de insulina circulante. La hiperinsulinemia crónica disminuye la proteína transportadora de factor de crecimiento similar a la insulina por lo tanto aumenta el factor de crecimiento similar a la insulina libre. Un subtipo de factor de crecimiento similar a la insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina – 1, amplifica el efecto de otros factores de crecimiento y aumenta citoquinas proinflamatorias. La insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina – 1 estimulan la actividad de los receptores de tirosina quinasa como son el receptor de insulina y el receptor del factor de crecimiento similar a la insulina – 1, los cuales son expresados en altas cantidades en células malignas. Existe una asociación epidemiológica entre la concentración del factor de crecimiento similar a la insulina – 1 y el cáncer de colon²⁵. Los pacientes obesos comúnmente presentan desregulación de la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina -1, que también han sido relacionados con el cáncer²⁶, porque la insulina es considerada un fuerte factor mitogénico²⁷; de hecho, la glucosa y la insulina tienen una asociación, estadísticamente significativa, con el cáncer de colon por su capacidad de incrementar la proporción de células con mitocondrias metabólicamente activas. En relación al factor de crecimiento similar a la insulina -1, diferentes estudios respaldan el rol de este factor en la carcinogénesis, quimioresistencia, metástasis y prevención de la apoptosis²⁸.

Un factor importante a considerar es la microbiota, hasta hace pocos años no existía un amplio conocimiento de la composición de la microbiota intestinal ni de su rol metabólico en el organismo²⁹. El intestino humano contiene una gran variedad de microorganismos, dentro de los cuales las bacterias son las que se encuentran en mayor cantidad y diversidad. Las principales bacterias corresponden a tres grandes familias: Firmicutes (gram-positivos), Bacteroidetes (gram-negativos) y Actinobacterias (gram-positivos).

Se ha podido establecer que los pacientes obesos difieren en la composición de sus bacterias intestinales, con un aumento de la relación gram-negativos/gram-positivos. En concordancia con esto, se ha demostrado que los pacientes diabéticos tipo 2 presentan un aumento de esta relación en la medida que el control glicémico se deteriora. El aumento de la relación gram-negativos/gram-positivos es importante a considerar ya que el principal componente de la membrana celular de las bacterias gram-negativas es el lipopolisacárido, conocido estimulador de la inflamación y por lo tanto favorece el mantenimiento de un medio ambiente con inflamación de bajo grado e incrementa la resistencia a la insulina^{30,31}.

Conclusiones

La obesidad trae consigo múltiples enfermedades asociadas, la relación de esta con patologías metabólicas, cardiovasculares y articulares ha sido descrita en múltiples artículos; en cuanto a su asociación con el cáncer varios grupos de estudio demostraron una fuerte asociación de los pacientes con índice de masa corporal mayor a 30 kg/m² con el cáncer de mama, páncreas, cuello uterino, adenocarcinoma de esófago y cáncer de colon.

Muchos son los mecanismos por los cuales en aumento de la grasa corporal y más importante aún el tejido adiposo visceral crea un medio ambiente idóneo para el desarrollo, proliferación y extensión del cáncer; entre estos mecanismos se destacan la desregulación de la insulina y el factor de crecimiento similar a la insulina – 1 que promueve la hiperinsulinemia; las enzimas metabólicas conocidas como adipoquinas sintetizadas y secretadas por el tejido adiposo visceral; dos de ellas, las más estudiadas, la leptina y adiponectina son mediadoras claves entre el tejido adiposo, vías inflamatorias e inmunidad, e influyen en los procesos carcinogénicos. De igual forma un aumento del tejido adiposo visceral induce un estado de inflamación crónica de bajo grado y un estrés oxidativo crónico, caracterizados por la producción anómala de citoquinas y activación de señales proinflamatorias.

Recientemente, han surgido múltiples publicaciones que plantean un posible rol de la microbiota intestinal en el desarrollo de la obesidad y la aparición de cáncer. Se ha descrito que los pacientes obesos tienen una microbiota intestinal distinta a la de los pacientes normopeso, esta alteración de la microbiota dado por un aumento en la proporción de bacterias gram-negativa en relación a las bacterias gram-positivas tendría repercusiones en la aparición del cáncer de colon al favorecer activación de la cascada inflamatoria mediada por los lipopolisacáridos presentes en la membrana celular de las bacterias gram-negativa.

Dado que la aparición de adenomas de colon y cáncer de colon tiene como factor de riesgo un índice de masa corporal mayor a 30 kg/m², se recomienda esquemas de pesquisa de cáncer de colon individualizados no solo por la edad y los antecedentes familiares, sino que también debe tomarse en cuenta el índice de masa corporal y el tejido adiposo visceral.

Referencias

1. Donohoe CL, Pidgeon GP, Lysaght J, Reynolds JV. Obesity and gastrointestinal cancer. *Br J Surg* 2010; 97(5): 628-42.
2. Fang X, Wei J, Lian J, et al. Quantitative association between body mass index and the risk of cancer: A global meta-analysis of prospective cohort studies. *Int J Cancer* 2018.
3. Parkin E, O'Reilly DA, Sherlock DJ, Manoharan P, Renehan AG. Excess adiposity and survival in patients with colorectal cancer: a systematic review. *Obes Rev.* 2014;15(5):434–51.

4. Ben Q, An W, Jiang Y, Zhan X, et al. Body mass index increases risk for colorectal adenomas bases on meta-analysis. *Gastroenterology* 2012;142:762-772
5. Martinez-Useros J, Garcia Foncillas J. Obesity an colorectal cáncer: molecular features of adipose tissue. *J Transl Med* 2016 14:21
6. Doubeni C, Mayor J, Laiyemo A, et al. Contribution of behavioral risk factors and obesity of socioeconomic differences in colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2012;104:1353–1362
7. Sinicrope F, Foster N, Sargent D, et al. Obesity is an independent prognostic variable in colon cancer survivors. *Clin Cancer Res* 2010; 16(6); 1884-93
8. de Vries E, Soerjomataram I, Lemmens VE, et al. Lifestyle changes and reduction of colon cancer incidence in Europe: a scenario study of physical activity promotion and weight reduction. *Eur J Cancer* 2010;46:2605–2616.
9. Murphy TK, Calle EE, Rodriguez C, Kahn HS, Thun MJ. Body mass index and colon cancer mortality in a large prospective study. *Am J Epide- miol.* 2000;152(9):847–54
10. Le Marchand L, Wilkens LR, Kolonel LN, Hankin JH, Lyu LC. Associations of sedentary lifestyle, obesity, smoking, alcohol use, and diabetes with the risk of colorectal cancer. *Cancer Res.* 1997;57(21):4787–94.
11. Russo A, Franceschi S, La Vecchia C, Dal Maso L, Montella M, Conti E, et al. Body size and colorectal-cancer risk. *Int J Cancer.* 1998;78(2):161–5
12. Dietz AT, Newcomb PA, Marcus PM, Storer BE. The association of body size and large bowel cancer risk in Wisconsin (United States) women. *Cancer Causes Control.* 1995;6(1):30–6
13. de Verdier MG, Hagman U, Steineck G, Rieger A, Norell SE. Diet, body mass and colorectal cancer: a case-referent study in Stockholm. *Int J Cancer.* 1990;46(5):832–8. (Russo A, Franceschi S, La Vecchia C, Dal Maso L, Montella M, Conti E, et al. Body size and colorectal-cancer risk. *Int J Cancer.* 1998;78(2):161–5).
14. Ashktorab H, Paydar M, Yazdi S, Namin HH, Sanderson A, Begum R, et al. BMI and the risk of colorectal adenoma in African-Americans. *Obesity.* 2014;22(5):1387–91
15. Thrift AP, Gong J, Peters U, Chang-Claude J, Rudolph A, Slattery ML, et al. Mendelian randomization study of body mass index and colorectal cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomark Prev.* 2015;2015:14
16. Amato MC, Giordano C. Visceral adiposity index: an indicator of adipose tissue dysfunction. *Int J Endocrinol.* 2014;2014(730827):14
17. Choe EK, Kim D, Kim HJ, Park KJ. Association of visceral obesity and early colorectal neoplasia. *World J Gastroenterol.* 2013;19(45):8349–56
18. Liesenfeld DB, Grapov D, Fahrman JF, Salou M, Scherer D, Toth R, et al. Metabolomics and transcriptomics identify pathway differences between visceral and subcutaneous adipose tissue in colorectal cancer patients: the ColoCare study. *Am J Clin Nutr.* 2015;102(2):433–43
19. Lee CS, Murphy DJ, McMahon C, Nolan B, Cullen G, Mulcahy H, et al. Visceral adiposity is a risk factor for poor prognosis in colorectal cancer patients receiving adjuvant chemotherapy. *J Gastrointest Cancer.* 2015;46(3):243–50
20. Yin H, Xu L, Porter NA. Free radical lipid peroxidation: mechanisms and analysis. *Chem Rev.* 2011;111(10):5944–72
21. Fruhwirth GO, Loidl A, Hermetter A. Oxidized phospholipids: from molecular properties to disease. *Biochim Biophys Acta.* 2007;7:718–36.
22. Yehuda-Shnaidman E, Schwartz B. Mechanisms linking obesity, inflam- mation and altered metabolism to colon carcinogenesis. *Obes Rev.* 2012;13(12):1083–95.
23. Yamaji T, Iwasaki M, Sasazuki S, Tsugane S. Interaction between adi- ponectin and leptin influences the risk of colorectal adenoma. *Cancer Res.* 2010;70(13):5430–7
24. Halaas JL, Gajiwala KS, Maffei M, Cohen SL, Chait BT, Rabinowitz D, et al. Weight-reducing effects of the plasma protein encoded by the obese gene. *Science.* 1995;269(5223):543–6
25. Ogunwobi OO, Beales IL. Cyclo-oxygenase-independent inhibition of apoptosis and stimulation of proliferation by leptin in human colon cancer cells. *Dig Dis Sci.* 2007;52(8):1934–45
26. Sánchez C, Ibañez C, Klaassen J. Obesidad y cáncer: la tormenta perfecta. *Rev Med Chile* 2014; 142:211-221.
27. Pollak M. The insulin and insulin-like growth factor receptor family in neoplasia: an update. *Nat Rev Cancer.* 2012;12(3):159–69.
28. Schoen RE, Tangen CM, Kuller LH, Burke GL, Cushman M, Tracy RP, et al. Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 1999;91(13):1147–54.
29. Martinez-Useros J, Garcia-Foncillas J. Obesity and colorectal cancer: molecular features of adipose tissue. *J Trasnl Med.* 2016: 14-21.
30. Hattori M, Taylor TD. The human intestinal microbiome: A new frontier of human biology. *DNA Res.* 2009;16;1-12
31. Farias M, Silva C, Rozowski J. Microbiot intestinal: Rol en obesidad. *Rev Chil Nutr.* Vol 38, (2), 2011.