



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE MESTRADO
INTEGRADO EM MEDICINA**

ANNE-MARIE DA COSTA FERREIRA

OBESIDADE E CANCRO

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE ENDOCRINOLOGIA

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:
PROFESSORA DOUTORA MANUELA CARVALHEIRO
DRA. DÍRCEA RODRIGUES**

MARÇO/2010

ÍNDICE

i	Índice de abreviaturas -----	4
ii	Resumo -----	5
iii	Abstract -----	6
I	INTRODUÇÃO -----	7
II	REVISÃO DA LITERATURA -----	10
II.1	Definição de obesidade e excesso de peso -----	10
II.2	Tipos morfológicos de obesidade -----	13
II.3	Epidemiologia -----	14
II.3.1	Prevalência de excesso de peso/obesidade em Portugal -----	14
II.3.2	Prevalência de excesso de peso/obesidade nos E.U.A -----	17
II.4	Relação obesidade cancro: mecanismos possíveis -----	20
II.4.1	Alterações inflamatórias -----	21
II.4.2	Produtos de secreção dos adipócitos -----	21
II.4.3	Etiologia hormonal -----	23
II.4.4	Carcinogéneos químicos lipofílicos exógenos -----	24
II.4.5	Causas higiénico-dietéticas -----	26
II.4.6	Teoria imunológica -----	27
II.4.7	Causas Mecânicas -----	27
II.4.8	Outros mecanismos -----	27
II.5	Obesidade e morte por cancro -----	29
II.6	Tipos de cancros relacionados com a obesidade -----	34
II.6.1	Cancro Colo-rectal -----	34
II.6.2	Cancro da Mama -----	38

II.6.3	Cancro das Células renais -----	40
II.6.4	Cancro do Esófago -----	44
II.6.5	Cancro do Pâncreas -----	47
II.6.6	Cancro da Próstata -----	48
II.6.7	Cancro do Endométrio -----	49
II.6.8	Cancro do ovário -----	51
II.6.9	Outros -----	55
II.6.9.1	Leucemia -----	55
II.6.9.2	Linfoma Não-Hodgkin -----	56
II.6.9.3	Linfoma Hodgkin -----	57
II.6.9.4	Mieloma Múltiplo -----	58
II.6.9.5	Cancro da Vesícula biliar -----	60
II.6.9.6	Carcinoma Hepatocelular -----	60
II.6.9.7	Cancro do Estômago -----	61
II.6.9.8	Cancro Vulvar -----	61
III	CONCLUSÃO -----	62
IV	REFERÊNCIAS -----	63

i Índice de abreviaturas

CCR – Cancro colo-rectal

DNA – Ácido Desoxirribonucleico

DRGE – Doença de refluxo gastro-esofágico

E.U.A. – Estados Unidos da América

GE – Gastro-esofágico

HDL-c – Lipoproteína C de alta densidade

HTA – Hipertensão arterial

IARC – Agência Internacional para Pesquisa do Cancro

IGF-1 – Insulina like growth factor-1

IGFBP-1 – Insulina like growth factor binding proteins

IL-6 - Interleucina 6

IMC – Índice de massa corporal

LH – Linfoma Hodgkin

LNH – Linfoma não Hodgkin

OMS – Organização Mundial de Saúde

PA – Perímetro abdominal

RM – Ressonância Magnética

TC – Tomografia computadorizada

THS – Terapêutica hormonal de substituição

TNF alfa – Factor de necrose tumoral alfa

A prevalência de excesso de peso e de obesidade tem aumentado substancialmente nas últimas décadas na maioria dos países industrializados, e espera-se que venha a aumentar ainda mais no futuro.

A obesidade é considerada um factor de risco para várias doenças crónicas tais como hipertensão, diabetes mellitus tipo 2 e dislipidémia, existindo também evidências de que seja factor de risco para diversos tipos de cancro. De facto, quase por unanimidade, grandes estudos epidemiológicos acordaram que a obesidade aumentava o risco de certos tipos de cancro, nomeadamente cancro do endométrio, do rim, da vesícula biliar (nas mulheres), da mama (em mulheres pós-menopausicas), do cólon (particularmente nos homens) e do esófago (adenocarcinoma do esófago). No entanto, os dados sobre o cancro do pâncreas, próstata, fígado, ovário e neoplasias hematopoiéticas são escassos e/ou inconsistentes.

Várias teorias fisiopatológicas foram postuladas para explicar esta associação e variam desde factores mecânicos, dietéticos, genéticos ou imunológicos, a produtos de secreção hormonal dos adipócitos (leptina e adiponectina).

Além disso, a obesidade pode desempenhar um papel no prognóstico de alguns tipos de cancro. O impacto final da obesidade na mortalidade por cancro é variável, podendo, em certas populações, ir até aos 20%.

Palavras-chave: Obesidade abdominal / Cancro / Adipocinas / Hiperinsulinémia/ IGF-1 / Carcinogéneos / Mortalidade

The prevalence of overweight and obesity has increased substantially over previous decades in most industrialized countries, and a further increase is expected in the future.

Obesity is considered a risk factor for many chronic diseases as hypertension, type II diabetes mellitus and dyslipidemia, there is also evidence that obesity is an important risk factor for several types of cancer. In fact, most big epidemiological studies agree that obesity has an increased risk for cancer, mainly for certain types as endometrial, renal, gallbladder (in women), breast (in postmenopausal women), colonic (mainly in men) and oesophageal cancers (the oesophageal adenocarcinoma). Data on cancers of the pancreas, prostate, liver, ovary and on hematopoietic cancers are scarce or inconsistent.

Various physiopathological theories have been postulated to explain vary from mechanical, dietetic, genetic and immunological factors to products of adipocyte hormone secretion (leptin and adiponectin).

Besides obesity can play a role on prognosis of certain types of cancers. The final impact of obesity in mortality can be up to 20% in some populations.

Keywords: Abdominal obesity / Cancer / Adipokines / Hyperinsulinemia / IGF-1 / Carcinogens / Mortality

I INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crónica, associada a múltiplos riscos para a saúde. É considerada pela Organização Mundial de Saúde (OMS) como a epidemia século XXI.

A OMS definiu a obesidade como uma doença em que o excesso de gordura corporal acumulada pode atingir graus capazes de afectar a saúde, tanto mais que, uma vez instalada, tende a autoperpetuar-se, constituindo-se como uma verdadeira doença crónica.

A obesidade é uma síndrome complexa de etiologia multifactorial, em que factores relacionados com o ambiente, nomeadamente a utilização crescente de alimentos ricos em gordura e açúcares, o sedentarismo, o stress e as alterações do comportamento se interligam com factores de ordem genética. Na prática, a obesidade resulta de um balanço energético positivo, motivado por um excesso de ingestão em relação aos gastos, em indivíduos geneticamente predispostos.

A obesidade é mais prevalente nas populações ocidentais de países ditos desenvolvidos, onde a doença cardiovascular é a principal causa de morte, mas também, de uma forma preocupante, se encontra em grande aumento nas restantes populações não ocidentalizadas, de países não desenvolvidos ou em vias de desenvolvimento.

A obesidade é considerada um factor de risco para várias doenças crónicas tais como hipertensão arterial, diabetes mellitus tipo 2 e dislipidémia. No entanto, existem também evidências de que a obesidade constitui um factor de risco para diversos tipos de cancro, tais como cancro da mama no período pós-menopausa, cancro do endométrio, cancro do cólon, cancro das células renais, adenocarcinoma do esófago (Vigneri et al 2006) e, mais recentemente, cancro do pâncreas, fígado e bexiga (Adam e Trichopoulos 2003). Há ainda quem defenda que a associação positiva entre o excesso

de peso/obesidade e a mortalidade por cancro não é limitada a algumas formas de cancro, representando antes a regra em vez de excepção (Adam e Trichopoulos 2003).

As evidências de que a redução do consumo calórico diminui a incidência de cancro não foram suficientes para estimular o desenvolvimento de programas de prevenção de cancro baseados no controlo do peso, o que se deveu a vários factores, tais como: o menor risco para cancro que é atribuído à obesidade relativamente a outros factores de risco como o tabaco e o número reduzido de casos usados nas investigações sobre o tema (Adam e Trichopoulos 2003).

O excesso de peso/obesidade é associado positivamente, não só com o aumento da incidência de cancro, mas também com a mortalidade por cancro (Vigneri et al 2006). O departamento de epidemiologia da Sociedade Oncológica Americana, após ajustamento dos dados relativos a outros factores que poderiam influenciar o risco de mortalidade por cancro, calculou que 14% das mortes por cancro nos homens e 20% nas mulheres podem ser atribuídas ao excesso de peso/obesidade (Calle et al 2003). A contribuição do excesso de peso para a mortalidade por cancro depende de dois factores: o risco relativo de morte por cancro entre pessoas com excesso de peso ou obesos comparativamente com pessoas com peso normal e a prevalência de excesso de peso/obesidade numa dada população (Adam e Trichopoulos 2003). Estes factores indicam que apesar do pequeno aumento na mortalidade por cancro devido ao excesso de peso/obesidade, este pode ter uma grande representatividade numa população com alta prevalência destas enfermidades, o que se verifica cada vez mais, particularmente nos países industrializados (Vigneri et al 2006).

Foram já propostos alguns mecanismos biológicos para explicar a relação entre o excesso de peso/obesidade e o cancro, nomeadamente hormonas esteróides, insulina e

ainda alguns processos mecânicos (Adam e Trichopoulos 2003). No entanto, nenhum destes mecanismos é consensual.

Alguns dos câncros que têm sido relacionados com a obesidade abordados neste artigo de revisão são: cancro colo-rectal, cancro da mama, cancro do endométrio, cancro das células renais, cancro do esófago, cancro do pâncreas, cancro da próstata, entre outros (Pischon et al 2008).

A Agência Internacional para Pesquisa do Cancro (IARC) declarou recentemente que o risco de cancro do endométrio, mama, cólon, esófago e rim aumenta com o aumento do peso corporal. Para outros tipos de cancro, a evidência do aumento do risco em obesos também está presente embora esta não esteja definitivamente confirmada (Vigneri et al 2006) (Tabela 1).

Tabela I - Evidência da associação entre o aumento do IMC e o risco de aumento da incidência de cancro, em humanos, definida pela IARC.

Forte evidência da associação entre o excesso de adiposidade e risco de cancro	Evidência presente, mas com poucos estudos ou inconclusivos
Adenomas e Cancro Colo-rectal (CCR)	Cancro do Ovário
Cancro da Mama (pós-menopausa)	Cancro da Próstata
Cancro do Endométrio	Cancro do Pâncreas
Cancro Renal	Cancro da Vesícula Biliar
Adenocarcionoma do Esófago	Melanoma
	Cancro do Colo do Útero

Adaptado do artigo: Obesity and cancer (Vigneri et al 2006)

Desta forma, temos como objectivo aprofundar a influência da obesidade no mecanismo de diversos tipos de cancro e qual o seu impacto na taxa de mortalidade.

II REVISÃO DA LITERATURA

II 1. Definição de obesidade e excesso de peso

Para avaliar com rigor a presença de obesidade, seria necessário medir o valor da massa gorda corporal, que deve representar sensivelmente 10 a 25% do peso no homem e 20 a 35% na mulher.

No entanto, os métodos mais precisos usados nesta avaliação são caros e mais ou menos complexos: densidade corporal, tomodensitometria (TC), ressonância magnética nuclear (RM) e avaliação do potássio corporal total. Na prática clínica, pode usar-se a bioimpedância corporal, para avaliar a percentagem de massa gorda apesar de lhe serem reconhecidas algumas condicionantes, que devem tanto quanto possível ser minimizadas. A maioria destes exames complementares de diagnóstico não tem aplicação clínica e não acrescenta muita informação para além do cálculo do índice de massa corporal (IMC) e do perímetro abdominal (Pischon et al 2008).

O IMC ou índice de Quetelet mede a corpulência e determina-se dividindo o peso, em quilogramas, pela altura, em metros, elevada ao quadrado (peso/altura²).

A correlação do IMC com a massa gorda é na ordem de 0,8. O interesse deste índice é que assenta sobre medidas simples (peso e estatura), é aplicável qualquer que seja o grau de obesidade e ainda fornece uma avaliação habitualmente satisfatória da obesidade, para as necessidades da clínica e da epidemiologia.

As definições de obesidade e de excesso de peso são baseadas no IMC, sendo que um IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$ corresponde a obesidade, enquanto um IMC situado entre 25 a 29,9 kg/m^2 corresponde a excesso de peso ou pré-obesidade, dependendo do risco de co-morbilidade, sendo este determinado pelo perímetro abdominal (PA).

Tabela II: Classificação da obesidade (OMS, 2000)

Classificação	IMC (Kg/m²)	Risco de co-morbilidade
Baixo peso	< 18,5	Baixo
Normal	18,5 – 24,9	-
Excesso de peso	≥ 25,0	-
Pré-obesidade	25,0 – 29,9	Aumentado
Obesidade Classe I	30,0 – 34,9	Moderado
Obesidade Classe II	35,0 – 39,9	Grave
Obesidade Classe III	≥ 40,0	Muito grave

Adaptado da: OMS.

O PA é frequentemente usado como uma medida indirecta da obesidade abdominal ou central, em estudos epidemiológicos, sendo os valores limite recomendados de 94 e 80 cm para homens e mulheres caucasóides, respectivamente.

Tabela III: Risco de complicações metabólicas associadas à obesidade, relacionadas com o sexo e o perímetro abdominal

Sexo	Risco aumentado	Risco muito aumentado
Homem	≥ 94 cm	≥ 102 cm
Mulher	≥ 80 cm	≥ 88 cm

Adaptado da: OMS.

Estudos recentes indicam que a medição do PA pode ser um melhor predictor de risco de doença do que o IMC (Wang et al 2005; Yusuf et al 2005). No entanto, o IMC tornou-se uma referência internacional e deve ser o método preferido. O PA é um determinante complementar do risco de co-morbilidades cardiovascular.

Estas definições baseadas no IMC possuem algumas limitações e, há ainda que ter em conta que, os mecanismos subjacentes ao crescimento do risco de cancro

relacionado com a obesidade são pouco claros e podem variar com o local do cancro ou com a distribuição da gordura corporal (Pischon et al 2008).

A importância da obesidade abdominal deve-se à relação positiva, cada vez mais defendida, entre este tipo de obesidade e algumas doenças crónicas do foro cardiovascular, diabetes mellitus e cancro, independentemente da obesidade generalizada (Zhang et al 2009).

II 2. Tipos morfológicos de obesidade

Sabe-se hoje que a gravidade da obesidade está ligada não só à classe como ao tipo morfológico da distribuição do tecido adiposo. Em relação à morfologia estabeleceram-se dois grupos: a obesidade ginóide e a obesidade andróide. No primeiro a gordura distribui-se sobretudo na metade inferior do corpo, principalmente região glútea e coxas, enquanto no segundo se acumula sobretudo na metade superior do corpo, principalmente no abdómen, estando frequentemente associada a um acréscimo da adiposidade visceral (obesidade visceral).

No entanto, a forma mais precisa de avaliar a obesidade visceral, que é a que mais se relaciona com as situações dismetabólicas, resulta da aplicação de técnicas mais sofisticadas como a TC ou a RM.

Nos últimos anos, tem-se demonstrado que algumas das complicações como hiperinsulinismo, hipertensão arterial (HTA), diabetes mellitus, dislipidémias, doença cardiovascular cerebral estão associadas à obesidade do tipo visceral.

II 3. Epidemiologia

A prevalência mundial da obesidade é elevada em todos os países em que foi estudada e, tem vindo a aumentar progressivamente em crianças e adultos. Na Europa, a prevalência da obesidade é de 10% a 25% na maioria dos países e, nalguns países da América, atinge os 20 a 25%.

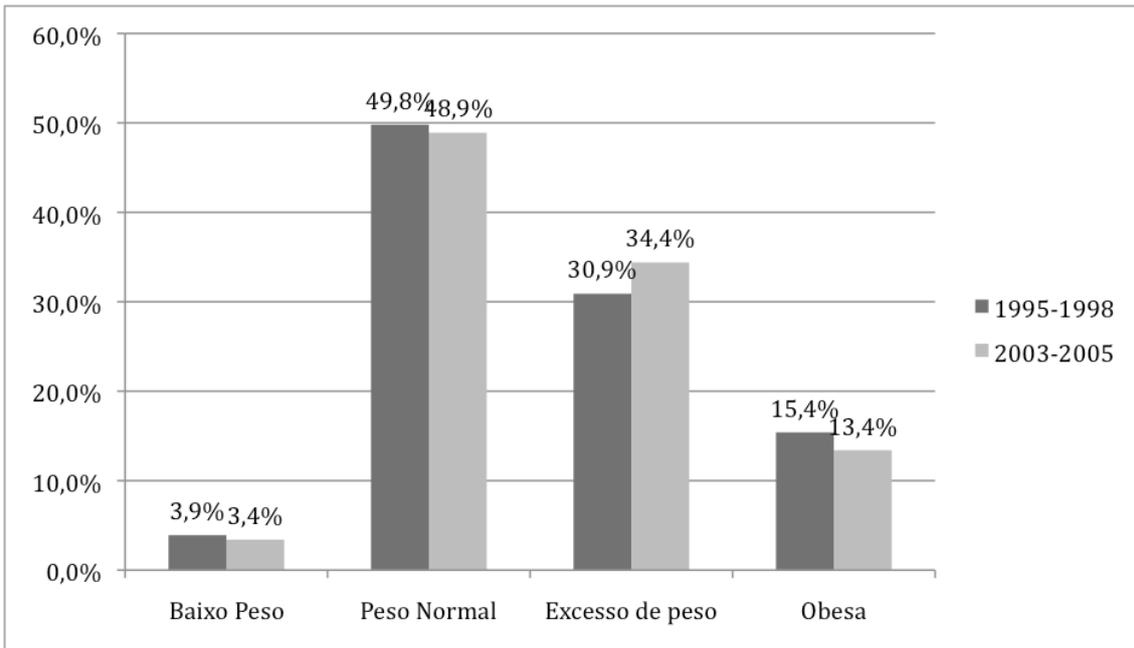
II 3.1 Prevalência de excesso de peso/obesidade em Portugal

Em Portugal existem cerca de 10,4 milhões de habitantes (Carmo et al 2007), predominando a raça Caucasiana e, nas últimas três décadas, tem-se verificado uma melhoria das condições socioeconómicas. Assim como noutros países da Europa do Sul, as questões sociais como a urbanização, a modernização das práticas de trabalho e a melhoria das condições sociais foram seguidas por sedentarismo e maus hábitos alimentares. Estes estilos de vida estão associados ao aumento das taxas de obesidade, descrita como "doença da civilização" (Carmo et al 2007).

Num estudo realizado em Portugal, a prevalência de excesso de peso/obesidade aumentou de 49,6% (de 1995-1998) para 53,6% (de 2003-2005). Estes dados sugerem que, apesar de a obesidade ter sido identificada como um problema de saúde pública há uma década atrás, os esforços desenvolvidos até à data não surtiram grandes efeitos (Carmo et al 2007).

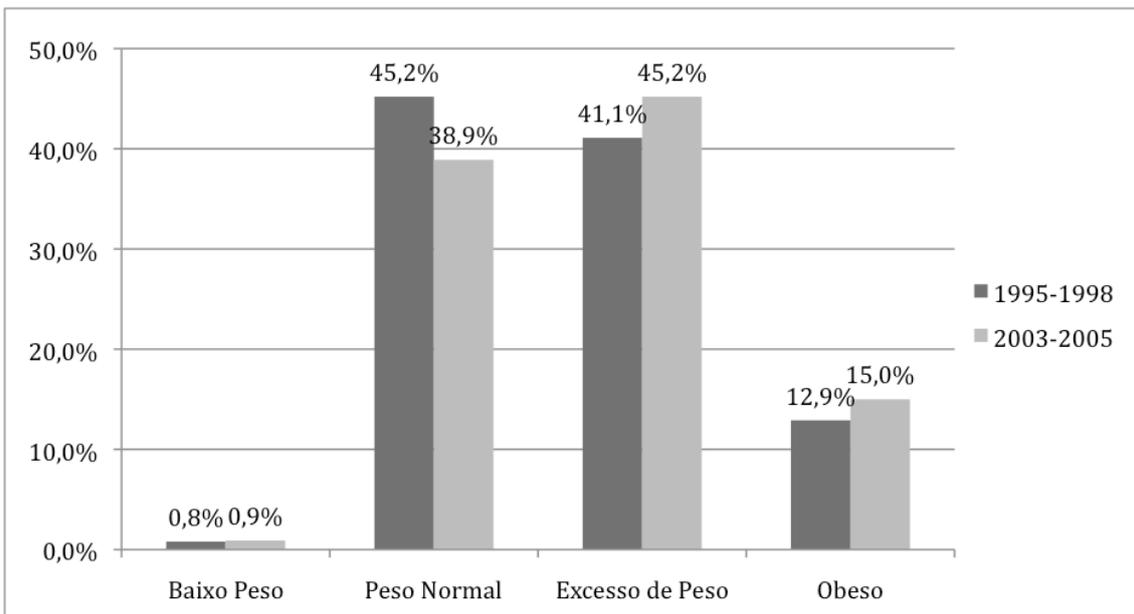
Dois Inquéritos Nacionais de Saúde encontraram uma tendência para o aumento da prevalência de excesso de peso/obesidade para ambos os sexos, com um aumento de prevalência de 50,2% para 54,0% nos homens e de 44,9% para 46,5% nas mulheres (Carmo et al 2007).

Gráfico 1: Prevalência de excesso de peso/obesidade ajustada para o sexo feminino.



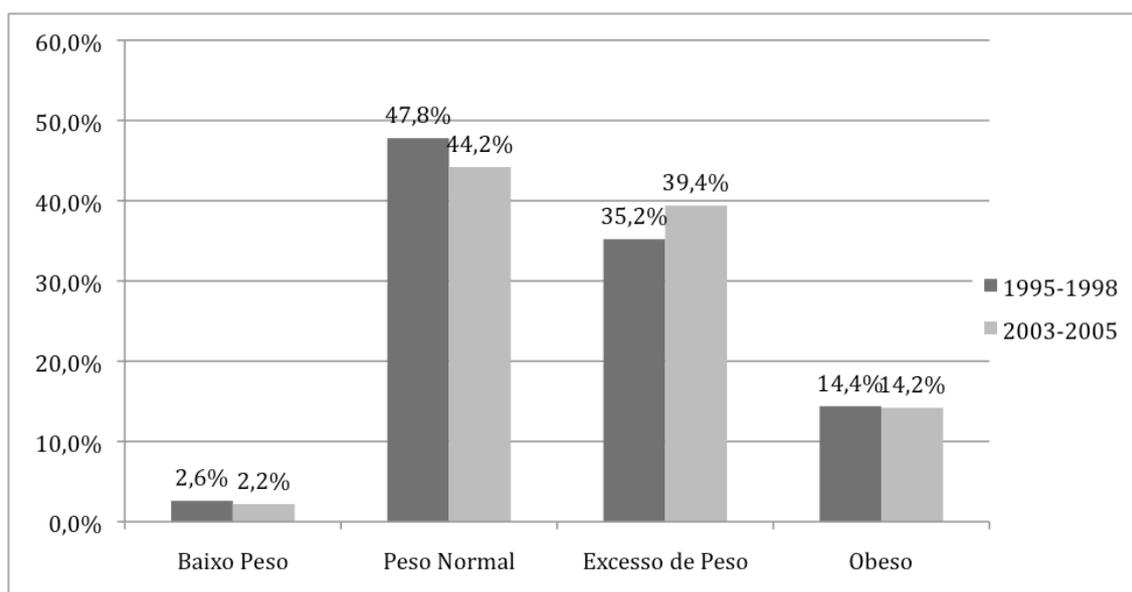
Adaptado de: Overweight and obesity in Portugal: National prevalence in 2003-2005 (Carmo et al 2007).

Gráfico 2: Prevalência de excesso de peso/obesidade ajustada para o sexo masculino.



Adaptado de: Overweight and obesity in Portugal: National prevalence in 2003-2005 (Carmo et al 2007).

Gráfico 3: Prevalência de excesso de peso/obesidade em ambos os sexos.



Adaptado de: Overweight and obesity in Portugal: National prevalence in 2003-2005 (Carmo et al 2007).

Os resultados mostram que mais de metade da população Portuguesa entre os 18 e 64 anos de idade tem excesso de peso ou é obesa, e ainda que a meia-idade é o período de vida onde há maior prevalência de excesso de peso/obesidade.

A prevalência total de excesso de peso/obesidade é maior nos homens do que nas mulheres. De facto, a relação do sexo feminino / masculino para a obesidade é mais baixo em Portugal do que em vários outros países, como E.U.A., Brasil, Tunísia, França. A prevalência de obesidade em Portugal é mais baixa do que nos EUA, similar à de Espanha e mais alta do que na Holanda, França e Suécia (Carmo et al 2007). À semelhança do que se verifica nas crianças, a obesidade nos adultos é mais frequente no Sul da Europa do que no Norte (excepto na Grã-Bretanha) (Carmo et al 2007).

Perante os resultados de 2003-2005 quando comparados com os de 1995-1998, podemos inferir que a prevalência de excesso de peso/obesidade nos adultos está a aumentar em Portugal, ao longo do tempo. Como a amostra colectada é proporcional à

distribuição da população em termos de idade, foram incluídos no estudo de 2003-2005 mais pessoas idosas do que no de 1995-1998. Portanto, o aumento da prevalência global de excesso de peso/obesidade pode ser parcialmente explicado por mudanças demográficas na população Portuguesa. A prevalência de excesso de peso/obesidade em crianças entre os 7 e 9 anos é maior do que a encontrada em adultos jovens entre os 18 e 20 anos de idade, o que sugere que a próxima geração Portuguesa irá enfrentar um agravamento deste problema de saúde (Carmo et al 2007).

Uma análise mais detalhada revela que a prevalência de excesso de peso aumentou para ambos os sexos, enquanto a prevalência de obesidade diminuiu nas mulheres, mas aumentou entre os homens (Carmo et al 2007).

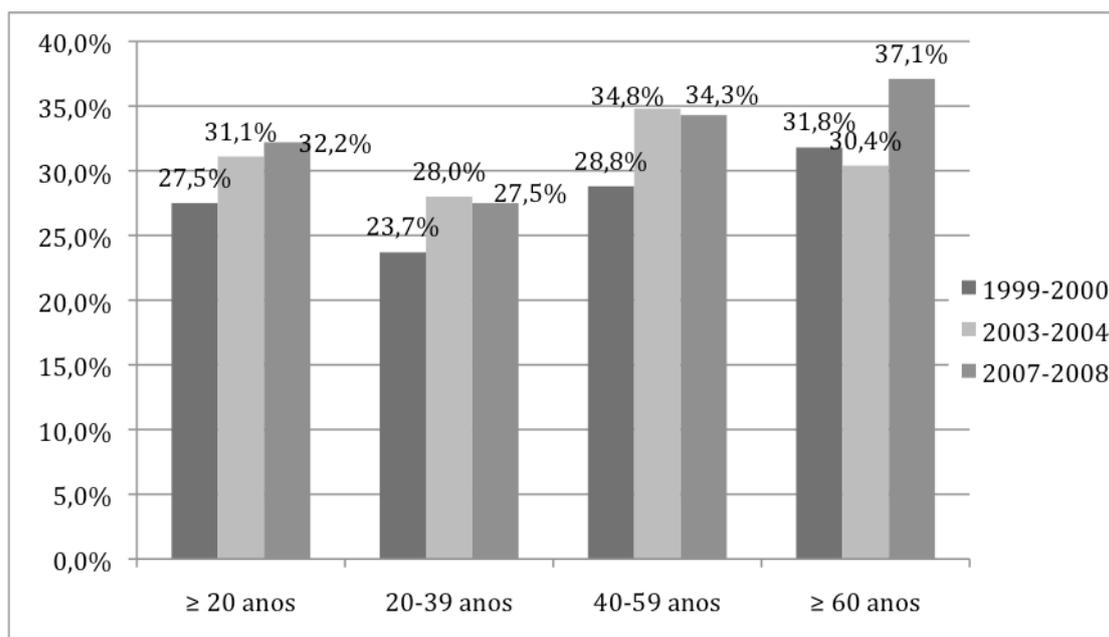
A associação com escolaridade e ocupação corroboram os resultados de outros estudos realizados em países desenvolvidos (Carmo et al 2007): menor escolaridade e menores rendimentos estão associadas a maior prevalência de obesidade.

II 3.2 Prevalência de excesso de peso/obesidade nos E.U.A

O cancro é a segunda principal causa de morte nos E.U.A. e, segundo algumas estimativas, a obesidade pode ser responsável por 14% das mortes por cancro em homens e 20% nas mulheres (Bordeaux et al 2006).

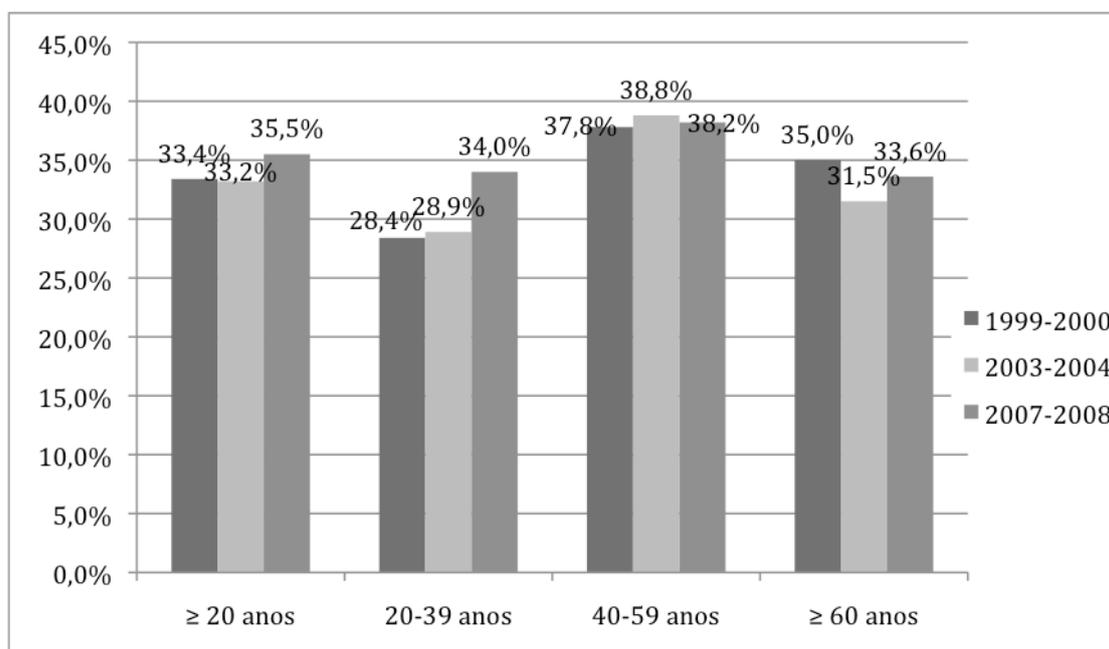
Mais de 65% dos adultos nos E.U.A. têm excesso de peso ou são obesos (Bordeaux et al 2006). Embora esta realidade seja um pouco diferente da que se verifica em Portugal, é importante fazer referência aos dados dos E.U.A, uma vez que a maioria dos estudos referenciados neste trabalho sobre a relação da obesidade e cancro foram efectuados na população Americana.

Gráfico 4: Prevalência da obesidade no sexo masculino nos E.U.A. por grupo etário.



Adaptado de: Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2008 (Flegal et al 2010).

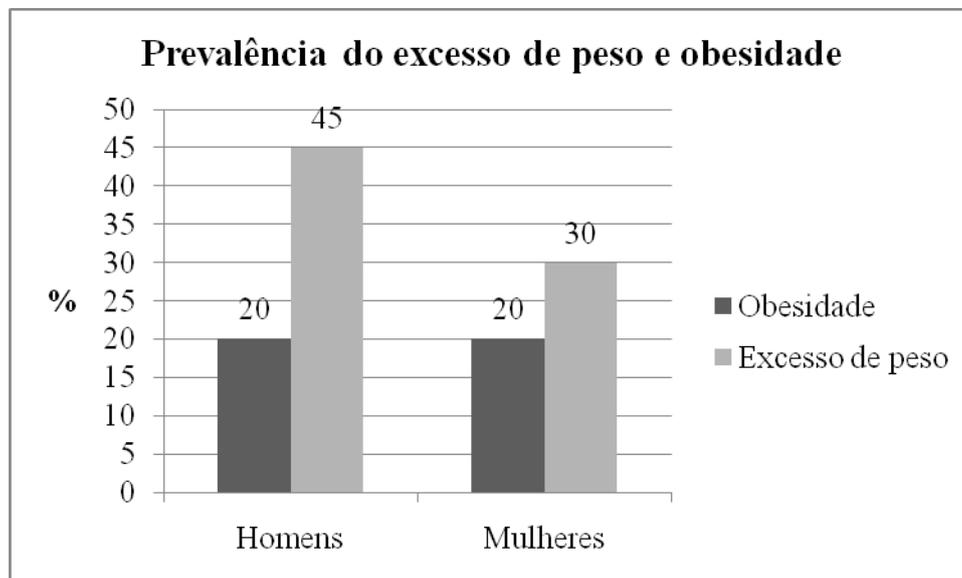
Gráfico 5: Prevalência da obesidade no sexo feminino nos E.U.A. por grupo etário.



Adaptado de: Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2008 (Flegal et al 2010).

De acordo com algumas estimativas, mais de metade dos adultos nos EUA possuíam obesidade abdominal no período de 2003 a 2004 (Li et al 2007). Em 2007, um estudo realizado também nos EUA revelou que aproximadamente 40-50% dos homens e 25-35% das mulheres apresentavam excesso de peso, enquanto 15-25% dos homens e a mesma percentagem de mulheres apresentava obesidade (Pischon et al 2008).

Gráfico 6: Prevalência do excesso de peso/obesidade, nos EUA, em 2007.



Adaptado de: Symposium on “Diet and Cancer” – Obesity and Cancer (Pischon et al 2008).

II 4. Relação obesidade-cancro: mecanismos possíveis

Evidências crescentes sugerem que a obesidade abdominal é particularmente prejudicial e, está associada à resistência à insulina, dislipidemia e inflamação sistémica, representando estes três factores papéis essenciais na patogénese não só das doenças cardiovasculares e síndrome metabólica, como também em alguns tipos de cancro (Zhang et al 2009). A relação entre a obesidade abdominal e a mortalidade é objecto de controvérsia (Zhang et al 2009). A inconsistência dos achados pode dever-se às características da população em estudo (como por exemplo: idade, género, estilo de vida, tabagismo, doenças crónicas, etc.) e aos métodos de medição da obesidade abdominal usados (Zhang et al 2009).

O tecido adiposo, considerado o maior órgão endócrino do organismo, desempenha um papel importante na regulação da energia metabólica e da inflamação e também tem sido associado a alguns cancros (Barb et al 2007).

O tecido adiposo funciona como um órgão endócrino e metabólico, actuando através de processos autócrinos e parácrinos e, conseqüentemente, a génese e progressão do cancro pode ser causada por diferentes mecanismos biológicos presumíveis, incluindo mudanças na síntese e biodisponibilidade de hormonas esteróides sexuais, resistência à insulina, libertação de factores de crescimento e/ou citocinas pró-inflamatórias (IARC).

Existem evidências do efeito do controlo do peso na prevenção de cancro da mama, endométrio, esófago, cólon e rim (IARC).

II 4.1 Alterações inflamatórias:

Com a epidemia crescente da obesidade, existem já várias teorias onde consta que as alterações inflamatórias crónicas associadas à obesidade podem explicar algumas co-morbilidades em pacientes obesos e até mesmo o aumento da incidência de cancro nesta população de pacientes (Cottam et al 2004).

A associação entre doenças inflamatórias crónicas e carcinogénese tem sido referida como a hipótese inflamatória crónica (Cottam et al 2004). Esta teoria, no que se refere aos pacientes obesos, tem sido apoiada pela observação de que as taxas de mortalidade por cancro diminuíram em pacientes obesos classe III que se submeteram a cirurgia bariátrica (Adam et al 2007). A inflamação é associada ao risco de cancro, possivelmente através da geração de espécies reactivas de oxigénio que podem danificar o DNA (Jee et al 2005).

Citocinas, quimiocinas e seus receptores têm sido analisados em pacientes com cancro e em modelos animais para tentar elucidar esta associação. Estas moléculas de inflamação têm múltiplas funções que vão desde a mediação da inflamação, função imunológica, a angiogénese e metastização (Gumbs 2008).

II 4.2 Produtos de secreção dos adipócitos:

Adipocitocinas ou adipocinas são peptídeos bioactivos que modulam o metabolismo da insulina e catabolismo de gordura através de um mecanismo complexo (Ballantyne et al 2005). As adipocitocinas mais estudadas são a leptina e a adiponectina, que são secretadas pelos adipócitos brancos e maduros da gordura visceral, respectivamente. Uma terceira adipocitocina, a resistina, é formada na medula óssea e monócitos. A adiponectina possui propriedades anti-inflamatórias, em oposição à leptina e resistina, que são pró-inflamatórias (Pitt 2007). Notavelmente, os níveis de

adiponectina e resistina estão diminuídos na obesidade, enquanto os níveis de leptina estão aumentados (Ballantyne et al 2005, Pitt 2007).

A concentração de adiponectina em circulação, que é determinada por factores genéticos, nutrição e adiposidade, é menor em pessoas com cancro da mama, endométrio, próstata e cólon. A adiponectina, secretada por adipócitos (Maeda et al 1996), principalmente pelo tecido adiposo branco, tem sido proposta como uma possível ligação entre a obesidade (principalmente obesidade central) e o aumento do risco de cancro, actuando não só na resistência à insulina, como também nas células tumorais directamente, as quais expressam receptores que medeiam o efeito da adiponectina na proliferação celular. Evidências recentes sugerem um potencial papel da concentração sérica da adiponectina como factor de risco e marcador diagnóstico do cancro e possivelmente também um papel terapêutico, no entanto, são necessários mais estudos para validar tais evidências (Barb et al 2007). Já foi demonstrado *in vitro* que a activação dos receptores da adiponectina limita a proliferação das células malignas implicadas no cancro da mama (Barb et al 2007).

A concentração de adiponectina em circulação está reduzida em casos de obesidade e a restrição calórica crónica com vista à diminuição de peso aumenta os níveis de adiponectina (Barb et al 2007).

Os efeitos anti-inflamatórios da adiponectina incluem uma sub-regulação de citocinas pró-inflamatórias e uma sobre-regulação de citocinas anti-inflamatórias, especificamente, diminuição da secreção de interleucina 6 (IL-6) e factor de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) por monócitos. A IL-6 é uma molécula de fase aguda, que tem actividade não só na defesa do hospedeiro mas também no metabolismo lipídico e da glicose e está sobre-expressa em pacientes obesos (Cottam et al 2004). Elevados níveis de TNF-alfa, por sua vez, causam inibição do feedback de adiponectina.

Por outro lado, na leptina, de acção pró-inflamatória, é de destacar a sua capacidade de causar a libertação, pelos macrófagos de IL-6 e TNF-alfa. Esta relação inversa pode explicar por que razão os níveis de adiponectina estão diminuídos em vários tipos de cancro (mama, útero, próstata e cólon) e os níveis de leptina estão aumentados (Pitt 2007).

Evidências clínicas e experimentais sugerem um papel importante da baixa concentração plasmática de adiponectina, presente em casos de obesidade, em vários cancros.

II 4.3 Etiologia hormonal:

Outra hipótese pela qual a obesidade pode ser carcinogénica é pelo aumento de insulina. Uma evidência crescente indica que a resistência à insulina, complicação metabólica da obesidade, pode promover não só diabetes mellitus tipo 2, mas também cancro. Estudos epidemiológicos têm demonstrado que a hiperinsulinémia e a hiperglicémia crónica estão associadas a vários tipos de cancro, e que a relação persiste mesmo após controlo do IMC (Jee et al 2005).

A insulina influencia o crescimento celular e a inflamação de várias maneiras. Por exemplo, promove a produção de insulina like growth factor (IGF-1), e em estudos de laboratório, insulina e IGF-1 estimulam a proliferação celular e inibem apoptose (Bordeaux et al 2006). Embora as pessoas obesas tenham baixos níveis séricos normais de IGF-1 total, têm níveis elevados da molécula biodisponível (a forma biologicamente activa), o que pode promover o desenvolvimento de cancro (Jee et al 2005). Pessoas com acromegália - que têm elevados níveis de IGF-1 biodisponível - têm um risco aumentado de cancro da mama pós-menopausa, colo-rectal, e cancros hematológicos (Bordeaux et al 2006).

A obesidade pode também causar cancro através de níveis elevados de hormonas sexuais femininas. As mulheres obesas têm níveis mais elevados de estrogénios circulantes, que se pensam ser obtidos através do aumento da actividade da aromatase no tecido adiposo e níveis mais baixos de globulina de ligação de hormonas sexuais (Bordeaux et al 2006).

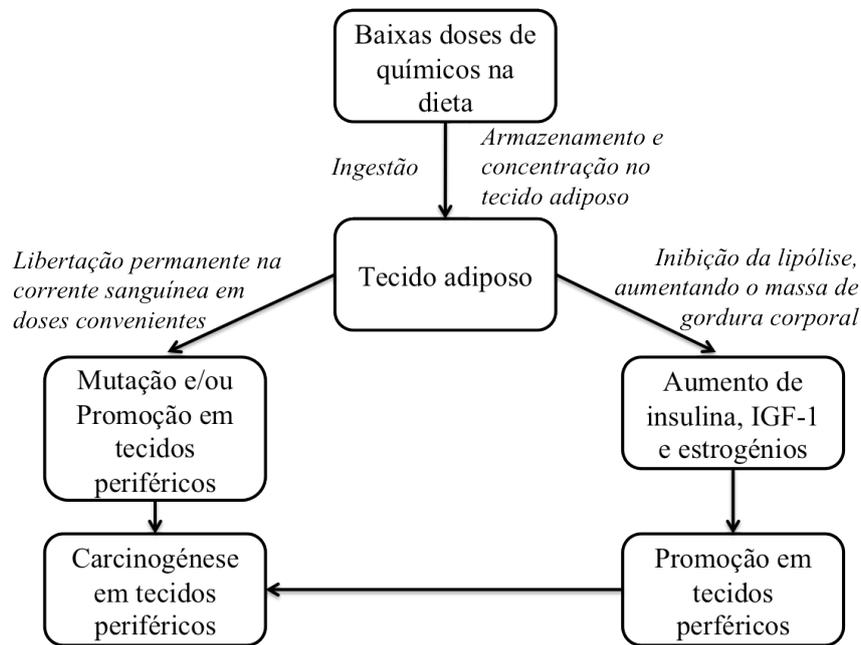
Prova da ligação entre os níveis de estrogénio e cancro é que as taxas de cancro do endométrio são mais elevadas em mulheres na pós-menopausa a quem são dados estrogénio. Além disso, as taxas de cancro da mama na pós-menopausa são mais elevadas em mulheres que receberam terapêutica hormonal de substituição (THS) (Bordeaux et al 2006).

II 4.4 Carcinogéneos químicos lipofílicos exógenos:

Um conceito mais credível cientificamente tem emergido na comunidade científica para explicar a relação entre o excesso de peso/obesidade e o cancro. Este conceito envolve carcinogéneos químicos lipofílicos exógenos que podem ser bioacumulados nos adipócitos, já que estas células têm capacidade de armazenar não só triglicérides, colesterol e vitaminas lipossolúveis, mas também carcinogéneos químicos lipofílicos como as dioxinas (Irigaray et al 2007) .

Os poluentes ambientais lipofílicos podem penetrar no organismo através da alimentação, água ou ar, acumularem-se e concentrarem-se no tecido adiposo, entrarem permanentemente em circulação e exhibir os seus efeitos nos tecidos periféricos em doses tóxicas (Irigaray et al 2007) (fig. 1).

Figura 1: Esquema representativo do tecido adiposo como reservatório de carcinogéneos .



Adaptado de: Overweight/obesity and cancer génesis: More than a biological link (Irigaray et al 2007).

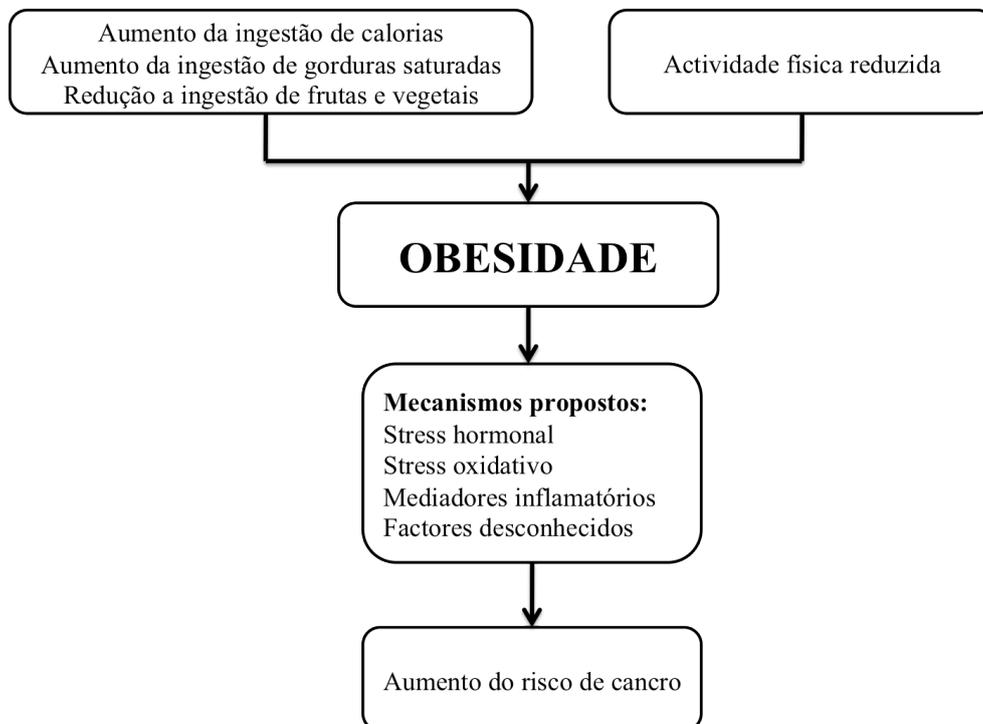
Estudos em animais sugerem que a dose letal de dioxinas se relaciona inversamente com a massa gorda corporal do animal, o que significa que a toxicidade aguda das dioxinas se relaciona positivamente com a quantidade total de tecido adiposo (Irigaray et al 2007). Exposições em doses mínimas a poluentes químicos, durante muitos anos, levam à acumulação de carcinogéneos no tecido adiposo, o que pode de facto corresponder a uma exposição maciça, aparecendo estes carcinogéneos nos diferentes tecidos em doses que não são encontradas no ambiente, iniciando assim o processo de carcinogénese, como acontece nos cancros de origem ocupacional (Irigaray et al 2007). Tem sido ainda demonstrado que misturas de poluentes podem ter efeitos sinérgicos e, algumas destas sinergias ocorrem no tecido adiposo, contribuindo este

desta forma para a carcinogénese e/ou proliferação das células cancerígenas (Irigaray et al 2007).

II 4.5 Causas higiénico-dietéticas:

Têm sido descritos como favorecedores de CCR determinados hábitos alimentares (ingestão de carne vermelha, gorduras saturadas, açúcares e álcool), assim como o sedentarismo e a elevada ingestão calórica total, de forma independente do IMC (Gargallo-Fernández 2006). Também no cancro do endométrio, o sedentarismo e uma dieta hipercalórica conferem um aumento do risco relativo (Gargallo-Fernández 2006). Podemos assim supor que determinados hábitos alimentares, que favorecem o desenvolvimento de obesidade, têm um efeito carcinogénico para certas neoplasias independente.

Figura 2: Ligação entre obesidade, estilo de vida e risco de cancro.



Adaptado de: ABC of obesity: Obesity and cancer (McMillan et al 2006).

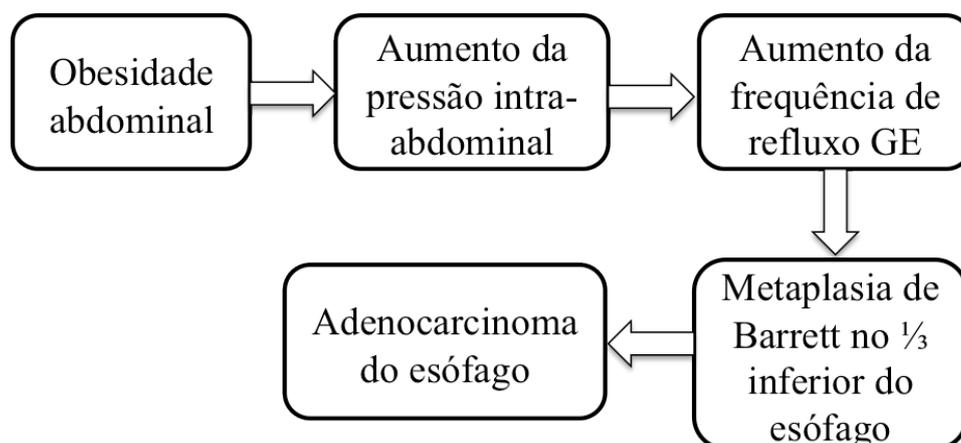
II 4.6 Teoria imunológica:

Tem-se descrito que indivíduos com obesidade Classe III apresentam uma sobre-expressão de linfócitos T CD95 e uma expressão reduzida de L-selectina (CD62), que condiciona uma situação de facilitação imunológica tanto para o desenvolvimento de infecções como para o aparecimento de cancro (Gargallo-Fernández 2006).

II 4.7 Causas mecânicas:

A obesidade, fundamentalmente abdominal, pode produzir refluxo gástrico e dar lugar a um Esófago de Barrett. Esta circunstância pode predispor ao desenvolvimento de adenocarcinoma esofágico (Gargallo-Fernández 2006).

Figura 3: Influência da obesidade no desenvolvimento do adenocarcinoma esofágico.



Adaptado de: Body mass index, height and risk of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia: a prospective cohort study (Merry et al 2007).

II 4.8 Outros mecanismos:

No cancro da vesícula biliar a obesidade predispõe a litíase biliar que por sua vez favorece este tipo de neoplasia (Gargallo-Fernández 2006).

O desenvolvimento de esteatose hepática no alcoólico proporcionado pela obesidade pode ser o passo prévio para a cirrose hepática e subsequente carcinoma hepático (Gargallo-Fernández 2006).

A obesidade predispõe para doença pancreática gorda não alcoólica que pode levar à esteatopancreatite não-alcoólica, ao agravamento da pancreatite e por último ao cancro do pâncreas (Gumbs 2008).

II 5. Obesidade e morte por cancro

Indivíduos com um elevado IMC têm maior risco de morte pelos tipos mais comuns de cancro, incluindo cancro da mama (pós-menopausa), colo-rectal, próstata, pâncreas e cancro do ovário.

Por razões desconhecidas, a taxa de mortalidade por cancro do pulmão é menor em homens e mulheres obesos, especialmente entre aqueles que fumam.

Tabela IV: Risco de mortalidade por cancro em homens obesos

Cancro	IMC (kg/m²)	Risco relativo	Intervalo de confiança 95%
Fígado	≥ 35	4,52	2,94 - 6,94
Pâncreas	≥ 35	2,61	1,27 – 5,35
Estômago	≥ 35	1,94	1,21 – 3,13
Esófago	≥ 30	1,91	0,92 – 3,96
Colo-rectal	≥ 35	1,84	1,39 – 2,41
Vesícula Biliar	≥ 30	1,76	1,06 – 2,94
Mieloma Múltiplo	≥ 35	1,71	0,93 – 3,14
Rim	≥ 35	1,70	0,99 – 2,92
Leucemia	≥ 35	1,70	1,08 – 2,66
Linfoma Não-Hodgkin	≥ 35	1,49	0,93 – 2,39
Próstata	≥ 35	1,34	0,98 – 1,83
Pulmão	≥ 35	0,67	0,54 – 0,84
Todos os cancros	≥ 40	1,52	1,13 – 2,05

Adaptado de: Beyond cardiovascular risk: The impact of obesity on cancer death

(Bordeaux et al 2006)

A maior taxa de mortalidade nos homens foi mais marcante nos cancros do aparelho digestivo, especialmente nos pancreáticos e hepáticos.

Tabela V: Risco de mortalidade por cancro em mulheres obesas

Cancro	IMC (kg/m²)	Risco relativo	Intervalo de confiança 95%
Útero	≥ 40	6,25	3,75 – 10,42
Rim	≥ 40	4,75	2,50 – 9,04
Colo do Útero	≥ 35	3,20	1,77 – 5,78
Pâncreas	≥ 40	2,76	1,74 – 4,36
Esófago	≥ 30	2,64	1,36 – 5,12
Vesícula Biliar	≥ 30	2,13	1,56 – 2,90
Mama (pós-menopausa)	≥ 40	2,12	1,41 – 3,19
Linfoma Não-Hodgkin	≥ 35	1,95	1,39 – 2,72
Fígado	≥ 35	1,68	0,93 – 3,05
Ovário	≥ 35	1,51	1,12 – 2,02
Colo-rectal	≥ 40	1,46	0,94 – 2,24
Mieloma Múltiplo	≥ 35	1,44	0,91 – 2,28
Pulmão	≥ 40	0,81	0,52 – 1,28
Todos os cancros	≥ 40	1,62	1,40 – 1,87

Adaptado de: Beyond cardiovascular risk: The impact of obesity on cancer death (Bordeaux et al 2006)

O aumento do risco em mulheres foi maior para os cancros do sistema reprodutivo, da mama (pós-menopausa) e nos renais.

Os indivíduos com maior IMC (> 40) apresentaram taxas de mortalidade total por cancro 52% maior (para homens) e 62% maior (para mulheres) do que em indivíduos de peso normal. Para os homens, o risco relativo de morte foi de 1,52; enquanto para as mulheres, o risco relativo foi de 1,62 (Calle et al 2003).

Foram documentados riscos relativos moderados (inferior a 2,0) associados com excesso de peso/obesidade, tanto para o cancro do cólon como no cancro da mama em mulheres pós-menopausa, de forma consistente em vários estudos (Calle et al 2003).

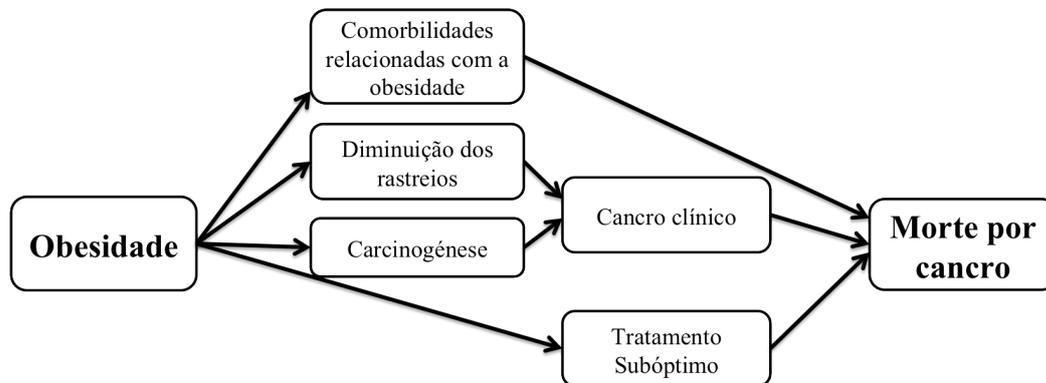
Riscos relativos muito mais elevados foram observados para o cancro uterino (3 a 10) e cancro do rim (1,5 a 9), e o aumento do risco de cancro do rim associado a excesso de peso é maior em mulheres do que em homens. Pelo contrário, a mortalidade por cancro do estômago foi associada com o IMC nos homens, mas não nas mulheres (Calle et al 2003).

Investigadores estimaram que, cerca de 14% das mortes por cancro em homens e 20% das mortes por cancro em mulheres são atribuíveis ao excesso de peso ou obesidade, o que equivale a cerca de 90.000 mortes por cancro evitáveis por ano.

Três mecanismos podem explicar o aumento do risco de mortalidade por cancro observada em pessoas obesas: a obesidade pode ser a causa de cancro; as pessoas obesas podem ser rastreadas com menos frequência para o cancro e, portanto, a doença é diagnosticada numa fase tardia, os pacientes obesos com diagnóstico de cancro podem ter pior resultados devido a factores relacionados à obesidade.

De maneira notável, estudos populacionais começam a mostrar que uma das comorbilidades potencialmente mais grave provocada pela obesidade é o risco aumentado de vir a desenvolver cancro (Gumbs 2008).

Figura 4: Mecanismos possíveis para a relação entre obesidade e mortalidade do cancro.



Adaptado de: Beyond cardiovascular risk: The impact of obesity on cancer death (Bordeaux et al 2006).

Com a crescente prevalência da obesidade e seu impacto sobre a incidência e a mortalidade do cancro, é importante determinar de que forma a obesidade é uma barreira para o rastreio de modo que os cancros entre as mulheres com risco aumentado por causa do seu tamanho corporal possam ser detectados mais cedo ou impedidos totalmente (Cohen et al 2008).

A associação mais consistente entre a obesidade e rastreio foram observados para o cancro do colo do útero (Cohen et al 2008).

Globalmente, os resultados indicaram que a obesidade é uma barreira mais provável para o rastreamento do cancro da mama e do colo do útero, especialmente entre as mulheres caucasianas; as provas de rastreio para o CCR foram inconclusivas (Cohen et al 2008).

O rápido aumento na prevalência da obesidade, juntamente com a sugestão de que 20% das mortes por cancro entre as mulheres nos E.U.A. em 2000 foram atribuídos à obesidade (Calle et al 2003) e as evidências que indicam que a obesidade é um factor de risco modificável no cancro da mama e colo-rectal pós-menopausa (Calle e Thun

2004), demonstram a importância do rastreio do cancro entre as mulheres com excesso de peso/obesidade.

O rastreio pode, portanto, ser afectado pelo tipo morfológico de distribuição do tecido adiposo, apesar da extensão deste problema variar consoante o local do cancro e a etnia do indivíduo.

II 6. Tipos de cancro relacionados com a obesidade

II 6.1 Cancro Colo-rectal

O CCR é a segunda neoplasia mais comum em países desenvolvidos e o quarto cancro mais comum em todo o mundo (Dai et al 2007). Aproximadamente 1 milhão de novos casos são diagnosticados e mais de meio milhão morrem por CCR anualmente (Moghaddam et al 2007). A grande variação geográfica das taxas de incidência de CCR, juntamente com as observações de estudos de migrantes, sugere que os factores de risco associados ao estilo de vida, incluindo dieta, actividade física, obesidade e diabetes, desempenham um papel crucial na etiologia da doença (Moghaddam et al 2007).

A obesidade está associada a um aumento do risco de CCR de 7% a 60% em comparação com indivíduos de peso normal (Moghaddam et al 2007). Supondo que a obesidade aumenta o risco de CCR em 20%, então a cada ano 10.000 casos de CCR em todo o mundo são devidos ao excesso de peso severo, valor que é susceptível de aumentar para mais de 25.000 até 2015 (Moghaddam et al 2007). Os efeitos cancerígenos do excesso de peso diferem de acordo com o local do cancro, sendo maior para o cancro do cólon em comparação com o do recto (Moghaddam et al 2007).

Verificou-se que indivíduos com IMC ≥ 30 kg/m² têm um risco 20% maior de desenvolver CCR em comparação com aqueles considerados normoponderais (Moghaddam et al 2007). Por cada 2 kg / m² de aumento do IMC, o risco de desenvolver CCR aumenta 7%.

Estudos epidemiológicos recentes indicam que o PA e a relação cintura-anca, ambos marcadores do tecido adiposo intra-abdominal ou visceral, mostram uma maior associação com o desenvolvimento do CCR do que o IMC. Esta relação com o IMC, marcador de obesidade generalizada, sugere que a distribuição do tecido adiposo, ao

invés da adiposidade geral, estará mais directamente associada com o risco de desenvolvimento desta neoplasia (Oh et al 2007). Para analisar a obesidade visceral como factor de risco para o CCR, pode utilizar-se a TC abdominopélvica, que pode medir objectivamente o tecido adiposo visceral (Oh et al 2007). Um aumento de 2 cm no PA foi associado a um aumento de 4% no risco de CCR (Moghaddam et al 2007).

Alguns estudos verificaram que o peso corporal e o IMC se encontravam estatisticamente relacionados com risco de cancro do cólon em homens, mas apenas fracamente relacionada com o risco em mulheres. Em contrapartida, tanto o PA como a relação cintura-anca estão fortemente relacionadas com o risco de cancro do cólon em ambos os sexos. Assim, a relação cintura-anca veicula uma informação estatística relevante, para além do peso do corpo, para o risco de cancro do cólon em mulheres, mas não em homens. Esses dados apoiam a hipótese de que a obesidade abdominal é um factor de risco para cancro do cólon em ambos os sexos e sugerem que a distribuição de gordura é mais importante que o peso corporal ou o IMC para o risco da doença em mulheres. De facto, o risco de desenvolver CCR é 30% maior em homens obesos quando comparados com as mulheres obesas (Moghaddam et al 2007). A diferença entre os sexos observada na associação entre obesidade e cancro do cólon e recto pode estar relacionado, em parte, com a diferença dos níveis hormonais (em especial, o estrogénio) nas mulheres (Moghaddam et al 2007). Alguns estudos verificaram uma aparente associação entre obesidade e risco de CCR em mulheres pré-menopausa ou sob terapêutica hormonal de substituição, mas não em mulheres pós-menopausa (Moghaddam et al 2007).

Tem sido especulado que a obesidade serve como um marcador do efeito cumulativo de um desequilíbrio crónico no consumo alimentar e actividade física ao longo da vida (Moghaddam et al 2007).

Estudos têm demonstrado que a restrição calórica severa tem um efeito protector contra o desenvolvimento do cancro do cólon. Há também algumas evidências de que a actividade física seja protectora contra o cancro do cólon/colo-rectal (Moghaddam et al 2007).

Componentes da dieta podem confundir a associação entre obesidade e CCR. Um estudo recente sugeriu que o elevado consumo de carne vermelha ou carne processada está significativamente associada a um aumento do risco de CCR respectivamente de 28% e 21% (Moghaddam et al 2007).

Vários estudos epidemiológicos têm demonstrado que a obesidade visceral é mais estreitamente relacionada com lesão tumoral de maior dimensão (Oh et al 2007), indicando que o tecido adiposo visceral pode contribuir para o desenvolvimento e crescimento do CCR (Oh et al 2007). A obesidade está relacionada com o desenvolvimento e prognóstico do CCR (Dai et al 2007).

O aumento do tecido adiposo visceral foi associada à síndrome metabólica e a níveis elevados de glicémia em jejum, evidências indirectas de resistência à insulina e subsequente hiperinsulinémia, o que pode reflectir o papel da insulina como factor de crescimento (Pischon et al 2006a). Estes resultados suportam a hipótese de que a hiperinsulinémia resultante de um aumento do tecido adiposo visceral possa estar associada ao CCR (Oh et al 2007). Estas suposições são também apoiadas por estudos que mostraram que os indivíduos com diabetes mellitus tipo 2 têm risco aumentado de cancro do cólon (Pischon et al 2006a). No entanto, num estudo verificou-se que o PA, síndrome metabólica, e glicémia em jejum, apesar de parecerem estar associadas ao CCR, não eram factores de risco isolados, ao contrário do aumento do tecido adiposo visceral (Oh et al 2007). Outros estudos relacionam a hiperinsulinémia ao aumento dos níveis de IGF-1 biodisponível, que é conhecido por ter efeitos na promoção do cancro

(Pischon et al 2006a). De facto, do ponto de vista da síndrome metabólica, a obesidade é um factor importante de crescimento para células epiteliais do cólon e crescimento de células tumorais *in vitro* (Dai et al 2007). O Peptídeo C, o IGF-1 e as proteínas de ligação do IGF, que estão elevados na obesidade, parecem estar relacionados com o risco de CCR (Dai et al 2007).

A estatura na idade adulta também pode reflectir uma maior exposição à hormona de crescimento, IGF-1 e insulina na idade pré-adulta, que podem predispor ao desenvolvimento de cancro na vida adulta (Pischon et al 2006a). Estas suposições são apoiadas por estudos que verificaram que doentes com excesso de hormona de crescimento (por exemplo, portadores de acromegália) têm maior risco de cancro, particularmente cancro do cólon (Pischon et al 2006a).

Em segundo lugar, a gordura em si pode também influenciar o risco de CCR (Dai et al 2007). Adipócitos e pré-adipócitos podem promover a proliferação de células no cancro de cólon (Dai et al 2007). A sobre-expressão de síntese de ácidos gordos foi associada ao fenótipo do CCR (Dai et al 2007).

Em terceiro lugar, adipocinas como leptina e adiponectina também estão associados com o risco de CCR (Dai et al 2007). A concentração plasmática desta última foi inversamente associada ao risco de CCR em homens, havendo uma redução de aproximadamente 60% do risco deste cancro em homens com elevados níveis de adiponectina, comparativamente aqueles com níveis mais baixos (Barb et al 2007). A leptina que estimula o crescimento das células epiteliais do cólon e a adiponectina, que tem atividades anti-angiogénica e anti-tumoral, podem estar associadas a um maior risco de CCR (Pischon et al 2006a).

Em quarto lugar, alguns estudos indicam que a inflamação crónica associada à obesidade pode estar implicada na patogénese do CCR (Dai et al 2007).

II 6.2 Cancro da Mama

O Cancro da Mama representa 28,9% dos cancros na mulher, sendo o tipo de cancro mais frequente em toda a população Europeia. Esta neoplasia é também a causa mais frequente de morte por cancro nas mulheres na Europa (17,6% da mortalidade por cancro) (Ferlay et al 2007).

As mulheres com excesso de peso/obesidade têm maior risco relativo de morte por cancro da mama quando comparadas com mulheres normoponderais, tal como se verifica com outras causas de morte (Maso et al 2008).

Conforme indicado por alguns autores os caminhos para a compreensão da relação entre a obesidade e o risco de cancro da mama provavelmente dependerá de duas etapas ginecológicas da mulher: a menarca e a menopausa, as quais são influenciadas por factores metabólicos e hormonais (Montazeri et al 2008). De facto, o IMC foi de forma significativa associado à mortalidade por cancro da mama. Estudos recentes sugerem a complexidade da relação entre o risco de cancro da mama e peso corporal em diferentes idades (Montazeri et al 2008).

Argumenta-se que o excesso de peso antes dos 18 anos de idade está associado com um risco reduzido de cancro da mama em mulheres pré-menopáusicas, enquanto o excesso de peso após os 18 anos de idade está associado a um maior risco de cancro da mama em mulheres pós-menopausa (Montazeri et al 2008). Um estudo indicou que as mulheres que aumentaram 30 kg ou mais no seu peso após os 18 anos de idade tinham o dobro do risco de cancro da mama em comparação com aquelas que o mantiveram inalterado (Montazeri et al 2008).

O ganho de peso e a obesidade não são apenas factores de risco para o cancro da mama, mas também contribuem para o processo diagnóstico. De facto, verificou-se que

a obesidade assim como uma elevada relação cintura-anca parecem estar associadas a pior prognóstico (Maso et al 2008).

A hipótese do mecanismo biológico para o efeito adverso da obesidade sobre o risco de aparecimento e prognóstico do cancro da mama está relacionada com a exposição a altos níveis de estrogénios circulantes, que derivam do excesso de peso/obesidade (Maso et al 2008). Na verdade, o tecido adiposo é uma importante fonte extragonadal de estrogénios em mulheres na pós-menopausa através da aromatização de precursores adrenais de androgénios. Além disso, a obesidade está associada com a diminuição dos níveis de globulina de ligação de hormonas sexuais, o que resulta em um aumento na fracção de estrogénio biodisponível (Maso et al 2008).

A baixa concentração de adiponectina tem sido associada ao aumento do risco de cancro da mama na fase pós-menopausa, independentemente do IMC (Barb et al 2007), sendo a baixa concentração de estrogénio, característica desta fase da vida das mulheres, responsável pela diminuição da concentração de adiponectina. Este achado sugere que a adiponectina tem um papel importante na etiologia do cancro da mama, particularmente num ambiente de carência de estrogénio (Barb et al 2007). Enquanto as mulheres pós-menopausa mostram uma associação positiva entre o IMC e o aumento do risco de cancro da mama, a associação não se verifica em mulheres pré-menopausa (Montazeri et al 2008). Pelo contrário, na pré-menopausa, o excesso de peso pode ser protector nas mulheres que têm uma distribuição de gordura ginecóide (Montazeri et al 2008).

Outro possível efeito do excesso de peso/obesidade no aparecimento e prognóstico do cancro da mama está relacionado com o aumento dos níveis de insulina e IGF-1, que são particularmente associados à adiposidade central (Rock e Denmark-Wahnefied 2002).

Suspeita-se que a relação entre o IMC e a sobrevivência do cancro da mama esteja perturbada por um diagnóstico mais tardio em mulheres obesas (Maso et al 2008).

O efeito desfavorável do IMC foi semelhante em mulheres <55 e ≥55 anos de idade, mas foi mais forte nas mulheres com cancro da mama no estadio I-II do que as do estadio III-IV (Maso et al 2008). Estudos mostraram que as mulheres obesas para além de apresentarem mais frequentemente a doença em estadio avançado, são sujeitas a tratamento cirúrgico tardio e a duração do internamento hospitalar é mais prolongada (Montazeri et al 2008). Os autores especulam que o estadio mais avançado no diagnóstico seria devido ao maior tamanho da mama de mulheres obesas, com mais tecido adiposo, que poderia levar a dificuldades na palpação do tumor primário e dos gânglios linfáticos axilares (Montazeri et al 2008).

II 6.3 Cancro das Células Renais

A incidência de cancro do rim está a aumentar mundialmente (Pischon et al 2006b). Na Europa, existem cerca de 81.000 novos casos de cancro renal por ano, representando 2,9% de todos os cancros, e cerca de 2,3% das mortes por cancro (Pischon et al 2006b).

Apesar das melhorias de diagnóstico poderem explicar algum do aumento da incidência de cancro renal, os crescentes níveis de obesidade na sociedade moderna podem ter contribuído para esta tendência (Pan et al 2006).

Mais de 80% dos cancros renais surgem no parênquima renal (carcinoma de células renais), enquanto os restantes surgem na pélvis renal, que consistem principalmente o carcinoma de células de transição (Pan et al 2006). O parênquima renal é um dos locais de cancro que têm sido mais associado à obesidade (Pan et al 2006).

O rápido aumento na incidência de carcinoma de células renais nos E.U.A. foi paralelo ao aumento da prevalência de obesidade (Chiu et al 2006), sendo assim, esta pode explicar, pelo menos em parte, a tendência de aumento desta incidência.

A obesidade é causada pelo aumento da ingestão calórica e/ou diminuição do gasto energético. Por conseguinte, é lógico analisar os efeitos da obesidade, da elevada ingestão de calorias, e da reduzida actividade física no risco de cancro do rim em simultâneo (Pan et al 2006). No entanto, vários estudos verificaram que a associação entre a ingestão calórica e a reduzida actividade física nesta doença era inconstante (Pan et al 2006).

O excesso de peso/obesidade (expressos pelo IMC) tem sido constantemente associado a um risco elevado de carcinoma de células renais em mulheres, e em menor grau, nos homens (Chiu et al 2006). Embora alguns estudos sugiram que a força da associação para os homens é tão grande como para as mulheres, outros não encontraram nenhuma associação (Chiu et al 2006). A razão pela qual a associação com a obesidade é mais forte nas mulheres não é clara. A diferença do risco entre homens e mulheres sugere um possível papel do padrão de distribuição da gordura corporal (Chiu et al 2006). O grau de obesidade e a distribuição de tecido adiposo têm sido associados a padrões distintos de alterações hormonais (por exemplo, o IGF-1) (Chiu et al 2006). Outra possível explicação é a de que factores de risco específicos para o género, como factores hormonais, podem ser importantes na carcinogénese renal. A obesidade aumenta os níveis de estrogénios endógenos livres, que podem afectar a proliferação e crescimento de células renais, e, assim, a carcinogénese (Chiu et al 2006).

Foi sugerido que o PA, marcador de obesidade abdominal, pode ser mais estreitamente relacionado com a incidência da doença do que o peso do corpo como um marcador de obesidade *per se* (Pischon et al 2006b).

O IMC, peso corporal, PA e perímetro da anca foram relacionados positivamente com um risco aumentado de carcinoma de células renais. Em contrapartida, nos homens, o padrão de distribuição da gordura corporal, nomeadamente um baixo perímetro da anca, foi preditivo de carcinoma de células renais (Pischon et al 2006b).

Os resultados dos estudos que avaliaram a magnitude e período de excesso de peso na idade adulta em relação ao risco de carcinoma de células renais são inconsistentes. Segundo a revisão literária de Chiu e seus colegas alguns estudos encontraram associações positivas em todas as idades, excepto aos 20 anos de idade; outro estudo mostrou que o risco era maior para um IMC elevado aos 20 anos de idade tanto para homens como mulheres, e que o risco continua na idade adulta; um terceiro estudo mostrou que um maior risco era evidenciado em mulheres com IMC elevado entre os 30 e 50 anos de idade, o que não se verificou nos homens; num último estudo, um risco aumentado para esta neoplasia foi encontrado entre os indivíduos que tinham um IMC elevado aos 40 anos, e, em menor grau, nos que tinham um IMC elevado aos 20 anos, mas a diferença não foi significativa (Chiu et al 2006). O aumento de peso durante os períodos de mudanças hormonais pode ter diferentes efeitos biológicos, principalmente secundários à diferença na localização da gordura corporal durante estes períodos (Chiu et al 2006). Por exemplo, as mulheres com um IMC elevado no final da adolescência ou início da idade adulta têm uma maior exposição a androgénios e estrogénio endógenos (Chiu et al 2006).

O risco associado ao IMC e à actividade física não variam de acordo com a idade, mas o risco associado ao consumo calórico total foi maior entre pessoas com 65 anos de idade ou mais do que nos mais jovens. Houve um efeito sinérgico da obesidade e do excesso de ingestão de calorias sobre o risco de carcinoma de células renais nas mulheres (Pan et al 2006).

Uma meta-análise estimou um risco relativo de 1,07 por cada 1 kg/m² de aumento do IMC acima de 25 em ambos os sexos (Pan et al 2006).

A fisiopatologia subjacente à associação entre obesidade e um risco aumentado de carcinoma de células renais não é claro, embora diversos mecanismos possam ser possíveis. A adiposidade está relacionada ao aumento dos níveis de insulina e IGF-1, que são conhecidos por terem efeitos de promoção de cancro (Pischon et al 2006b). Foi observado que as pessoas obesas têm maiores níveis IGF-1 (Dalamaga et al 2009) e que o IGF-1 pode estimular a proliferação celular e inibir a apoptose, sendo que ambos parecem estar associados ao crescimento do tumor (Pan et al 2006). A obesidade também está relacionada com um risco aumentado de hipertensão e diabetes, sendo que ambas são factor de risco para carcinoma de células renais (Pischon et al 2006b). Finalmente, a obesidade também pode aumentar o risco de carcinoma de células renais através da elevação dos níveis de estrogénios ou através do aumento da taxa de filtração glomerular e fluxo plasmático renal (Pischon et al 2006b). As mudanças nas funções fisiológicas que acompanham a obesidade dependem de certo modo da distribuição regional do tecido adiposo. Neste contexto, a obesidade intra-abdominal visceral está relacionada com a elevação da pressão arterial, níveis de insulina, resistência à insulina e dislipidemia, e vários estudos mostram que a distribuição do tecido adiposo está associada a um maior risco de desenvolvimento de diabetes e doenças cardiovasculares (Pischon et al 2006b).

Outro mecanismo tem a ver com o processo de peroxidação lipídica (Pan et al 2006). Os produtos de peroxidação lipídica podem reagir com o DNA das células renais, resultando em mutações. O aumento da peroxidação lipídica foi observada em indivíduos obesos, mas o exercício físico pode reduzi-la (Pan et al 2006). Outros potenciais mecanismos subjacentes à associação entre obesidade e risco de cancro renal

incluem sub-regulação do receptor de lipoproteína de baixa densidade; disfunção e desregulação do sistema imunológico, e níveis mais baixos de vitamina D (Pan et al 2006).

II 6.4 Cancro do Esófago

O cancro do esófago tem uma incidência de 2,0% e 0,7% e é responsável por 3,1% e 1,2% da mortalidade por cancro nos homens e nas mulheres, respectivamente.

Os tipos histológicos mais frequentes de cancro do esófago são o carcinoma de células escamosas e o adenocarcinoma esofágico (Ferlay et al 2007).

A incidência de carcinoma de células escamosas esofágico tem sido estável. Alguns estudos relativamente ao carcinoma de células escamosas do esófago não verificaram associação desta neoplasia com o IMC (Merry et al 2007), enquanto outros verificaram que indivíduos com maior IMC estavam associados a um menor risco da doença (Merry et al 2007). Outro estudo verificou até que indivíduos com IMC <20 kg/m² tinham um maior risco desta neoplasia. Um risco significativamente maior deste tumor foi encontrado com perda de peso após 20 anos de idade (Merry et al 2007).

Em contraste, a incidência de adenocarcinoma do esófago aumentou mais de 500% em alguns países durante as últimas três décadas (Corley 2007). Vários estudos indicam que existe uma associação entre o aumento do IMC e o risco de cancro do esófago (Corley 2007). Um IMC ≥ 25 kg/m² foi associado a um risco aumentado de adenocarcinoma do esófago em ambos os sexos e quanto maior o IMC maior é o risco de cancro (Corley 2007). Num estudo, verificou-se que 30,2% de adenocarcinomas do esófago poderiam ser atribuídos ao excesso de peso ou obesidade (Merry et al 2007). Um deles verificou que um elevado IMC em adultos e o aumento do IMC após os 20 anos de idade, estavam fortemente associados a adenocarcinomas do esófago e cárdia,

sugerindo que intervenções destinadas a prevenir o ganho de peso na idade adulta podem diminuir este risco.

No entanto, a obesidade *per se* não é suficiente para explicar a distribuição por género e étnica do adenocarcinoma do esófago: a incidência do cancro é 6 vezes maior em homens que em mulheres e 5 vezes maior em Caucasianos do que em Afro-americanos (Corley et al 2008). Em contrapartida, a obesidade tem vindo a aumentar rapidamente na maioria dos grupos demográficos, incluindo afro-americanos e mulheres (Corley et al 2008). Outra explicação para o aumento da incidência é que a distribuição da gordura corporal, mais que a obesidade *per se*, pode ser a principal ligação entre um IMC elevado e risco de cancro (Corley et al 2008). Como a prevalência de obesidade abdominal também varia por sexo e etnia, é possível que a distribuição da gordura corporal possa predizer o risco de adenocarcinoma do esófago melhor do que a obesidade generalizada (Corley et al 2008). A obesidade abdominal também é mais comum nos homens, tornando esta uma explicação potencial para os padrões demográficos do adenocarcinoma do esófago. Um estudo verificou que um maior PA era factor de risco para o adenocarcinoma do esófago, e a associação era reforçada progressivamente com perímetros maiores (Corley et al 2008). Nesse estudo, houve um aumento de cerca de 10% no risco de cancro por cada centímetro de aumento do PA (Corley et al 2008). No entanto, verificou que um maior PA não era um importante factor de risco para o carcinoma de células escamosas esofágico (Corley et al 2008). Nesse estudo, houve uma associação entre aumento do PA e adenocarcinoma do esófago, contudo esta associação era independente do IMC e não era mediada por sintomas de doença do refluxo gastro-esofágico (DRGE) apesar da presença de sintomas de DRGE estar, eventualmente, associada a adenocarcinoma do esófago.

Estudos sobre a associação entre IMC e DRGE encontraram uma relação moderadamente positiva entre o aumento do IMC e DRGE nos E.U.A., mas não de forma consistente em outros países, e alguns estudos não mostraram nenhuma associação (Corley et al 2006). A DRGE é comum entre ambos os sexos, e em todas as etnias, mas o risco de cancro é significativamente mais elevado em homens caucasianos (Corley 2007). Pouco se sabe sobre a razão pela qual apenas algumas pessoas com DRGE desenvolvem esófago de Barrett (uma mudança metaplásica do revestimento do esófago, que é um forte factor de risco para o adenocarcinoma de esófago) e posteriormente factores de risco para a progressão do esófago de Barrett para adenocarcinoma do esófago (Corley 2007). Existem vários potenciais mecanismos através dos quais a obesidade abdominal pode aumentar o risco de cancro. Tem sido sugerido que a obesidade abdominal leva ao aumento da pressão intra-abdominal, que pode resultar em uma maior frequência de refluxo gastro-esofágico (Merry et al 2007). O frequente refluxo de ácido gástrico e biliar para o esófago pode resultar em uma transformação do epitélio de células escamosas em um epitélio metaplásico no terço inferior do esófago, denominada Esófago de Barrett. Pensa-se que esta seja uma lesão pré-maligna para o desenvolvimento do adenocarcinoma do esófago (Merry et al 2007).

A DRGE é um forte factor de risco para o adenocarcinoma do esófago, independente do IMC (Corley et al 2008), e a prevalência de DRGE e suas complicações, incluindo esofagite e esófago de Barrett, também podem variar substancialmente em função do sexo e etnia (Corley et al 2008). A obesidade abdominal tem sido associada a sintomas de DRGE e essa associação parece mais forte entre os caucasianos do que entre os Afro-Americanos (Corley et al 2008).

Há evidências que sugerem que a gordura corporal é metabolicamente activa e que pode mediar o risco de cancro, em parte, pela alteração dos níveis de hormonas

intermediárias que modulam a inflamação, cicatrização e crescimento das células (Corley 2007). Polipeptídeos associados à adiposidade, tais como leptina, adiponectina, grelina e IGF-1, representam mecanismos potenciais, independentes de DRGE, para a mediação de risco de cancro ou podem mediar a resposta individual a DRGE ou mesmo as próprias doenças do refluxo gastro-esofágico (Corley 2007). As adipocinas podem variar em função do sexo, possivelmente pela etnia e pela distribuição de gordura corporal, o que pode explicar a distribuição do adenocarcinoma do esófago por género e etnia (Corley 2007).

II 6.5 Cancro do Pâncreas

O cancro do Pâncreas é responsável por 2,5% da incidência dos cancros e 5,5% da mortalidade por cancro. A taxa de sobrevivência estimada aos 5 anos é de 5%.

O único factor de risco universalmente aceite para o desenvolvimento de cancro do pâncreas é a presença de história familiar da doença ou história de tabagismo (Gumbs 2008).

Com a epidemia crescente da obesidade, investigadores começaram a concentrar-se sobre a contribuição do estado inflamatório crónico dos pacientes com obesidade Classe III, num esforço para compreender melhor a contribuição da inflamação nas co-morbilidades associadas à obesidade (Gumbs 2008).

A evidência de relação entre obesidade e o cancro do pâncreas são poucas, embora alguns estudos indiquem que um aumento de 5 kg/m² acima do valor considerado normal de IMC representa um aumento de risco relativo de cancro de 1,16 nos homens e de 1,10 nas mulheres (Irigaray et al 2007). No entanto, esta questão é muito controversa, uma vez que outros estudos mostram relação apenas para os homens e outros não mostraram qualquer relação.

Até à data, os estudos têm focado a IL-6, uma citocina conhecida por desempenhar um papel na obesidade e cancro do pâncreas. A adipocitocina anti-inflamatória, adiponectina, também se tem mostrado promissora neste mecanismo e verificou-se recentemente ser mais específica na diferenciação de cancro pancreático do que os marcadores tumorais padrão (Gumbs 2008).

O excesso de peso/obesidade pode causar doença pancreática gorda não-alcoólica, o que por sua vez pode levar à esteatopancreatite não-alcoólica, ao agravamento da pancreatite e por último ao cancro pancreático (Pitt 2007).

II 6.6 Cancro da Próstata

O cancro da próstata é o cancro mais frequentemente diagnosticado nos homens. Tem uma incidência de 20,3% e uma taxa de mortalidade de 9,2%. A incidência desta neoplasia depende da idade do indivíduo, sendo raramente diagnosticada antes dos 50 anos e maioritariamente diagnosticada após os 65 anos de idade (Ferlay et al 2007).

Os estudos epidemiológicos que examinaram a associação entre obesidade e risco de cancro da próstata apresentaram resultados controversos. Com poucas exceções, a maioria dos estudos não conseguiram demonstrar associações significativas entre o IMC e o risco de cancro da próstata (Irigaray et al 2007). No entanto, alguns estudos têm sugerido que a obesidade pode estar fortemente relacionada com um maior risco de cancro da próstata em estadio avançado, sendo inversamente relacionada com cancro da próstata em fase inicial. Um estudo recente sugeriu uma associação com um aumento do risco estimado em 1,05 por 5 kg / m² acima do IMC considerado normal.

Homens com IMC ≥ 30 Kg/m² têm um risco 1,54 vezes maior de desenvolver metástases ou cancro da próstata terminal quando comparados com homens com IMC

<25Kg/m². O IMC encontra-se inversamente relacionado com o cancro da próstata em homens com idade <60 anos, ao passo que tal associação não é observada após os 60 anos. Nos vários estudos não se verificou qualquer relação entre o PA e esta neoplasia (Irigaray et al 2007).

Não está claro porque razão a obesidade está relacionada com menor risco de cancro da próstata de baixo grau em fase inicial, e a um maior risco da doença de alto grau em fase terminal, mas pode ser explicado pelo facto desta neoplasia ser mais difícil de detectar em indivíduos obesos. Contudo, sabe-se que os homens obesos têm um aumento dos níveis séricos de estradiol, mas diminuição dos níveis de testosterona quando comparados com indivíduos normoponderais. Os androgénios são necessários para o crescimento, maturação e diferenciação da próstata. Por isso, tem sido sugerido que a testosterona pode ser responsável pelo desenvolvimento de tumores da próstata mas pode ajudar a manter a diferenciação do tumor, o que pode explicar a razão pela qual indivíduos obesos com baixos níveis de testosterona têm maior risco de desenvolver tumores indiferenciados. Outros mecanismos possíveis são os elevados níveis de insulina, IGF-1 biodisponível e leptina ou baixos níveis de adiponectina, mas os estudos existentes têm sido incoerentes. Um estudo demonstrou uma redução de aproximadamente 70% do risco de cancro da próstata em homens com elevada concentração plasmática de adiponectina relativamente a homens com baixos níveis da mesma, e a concentração plasmática de adiponectina foi ainda relacionada negativamente com o grau histológico e o estadio (Barb et al 2007).

II 6.7 Cancro do Endométrio

O cancro do endométrio tem uma incidência de 10,0%, sendo responsável por 6,2% da mortalidade por cancro. A obesidade na idade adulta está associada a um

aumento do risco de cancro do endométrio 2 a 3 vezes maior, e cerca de 40% da sua incidência tem sido atribuída a excesso de peso (Ferlay et al 2007). Em mulheres obesas pré-menopausáticas é, provavelmente, a falta de progesterona que pode aumentar o risco de cancro endometrial. Após a menopausa, o excesso de peso pode continuar a aumentar o risco principalmente através de níveis elevados de estrogénios biodisponíveis no plasma na ausência da síntese da progesterona ovárica.

Quando comparadas com mulheres normoponderais, as mulheres obesas Classe I/II ou com obesidade Classe III têm um aumento do risco relativo de 1,78 e 3,02, respectivamente, de vir a desenvolver esta neoplasia. No entanto, não se verificou qualquer associação com excesso de peso. Foi estimado um aumento de risco de 13% por cada aumento de 5 Kg no peso. A associação entre o peso, IMC e perímetro da anca e o cancro do endométrio é maior nas mulheres pós-menopausa, enquanto a associação entre o PA e razão cintura/anca e o cancro do endométrio é ligeiramente maior em mulheres pré-menopausáticas (Irigaray et al 2007). Também se verificou que o risco era ligeiramente maior em mulheres que nunca utilizaram contraceção oral.

Alterações no metabolismo de hormonas endógenas podem ser responsáveis pelas principais ligações entre obesidade e risco de cancro endometrial. O risco de cancro endometrial é supostamente maior em mulheres que apresentam altos níveis de estrogénios biodisponíveis (por efeitos mitogénicos) e/ou baixos níveis de progesterona. Além disso, os factores relacionados com o metabolismo de hormonas endógenas dizem respeito a hormonas sexuais, baixa de globulina no plasma, elevação dos andrógenos e níveis elevados de insulina. Em um estudo multicêntrico prospectivo em mulheres pós-menopausa estrogénios e androgénios circulantes mostraram-se positivamente associados com o risco de cancro de endométrio, e uma associação inversa foi relatada para a globulina de ligação de hormonas sexuais.

A adiponectina é associada inversamente com o risco de cancro do endométrio (Barb et al 2007). Uma mulher com um IMC elevado e com uma baixa concentração de adiponectina no plasma possui um risco 6,5 vezes maior de cancro do endométrio comparativamente a mulheres normoponderais e uma elevada concentração de adiponectina (Barb et al 2007). Recentemente, um estudo confirmou a relação entre uma baixa concentração de adiponectina plasmática pré-diagnóstica e um elevado risco de cancro do endométrio nas fases pré e pós-menopausa (Barba et al 2007).

II 6.8 Cancro do Ovário

Entre as neoplasias malignas ginecológicas, o cancro do ovário é o mais fatal, com uma taxa de sobrevivência aos 5 anos de 37% (Leitzmann et al 2009). Devido à falta de métodos eficazes de rastreio, a maioria das mulheres são diagnosticadas num estadio avançado da doença e encontram-se associadas a menor sobrevida, sendo assim, estratégias de prevenção são urgentemente necessárias para reduzir esta mortalidade (Olsen et al 2007).

Embora a etiologia do cancro do ovário permaneça incompletamente compreendida, pensa-se que a paridade e uso de contraceptivos orais estão relacionados com uma diminuição do risco de cancro do ovário, enquanto uma história familiar de cancro do ovário e o uso de THS na menopausa estão associados a um aumento do risco (Leitzmann et al 2009).

Além desses factores, o excesso de peso pode ter um papel na etiologia do cancro do ovário. Uma meta-análise recente relatou um aumento do risco de cancro do ovário de 16% e 30% em adultos com excesso de peso/obesidade, respectivamente, quando comparados com indivíduos de peso normal (Leitzmann et al 2009).

Comparadas com mulheres normoponderais o risco relativo em mulheres com excesso de peso, obesas Classe I/II ou com obesidade Classe III era de 1,15; 1,16; e 1,51; respectivamente (Lacey et al 2006). Numa análise multivariada, a relação cintura-anca foi associada com cancro do ovário (Lane 2008).

O IMC foi associado com risco aumentado de cancro do ovário, especialmente entre as mulheres sem história familiar de cancro do ovário. Verificou-se uma relação positiva entre o IMC aos 20 anos de idade e o risco de cancro do ovário, mas não se encontrou nenhuma associação com o IMC em idades mais avançadas (Leitzmann et al 2009). Este achado sugere que na adolescência ou início da idade adulta o IMC pode ser etiologicamente mais relevante para o cancro do ovário do que em idade adulta mais tardia (Leitzmann et al 2009). Associações mais fortes do cancro do ovário com outros factores em idades jovens, tais como o uso de contraceptivos orais e paridade, apoiam um período de latência de várias décadas para o desenvolvimento de cancro do ovário. Especula-se que o IMC aos 18 anos de idade possa estar relacionado com a carcinogénese ovárica, através de mecanismos distintos, como aqueles associados com a idade precoce da menarca ou a presença de ciclos anovulatórios.

Observou-se sobretudo um aumento da prevalência de excesso de peso entre as mulheres com o subtipo endometrióide, mas apenas em mulheres nulíparas (Olsen et al 2007). A patologia dos tumores endometrióides do ovário é semelhante ao adenocarcinoma do endométrio, para o qual a obesidade é um factor de risco estabelecido, o que também poderia vir a ser um forte factor de risco para cancro do ovário endometrióide (Olsen et al 2007).

Tem-se posto a hipótese de que, em mulheres pós-menopausa, a adiposidade aumenta o risco de cancro do ovário, em parte, através dos efeitos mitogénicos do excesso de estrogénios endógenos sintetizado pelo tecido adiposo e da aromatização de

androgénios (Rodriguez et al 2002). Segundo essa hipótese, é esperada uma associação positiva mais evidente entre adiposidade e cancro do ovário entre mulheres sem THS. Pelo contrário, a relação entre adiposidade e cancro do ovário pensa-se que seja mais fraca nas mulheres com THS que já apresentam altos níveis de estrogénio em circulação por meio de uma fonte exógena. Mas, é improvável que os níveis de estrogénios endógenos sejam responsáveis pelo aumento do risco de cancro do ovário observado em mulheres obesas pré-menopausa, devendo outros factores hormonais ser considerados (Olsen et al 2007).

O IMC no início do estudo foi associado a um aumento moderado, mas estatisticamente não significativo de risco de cancro do ovário. No entanto, quando examinamos a relação entre adiposidade e cancro do ovário em mulheres que nunca utilizaram THS, a associação tornou-se acentuada, aumentando o risco entre as mulheres obesas quase 80% em comparação com mulheres normoponderais. No entanto, nenhuma associação entre o IMC e o cancro do ovário foi observada nas mulheres com THS.

Embora os caminhos etiológicos exactos não estejam resolvidos, o aumento de risco associado à obesidade observada no início do estudo de acordo com a THS indica que a adiposidade pode aumentar o risco de cancro do ovário, em parte, através de seus efeitos estrogénicos. Em mulheres pós-menopausa, o elevado IMC leva ao aumento da síntese de estrogénios nos adipócitos, resultando em maiores níveis circulantes (Leitzmann et al 2009). Os estrogénios promovem o crescimento celular das células da superfície epitelial do ovário (Leitzmann et al 2009). Observou-se ainda uma associação positiva entre IMC e mortalidade por cancro do ovário em mulheres que nunca utilizaram THS, mas não entre as mulheres que já utilizaram THS (Rodriguez et al 2002).

Outros candidatos hormonais plausíveis incluem insulina e androgénios (Olsen et al 2007). Um elevado IMC tem sido associado a um aumento das concentrações séricas de testosterona em mulheres, especialmente mulheres na pós-menopausa (Olsen et al 2007). Elevados níveis de androgénios e insulina caracterizam a condição de síndrome dos ovários poliquísticos, que se verificou num estudo ser factor de risco para cancro do ovário (Olsen et al 2007). Um elevado IMC está associado a hiperinsulinemia e, conseqüentemente, maiores níveis de livre circulação de IGF-1 e androgénios. Tanto o IGF-1 como os androgénios estimulam a proliferação celular no cancro do ovário (Leitzmann et al 2009). Encontrou-se ainda uma forte relação entre níveis circulantes de IGF-1 e o risco de desenvolver cancro do ovário antes dos 55 anos, verificando-se que o IGF-1 pode aumentar o risco de cancro do ovário, aumentando a proliferação celular e inibindo a apoptose, e / ou modulando a síntese e a biodisponibilidade de hormonas esteróides sexuais (Olsen et al 2007).

Outra hormona importante que pode mediar a relação entre obesidade e risco de cancro do ovário é a progesterona. Em comparação com mulheres de peso normal, pré-menopausa, as mulheres obesas têm reduzidos níveis séricos de progesterona (Olsen et al 2007). Existem evidências significativas sugerindo que a progesterona desempenha um papel protector na carcinogénese ovárica (Olsen et al 2007). Os níveis de progesterona circulantes são maiores durante a gravidez, e isto pode explicar o aumento do risco associado à obesidade observada para as mulheres nulíparas (Olsen et al 2007). A obesidade também está associada com aumento dos níveis séricos de leptina, no entanto, até agora o papel da leptina na carcinogénese ovárica não foi elucidado (Olsen et al 2007), embora se saiba que pode atuar como um mitógeno ou factor angiogénico (Leitzmann et al 2009) e que está envolvida na foliculogénese ovárica (Leitzmann et al 2009).

II 6.9 Outros

II 6.9.1 *Leucemia*

Estudos indicam que indivíduos com excesso de peso e obesos têm um aumento do risco de leucemia de 14 e 39%, respectivamente, em comparação com indivíduos normoponderais. A obesidade foi directamente associada com o risco de leucemia em ambos os sexos e com todos os subtipos de leucemia (Larsson e Wolk 2008). Um aumento de 5 kg / m² no IMC foi associado a um aumento estatisticamente significativo de 13% no risco de leucemia (Larsson e Wolk 2008).

A obesidade também tem sido associada a um aumento do risco de mortalidade por leucemia em homens, não tendo sido observada, no entanto, nenhuma associação no sexo feminino. Outro estudo mostrou uma relação positiva entre o IMC e a mortalidade por leucemia em ambos os sexos (Larsson e Wolk 2008).

O mecanismo biológico subjacente às relações observadas de excesso de peso/obesidade com risco aumentado de leucemia não é claro. Uma consequência metabólica da obesidade é a resistência à insulina, seguida de um aumento da secreção de insulina pelo pâncreas (Calle e Kaaks 2004). A insulina por sua vez pode promover a carcinogénese directamente através do receptor de insulina em células alvo pré-neoplásicas, ou indirectamente, aumentando os níveis biodisponíveis de IGF-1 (Calle e Kaaks 2004). Quase todas as células normais e neoplásicas hematopoéticas expressam os receptores de IGF-1 (Shimon e Shpilberg 1995). O IGF-1 está envolvido na hematopoeise e é mitogénico para linhas de células de leucemia mielóide e linfóide (Shimon e Shpilberg 1995). O risco aumentado de leucemia em indivíduos obesos também pode ser devido à função imunitária e inflamação crónica associada à obesidade (Larsson e Wolk 2008).

II 6.9.2 *Linfoma não-Hodgkin*

Estudos verificaram que mulheres obesas têm quase 1,6 vezes mais probabilidade de desenvolver Linfoma não-Hodgkin (LNH) enquanto homens obesos têm 1,4 vezes mais probabilidades de desenvolver a doença (Kapoor 2008).

Parece haver uma interação complexa entre a obesidade, dieta, genética, e o risco de LNH (Kapoor 2008).

Existe uma estreita associação entre a obesidade e o linfoma difuso de grandes células B. Uma possível causa para esta associação pode ser por polimorfismos do gene da leptina. Estudos recentes revelaram que os indivíduos obesos com o alelo 19G LEP têm quase 1,6 vezes mais probabilidade de desenvolver linfoma difuso de grandes células B (Kapoor 2008). De igual forma indivíduos que apresentam os genes LEP 2548AA e LEP 223RR têm quase 2,3 vezes mais probabilidade de desenvolver LNH (Kapoor 2008). Alguns estudos recentes sugerem que a dieta pode alterar o perfil lipídico do paciente, afectando assim o risco de desenvolvimento de LNH. Verificou-se uma relação inversa entre a lipoproteína-C de alta densidade (HDL-C) e o risco de desenvolvimento de LNH (Kapoor 2008). Da mesma forma, estudos têm mostrado que um aumento da ingestão de gorduras saturadas, proteínas, bem como um aumento da ingestão de nitratos aumentam o risco de desenvolver a doença (Kapoor 2008).

Alguns estudos encontraram aumento do risco de LNH entre as pessoas com excesso de peso/obesidade, em que os efeitos do IMC eram consistente em todos os subtipos LNH, em ambos os sexos, e em todas as idades (Willet et al 2008), enquanto noutros estudos não se verificou qualquer associação (Willet et al 2008).

Recentemente, tem havido cada vez mais evidências que os cancros associados à deficiência imunológica, como o LNH, estão relacionados com obesidade (Willet e Roman 2006). Na verdade, esta hipótese parece ser biologicamente plausível, já que tem

sido demonstrado que a obesidade suprime a função imune normal (Willet e Roman 2006).

II 6.9.3 *Linfoma Hogkin*

Um estudo encontrou evidências de que o excesso de peso cerca de 5 anos antes do diagnóstico, constitui factor de risco para ocorrência de Linfoma de Hodgkin (LH). A associação foi mais forte nos homens, mas também foi sugerida variação com a idade, presença de vírus Epstein Barr ou subtipo histológico (Willet e Roman 2006). O LH, como a maioria dos LNH, é um linfoma de células B mais comum nos homens (Willet e Roman 2006), o que pode reflectir uma função diferente da adiposidade e do metabolismo hormonal nos dois sexos (Willet e Roman 2006).

A adiposidade visceral é mais comum nos homens. O local onde o tecido adiposo se deposita pode afectar a secreção de hormonas do tecido adiposo (Willet e Roman 2006). Por exemplo, embora os níveis sanguíneos de insulina e leptina sejam directamente proporcionais à quantidade de gordura corporal total, os níveis de insulina correlacionam-se melhor com a gordura visceral, enquanto a leptina com a gordura subcutânea (Willet e Roman 2006). Na verdade, a insulina, bem como o IGF-1, que é regulado pela insulina, podem agir para promover a génese do linfoma, actuando como peptídeos hormonais, aumentam a proliferação celular e inibem a apoptose (Willet e Roman 2006). O IGF-1, em particular, é conhecido por potenciar a diferenciação de células pró-B em células pré-B e estar envolvido na proliferação de células B induzida por Interleucina-7 (Willet e Roman 2006). No entanto, embora os níveis circulantes de IGF-1 ou os polimorfismos de IGF-1 tenham sido relacionados ao cancro específico, actualmente não há dados para os linfomas (Willet e Roman 2006).

Para LH, estudos da história reprodutiva das mulheres sugerem que altos níveis de exposição hormonal podem proteger as mulheres jovens deste linfoma (Willet e Roman 2006).

II 6.9.4 *Mieloma Múltiplo*

O Mieloma Múltiplo é uma neoplasia de células plasmáticas com origem em linfócitos B, cujo prognóstico é mau, apenas cerca de um terço dos doentes sobrevivem 5 anos ou mais (Larsson e Wolk 2007b). O mieloma múltiplo representa 0,8% de todos os diagnósticos de cancro e 0,9% das mortes por cancro (Dalamaga et al 2009). Portanto, a identificação de factores de risco passíveis de modificação poderia ter um impacto importante na redução da morbilidade e mortalidade da doença. Possíveis factores de risco incluem a estimulação imune crónica, doenças auto-imunes, exposição a radiação ionizante, exposição a pesticidas e herbicidas e o uso prolongado de tintas de cabelo (Larsson e Wolk 2007b). Outro estudo considera como factores de risco para a doença a senescência, sexo masculino, etnia Afro-Americana, gamapatia monoclonal de significado indeterminado, história familiar positiva de cancros linfohematopoiéticos, exposição a produtos químicos e radiações, estimulação imune crónica e obesidade (Dalamaga et al 2009).

O excesso de peso/obesidade também podem aumentar o risco de mieloma múltiplo. De facto, um aumento de 5 kg/m² no IMC de indivíduos com excesso de peso ou obesos foi associado a um aumento de 14 e 43%, respectivamente, no risco da doença. Um aumento de 5 kg/m² no IMC corresponde a 15,7 kg para um homem de estatura média (1.77m) e a 13,5 kg para uma mulher (1.64m). A associação foi similar em ambos os sexos e em diferentes etnias (Larsson e Wolk 2007b).

Um potencial mecanismo pelo qual o excesso de peso pode aumentar o risco do mieloma múltiplo é através da IL-6. Vários estudos têm indicado que a IL-6 está envolvida na proliferação e diferenciação das células normais e malignas do plasma (Larsson e Wolk 2007b). A obesidade abdominal está associada à resistência à insulina e hiperinsulinemia (Larsson e Wolk 2007b). A diabetes mellitus tipo 2, que está associada a resistência à insulina e aumento da secreção de insulina pelo pâncreas por longos períodos, antes e após o início da doença, tem sido relacionada com um risco aumentado de mieloma múltiplo em ambos os sexos. Concentrações elevadas de insulina podem levar a um aumento nas concentrações de IGF-1, que está envolvida no processo hematopoético, tanto para as células normais como para as malignas (Larsson e Wolk 2007b). O IGF-1 tem sido apontado como promotor da proliferação de células do mieloma independente da IL-6 (Larsson e Wolk 2007b). Além disso, o IGF-1 parece ter um papel na progressão da doença, e os tipos de mieloma com elevada concentração IGF-1 têm sido associados a um pior prognóstico (Larsson e Wolk 2007b). Várias citocinas contribuem para o crescimento das células neoplásicas e patogênese do Mieloma Múltiplo, mas a mais importante parece ser a IL-6 (Dalamaga et al 2009). A redução dos níveis de adiponectina observada no Mieloma Múltiplo pode ser responsável, em parte, pela superprodução de IL-6 e TNF alfa na medula óssea (Dalamaga et al 2009). A Adiponectina pode ter um papel protector no Mieloma Múltiplo, enquanto a leptina, um reflexo do grau de obesidade, não está associada com risco para a doença (Dalamaga et al 2009).

Um estudo verificou que baixos níveis séricos de adiponectina e resistina foram associados a um maior risco de Mieloma Múltiplo após ajuste para idade, sexo e IMC (Dalamaga et al 2009).

II 6.9.5 *Cancro da vesícula biliar*

O cancro da vesícula biliar é uma neoplasia altamente fatal, geralmente diagnosticada num estadio avançado, com uma taxa de sobrevivência aos 5 anos inferior a 10%, rara na maior parte da Europa e nos E.U.A. (Larsson e Wolk 2007a).

O cancro da vesícula biliar é cerca de duas a cinco vezes mais comum nas mulheres do que nos homens. Pouco se sabe sobre a etiologia dessa neoplasia, além de uma forte ligação com litíase biliar. A obesidade aumenta o risco de cálculos biliares, e, portanto, pode ser um factor de risco para este cancro, sugerindo que pode ser prevenido mantendo um $IMC < 25 \text{ kg/m}^2$ (Larsson e Wolk 2007a).

Um estudo estimou que 12% dos casos de cancro da vesícula biliar entre os homens e 30% entre as mulheres podem ser atribuídos ao excesso de peso ($IMC \geq 25 \text{ kg/m}^2$) (Larsson e Wolk 2007a). Este estudo indica que o risco de cancro da vesícula biliar aumenta com o aumento do IMC. Concluiu-se também que o aumento do risco de cancro da vesícula biliar foi de 15 e 66% entre aqueles que apresentavam excesso de peso ou obesidade, respectivamente, em comparação com indivíduos normoponderais (Larsson e Wolk 2007a).

Um potencial mecanismo biológico para esta associação inclui um aumento das concentrações de hormonas endógenas (estrogénios, insulina e IGF-1) em indivíduos com excesso de peso e obesos. A obesidade pode indirectamente favorecer a ocorrência de litíase biliar, o que, por sua vez, aumenta o risco de cancro da vesícula biliar.

II 6.9.6 *Carcinoma Hepatocelular*

O subtipo mais frequente de cancro do fígado é o carcinoma hepatocelular, sendo possíveis factores de risco para esta neoplasia a obesidade e a diabetes mellitus. A principal via pela qual, provavelmente, a obesidade aumenta o risco de cancro, refere-se

à associação entre obesidade e doença hepática não alcoólica. A doença hepática não alcoólica está associada a resistência à insulina, stress oxidativo e obesidade e pode progredir para esteatohepatite e/ou cirrose. A maioria dos casos de carcinoma hepatocelular nos E.U.A. e na Europa parecem ter por base esteatohepatite não-alcoólica com cirrose (Irigaray et al 2007).

II 6.9.7 *Cancro do estômago*

A incidência de adenocarcinoma do cárdia tem aumentado, enquanto a incidência de adenocarcinoma gástrico distal tem diminuído (Merry et al 2007).

A obesidade aumenta o risco de adenocarcinoma do cárdia (Ji et al 1997), mas os dados são limitados e inconstantes relativamente aos restantes cancros gástricos (Ji et al 1997). Um estudo sugeriu que 21,8% dos adenocarcinomas do cárdia poderiam ser atribuídos ao excesso de peso/obesidade (Merry et al 2007). No entanto, outros estudos não encontraram qualquer associação entre o IMC e o adenocarcinoma do cárdia (Merry et al 2007), não havendo portanto consenso relativamente a esta neoplasia.

II 6.9.8 *Cancro Vulvar:*

A influência da obesidade na incidência e na sobrevivência das mulheres com cancro vulvar tem sido pouco estudado. Nos estudos que analisaram esta questão, a obesidade não demonstrou ter efeito sobre a incidência, mas parece reduzir a sobrevivência (Lane 2008).

III CONCLUSÃO

A obesidade é uma doença crónica, multifactorial que condiciona múltiplos riscos para a saúde, entre eles o aumento do risco de cancro.

Verificou-se uma forte evidência de associação entre a obesidade e o cancro do cólon (sobretudo nos homens), mama (nas mulheres pós-menopausicas), rim (nas mulheres), adenocarcinoma do esófago, endométrio, vesícula biliar (nas mulheres) e cancros hematopoiéticos (excepto no MM). No entanto, poucas evidências foram encontradas relativamente ao cancro do pâncreas, próstata, ovário, fígado, estômago, vulva e rim (nos homens).

Os principais factores implicados nos mecanismos da relação obesidade-cancro são hormonais (insulina, estrogénios, progesterona, androgéneos, leptina e adiponectina). Outros mecanismos possíveis são ocasionados por alterações inflamatórias (cólon, rim e leucemia), carcinogéneos químicos lipofílicos exógenos (MM), factores higiénico-dietéticas (cólon, LNH e endométrio), imunológicos (leucemia e vesícula biliar), mecânicos (esófago e vesícula biliar) entre outros.

Os indivíduos obesos têm uma maior taxa de mortalidade pelos tipos mais comuns de cancro, nomeadamente cancro da mama, cólon, próstata, pâncreas e ovário. Sendo que, nos homens a maior taxa diz respeito aos cancros do aparelho digestivo (pâncreas, fígado) e nas mulheres aos do sistema reprodutivo (mama e útero) e rim. A obesidade pode aumentar a taxa de mortalidade por cancro por ser carcinogénica, diminuir a eficácia dos rastreios ou pelas comorbilidades a ela associadas.

IV REFERÊNCIAS

- Adami HO and Trichopoulos D (2003) Obesity and Mortality from Cancer. N ENGL J MED 348;17.
- Adams TD, gress RE, Smith SC (2007) Long-term mortality after gastric bypass surgery. N Engl J Med 357:753-61.
- Ballantyne GH, Gumbs A, Modlin IM (2005) Changes in insulin resistance following bariatric surgery and the adipoinular axis: role of the adipocytokines, leptin, adiponectin and resistin. Obes Surg 15: 692-9.
- Barb D, Williams CJ, Neuwirth AK, Mantzoros CS (2007) Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing Basic research and clinical evidence. Am J Clin Nutr 86(suppl): 858-66.
- Bordeaux BC, Bolen S, Brotman DJ (2006) Beyond cardiovascular risk: The impact of obesity on cancer death. Cleveland clinic journal of medicine 73:10.
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ (2003) Overweight, Obesity, and Mortality from Cancer in a Prospectively Studied Cohort of U.S. Adults. N ENGL J MED 348; 17.
- Calle EE, Kaabs R (2004) Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. Nat Rev Cancer 4: 579-91.
- Calle EE, Thun MJ (2004) Obesity and cancer. Oncogene 23:6365-6378.
- Carmo I, Santos O, Camolas J, Vieira J, Carreira M, Medina L, Reis L, Myatt J, Galvão-Teles A (2007) Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003-2005. Obesity reviews 9, 11-19.
- Chiu BCH, Gapstur SM, Chow WH, Kirby KA, Lynch CF, Cantor KP (2006) Body mass index, physical activity, and risk of renal cell carcinoma. International Journal of Obesity 30:940-947.

- Cohen SS, Palmieri RT, Nyante SJ, Koralek DO, Kim S, Bradshaw P, Olshan AF (2008) Obesity and Screening for Breast, Cervical, and Colorectal Cancer in Women. *Cancer* 112:1892-904.
- Corley DA, Kubo A, Zhao W (2006) Abdominal obesity, ethnicity and gastroesophageal reflux disease 56: 756-62.
- Corley D (2007) Obesity and the rising incidence of oesophageal and gastric adenocarcinoma: what is the link?. *Gut* 56:1493-1494.
- Corley DA, Kubo A, Zhao W (2008) Abdominal Obesity and the Risk Of Esophageal and Gastric Cardia Carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 17(2):352-8.
- Cottam DR, Mattar SG, Barinas-Mitchell E (2004) The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obes Surg* 14: 589-600.
- Dai Z, Xu YC, Niu L (2007) Obesity and colorectal cancer risk: A meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol* 13(31): 4199-4206.
- Dalamaga M, Karmaniolas K, Panagiotou A, Hsi A, Chamberland J, Dimas C, Lekka A, Mantzoros CS (2009) Low circulating adiponectin and resistin, but not leptin, levels are associated with multiple myeloma risk: a case-control study. *Cancer Causes Control* 20:193-199.
- Ferlay J, Autier P, Boniol M, Heanue M Colombet M, Boyle P (2007) Estimates of the cancer incidence and mortality in Europe in 2006. *Ann Oncol* 18, 581-592.
- Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, Curtin LR (2010) Prevalence and Trends in Obesity Among US Adults, 1999-2008. *JAMA* 303(3):235-241.
- Galvão-Teles A, Sérgio A, Morais C, Rego C, Limbert C, Carvalho D (2008) *Obesidade, prevenção e terapêutica*. Editorial Presença, Lisboa
- Gargallo-Fernández MA (2006) Riesgo oncológico de la obesidad. *Med Clin (Barc)* 126 (7): 270-6.
- Gumbs AA (2008) Obesity, Pancreatitis, and Pancreatic Cancer. *Obes Surg* 18:1183-1187.

- IARC handbooks of cancer prevention (2002) Weight control and physical activity. IARC Press 6.
- International Agency for Research on Cancer Working Group on the Evaluation of Cancer-Preventive Strategies (2002) Weight Control and Physical Activity. Lyon France: IARC Press.
- Irigaray P, Newby JA, Lacomme S, Belpomme D (2007) Overweight/obesity and cancer genesis: More than a biological link. *Biomedicine & Pharmacotherapy* 61: 665-678.
- Jee SH, Kim HJ, Lee J (2005) Obesity, insulin resistance and cancer risk. *Yonsei Med J* 46:449-455.
- Ji BT, Chow WH, Hang G (1997) Body mass index and the risk of cancer of the gastric cardia and distal stomach in Shang-hai. *Cancer Epidemiol Biomarkers* 6:481-5.
- Joint World Health Organization/Food and Agriculture Organization Expert Consultation (2003) Diet, Nutrition and the Prevention of Chronic Diseases. WHO Technical Report Series no.916.
- Kapoor S (2008) Obesity and the risk for non-Hodgkin lymphoma. *Int J Cancer* 123:490.
- Lacey JV, Leitzmann M, Brinton LA, Lubin JH, Sherman ME, Schatzkin A, Schairer Z (2006) Weight, Height, Body Mass Index and Risk for Ovarian Cancer in a Cohort Study. *Ann Epidemiol* 16:869-876.
- Lane G (2008) Obesity and gynaecological cancer. *Menopause International* 14:33-37.
- Larsson SC, Wolk A (2007a) Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. *British Journal of Cancer* 96:1457-1461.
- Larsson SC, Wolk A (2007b) Body mass index and risk of multiple myeloma: A meta-analysis. *Int J Cancer* 121:2512-2516.
- Larsson SC, Wolk A (2008) Overweight and obesity and incidence of leukemia: A meta-analysis of cohort studies. *Int J Cancer* 122:1418-1421.

- Leitzmann MF, Koebnick C, Danforth KN, Brinton LA, Moore SC, Hollenbeck AR, Schatzkin A, Lacey JV (2009) Body Mass Index and Risk of Ovarian Cancer. *Cancer* 115:812-22.
- Maeda K, Okubo K, Shimomura I, Funahashi T, Matsuzawa Y, Matsubara K (1996) cDNA cloning and expression of a novel adipose specific collagen-like factor, apM1. *Biochem Biophys Res Commun* 221:281-9.
- Maso LD, Zucchetto A, Talamini R, Serraino D, Stocco CF, Vercelli M, Falcini F, Franceschi S (2008) Effect of obesity and other lifestyle factors on mortality in women with breast cancer. *Int J Cancer* 123:2188-2194.
- McMillan DC, Sattar N, Lean M, McArdle CS (2006) ABC of obesity: Obesity and cancer. *BMJ* 333.
- Merry AHH, Scouten LJ, Goldbohm RA, van de Brandt PA (2007) Body mass index, height and risk of adenocarcinoma of the oesophagus and gastric cardia: a prospective cohort study. *Gut* 56:1503-1511.
- Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R (2007) Obesity and Risk of Colorectal Cancer: A Meta-analysis of 31 Studies with 70,000 Events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 16(12).
- Montazeri A, Sadighi J, Farzadi F, Maftoon F, Vahdaninia M, Ansari M, Sajadian A, Ebrahimi M, Haghghat S, Harirchi I (2008) Weight, height, body mass index and risk of breast cancer in postmenopausal women: a case-control study. *BMC Cancer* 8:278.
- Oh TH, Byeon JS, Myung SJ, Yang SK, Choi KS, Chung JW, Kim B, Lee D, Byun JH, Jang SJ, Kim JH (2007) Visceral obesity as a risk factor for colorectal neoplasm. *Journal of Gastroenterology and Hepatology* 23:411-417.
- Olsen CM, Green AC, Whiteman DC, Sadeghi S, Kolahdooz F, Webb PM (2007) Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer* 43:690-709.
- Pan SY, DesMeules M, Morrison H, Wen SW (2006) Obesity, High Energy Intake, Lack of Physical Activity, and the Risk of Kidney Cancer. *Biomarkers Prev* 15(12): 2453-60.

- Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Friedenreich C, Norat T, Tjønneland A et al (2006a) Body Size and Risk of Colon and Rectal Cancer in European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *Journal of the National Cancer Institute* Vol. 98 No. 13.
- Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, Tjønneland A, Halkjaer J, Overvad K et al (2006) Body size and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 118:728-738.
- Pischon T, Nöthlings U, Boeing H (2008) Symposium on “Diet and cancer”: Obesity and cancer. *Proceedings of the Nutrition Society* 67: 128-145.
- Pitt HA (2007) Hepato-pancreato-biliary fat: the good, the bad and the ugly. *HPB* 9: 92-7.
- Rock CL, Denmark-Wahnefied W (2002) Nutrition and survival after the diagnosis of breast cancer: a review of evidence. *J Clin Oncol* 20: 3302-16.
- Rodriguez C, Calle EE, Fakhrabadi-Shokoohi D, Jacobs EJ, Thun MJ (2002) Body mass index height, and the risk of ovarian cancer mortality in a prospective cohort of postmenopausal women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Pro* 11: 822-828.
- Shimon I, Shpilberg O (1995) The insulin-like growth factor system in regulation of normal and malignant hematopoiesis. *Leuk Res* 19: 233-40.
- Vigneri P, Frasca F, Sciacca L, Frittitta L, Vigneri R (2005) Obesity and cancer. *Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases* 16, 1-7.
- Wang Y, Rimm EB, Stampfer MJ, Willett WC, Hu FB (2005) Comparison of abdominal adiposity and overall obesity in predicting risk of type 2 diabetes among men. *Am J Clin Nutr* 81, 555-563.
- Willett EV, Morton LM, Hartge P, Becker N, Bernstein L, Boffetta P et al (2008) Non-Hodgkin lymphoma and obesity: A pooled analysis from the InterLymph consortium. *Int J Cancer* 122:2062-2070.
- Willett EV, Roman E (2006) Obesity and the risk of Hodgkin lymphoma (United Kingdom). *Cancer Causes Control* 17:1103-1106.

- Yusuf S, Hawken S, Ounpuu S, Bautista L, Franzosi MG, Commerford P et al (2005)
Obesity and the risk of myocardial infarction. *Lancet* 366, 1640-1649.

- Zhang C, Rexrode KM, Van Dam RM, Li TY, Hu FB (2009) Abdominal Obesity and
the Risk of All-Cause, Cardiovascular, and Cancer Mortality. <http://circ.ahajournals.org>.