



## OBESIDADE E CÂNCER

Álvaro Antônio Bandeira Ferraz, Luciana Teixeira de Siqueira

### 1. ASSOCIAÇÃO ENTRE OBESIDADE E CÂNCER: DADOS EPIDEMIOLÓGICOS

A obesidade tem sido associada ao desenvolvimento de diferentes tipos de câncer, estando relacionada a 10% de todas as mortes oncológicas em não fumantes<sup>1-4</sup> e presente em aproximadamente 14% de todas as mortes por câncer em homens e 20% em mulheres<sup>5</sup>.

Dados combinados de 57 estudos de coorte sugerem que a cada 5 kg/m<sup>2</sup> de aumento no IMC aumenta o risco de mortalidade por neoplasias em até 10%<sup>6</sup>. No subgrupo de obesos classe I, não tabagista, o risco de morte por câncer pode chegar a 38% nos homens e 33% nas mulheres e, comparando à população não obesa, as pessoas do sexo masculino com obesidade grave tem uma chance 52% maior de morrer por câncer, sendo o risco mais acentuado nas mulheres (62% maior)<sup>5</sup>.

O percentual de ocorrência de câncer relacionado ao sobrepeso e obesidade depende do órgão acometido pelo tumor, destacando-se as neoplasias de cólon e reto<sup>1,5,7-13</sup>, mama<sup>1,5,8-12</sup>, endométrio<sup>1,5,8-12,14</sup>, esôfago<sup>1,5,8-12,15</sup>, vesícula biliar<sup>1,5,9-12</sup>, pâncreas<sup>1,5,9-12,16</sup>, rins<sup>1,5,8-12,17</sup>, próstata<sup>1,5,9-12</sup>, colo uterino e ovários e, em menor proporção, Linfoma não Hodgkin, mieloma múltiplo, estômago e fígado<sup>1,5,8-12,18,19</sup>.

Assim, a obesidade pode estar presente em até 40-50% dos casos de neoplasias de endométrio e esôfago, 20-30% das neoplasias renais e até 50% dos casos de mama após a menopausa<sup>5</sup>. Foi observado relação inversa entre IMC e neoplasias de mama antes da menopausa e pulmão, porém há provável evidência que a obesidade abdominal aumente o risco de neoplasias de pâncreas, endométrio e mama<sup>20</sup>.

A associação entre obesidade e câncer também é específica por sexo. Assim, uma metanálise realizada por Renehan et al avaliou estudos prospectivos para 20 diferentes tipos de câncer. Entre os homens, os resultados confirmaram forte relação entre o excesso de peso (com base em 5 kg/m<sup>2</sup> de aumento no IMC) e adenocarcinoma de esôfago, bem como neoplasias de tireóide, rim e cólon. Entre as mulheres, os resultados também confirmaram forte relação entre obesidade e neoplasias de endométrio, vesícula biliar, rins e esôfago. Associações fracas no sexo masculino foram encontradas para o melanoma, câncer retal, leucemia e linfoma não-Hodgkin; no sexo feminino, houve fraca associação com leucemia, tireóide, pâncreas, cólon e linfoma não-Hodgkin<sup>4</sup>.

Outro estudo de metanálise evidenciou a associação entre obesidade e as neoplasias gastrintestinais. Nessa investigação, o grupo de trabalho criado pela Agência Internacional para Pesquisa sobre o Câncer estimou que o aumento de peso res-

ponde por 11% dos casos de neoplasia de cólon e 39% dos casos de adenocarcinoma de esôfago. Correlacionando obesidade, neoplasia gastrointestinal e sexo, observou-se um aumento no risco de câncer de cólon em homens, mas não foi encontrada esta associação em mulheres. Em ambos sexos, o risco de adenocarcinoma esofágico foi elevado e não houve associação com neoplasias de pâncreas e estômago<sup>21</sup>.

A atividade física reduz o risco de doenças crônicas e, conseqüentemente, a taxa de mortalidade por qualquer causa, independente do grau de excesso de peso. Porém, em relação às neoplasias, o benefício da atividade física reduz o risco em até 20 a 40% para cólon, endométrio e mama<sup>6</sup>.

## 2. MECANISMOS FISIOPATOLÓGICOS ENTRE OBESIDADE E CÂNCER

### 2.1 Aspectos gerais

Os possíveis mecanismos responsáveis pela associação entre obesidade e câncer incluem a distribuição da gordura corporal e alterações nos padrões hormonais, envolvendo o eixo Insulina-IGF, estrógenos e progesterona e adipocitoquinas produzidas no tecido adiposo visceral. Esse conjunto de fatores promove a resistência insulínica e aumento na produção de insulina pelo pâncreas para compensar o metabolismo da glicose. Esta última condição favorece o crescimento tumoral a partir de seus efeitos mitogênicos, anti-apoptóticos e angiogênicos, atuando diretamente sobre seus receptores nas células ou, indiretamente, por mudanças no metabolismo de hormônios endógenos<sup>9-12, 22-26</sup>.

Entretanto, as explicações são escassas quanto a essas hipóteses, sendo propostos novos mecanismos, como a hipóxia tecidual induzida pela obesidade, a susceptibilidade genética, a migração de células adiposas, alterações nos marcadores inflamatórios e imunológicos relacionados à obesidade, mudanças no Sistema fator- $\kappa$ B, o estresse oxidativo<sup>25-27</sup> e a **microbiota intestinal**<sup>28</sup>.

Por outro lado, sabe-se que a frequência de Síndrome Metabólica e o DM tipo 2 aumentam com o IMC, associando-se ao aumento no risco de desenvolvimento de neoplasias, sobretudo do sistema digestivo<sup>29</sup>, não se observando o mesmo no DM tipo 1, reforçando o papel carcinogênico dos altos níveis de insulina. Particularmente em relação ao câncer de pâncreas, o risco permanece significativamente alto após a exclusão dos casos nos quais o diagnóstico de câncer foi feito entre um e cinco anos após o diagnóstico de DM tipo 2<sup>30</sup>.

### 2.2 Eixo IGF

Os fatores de crescimento semelhantes à insulina, também conhecidos como somatomedinas ou IGFs (Insulin-like growth factor) são polipeptídeos com sequências similares da insulina e codificados por genes que se localizam no braço longo do cromossomo 12 (IGF-1 ou somatomedina C) e no braço curto do cromossomo 11 (IGF-2 ou somatomedina A), em regiões próximas aos proto-oncogenes<sup>31</sup>. Sua secreção ocorre à medida que são produzidos, exercendo ações autócrinas, parácrinas e endócrinas sobre o metabolismo intermediário, proliferação, crescimento e diferen-

ciação celular. Esses fatores são parte de um sistema complexo (referido como “eixo IGF”), que consiste em dois receptores de superfície (IGF-1R e IGF-2R) e dois ligantes (IGF-1 e IGF-2) que se associam com elevado grau de especificidade e afinidade a uma família de seis proteínas carreadoras (IGFBP-1 a IGFBP-6), as quais modulam suas atividades. A maioria das ações conhecidas dos IGFs é exercida mediante sua ligação ao receptor tipo 1 (IGF-1R), não sendo ainda claro o papel fisiológico do receptor tipo 2 (IGF-2R)<sup>23</sup>. Há indícios de que o IGF-2R possa participar da remoção do IGF-2 do ambiente extracelular. Assim, múltiplas vias de sinalização, entre elas, a via da fosfoinositol-3-quinase (PI3K) e da proteína quinase ativada pelo mitógeno (MAP quinase), são ativadas pela interação entre os IGFs e seus receptores. Essas vias estão envolvidas no transporte de glicose, na regulação da síntese de glicogênio e de uma variedade de reguladores de sobrevivência celular, além de inibição da apoptose<sup>31</sup>.

A síntese de IGFs envolve fatores reguladores como o Hormônio do Crescimento (GH), considerado um dos principais promotores desta síntese, porém o estado nutricional e o aporte proteico-calórico apresentam papel relevante na produção das somatomedinas<sup>31</sup>. No homem, o IGF-1 sérico encontra-se diminuído em situações de restrição calórica ou proteica, tornando-se normal com a realimentação. Por outro lado, a hiperalimentação não é capaz de elevar a concentração de IGF-1. A diminuição dos sítios hepáticos do GH pelo aumento da insulina no estado de ingestão calórica e a redução da expressão gênica do IGF-1 parecem estar envolvidas nesse processo. Os hormônios tireoideanos também participam desta regulação ao aumentar a ligação hepática do GH e, conseqüentemente, a síntese de IGF-1. Em contrapartida, a ação estimuladora do GH sobre a secreção de IGF-2 é discreta<sup>31</sup>.

Os IGFs se associam à família de proteínas transportadoras denominadas insulin-like growth factor binding proteins ou IGFBPs, as quais também são produzidas em diversos órgãos e tecidos sob estímulo do GH. Cada IGFBP pode apresentar ações independentes dos IGFs na apoptose e no crescimento celular<sup>31</sup>. A IGFBP-1, bem como a IGFBP-2, tem suas concentrações correlacionadas inversamente à concentração de insulina podendo ser suprimidas logo após a alimentação e elevadas com o jejum. O glucagon e o cortisol também estimulam sua secreção em situações de insulinemia controlada ou hipoinsulinemia, embora a insulina seja o principal regulador dessas duas proteínas de ligação<sup>31</sup>. A IGFBP-3 é a mais abundante na circulação, ligando-se a aproximadamente 85 a 90% dos IGFs circulantes; IGFBP-4 tem sua secreção aumentada pela vitamina D e pelo paratormônio (PTH); IGFBP-5 tem como principal regulador de sua secreção o GH, ação que independe do IGF-1; IGFBP-6 difere das demais pela sua afinidade à IGF-2 e, junto à IGFBP-2, é a mais abundante no líquido cefalorraquidiano<sup>31</sup>.

A maioria dos IGFs é encontrada na circulação como integrante de um complexo tenário, formado por uma proteína transportadora (IGFBP-3) e uma subunidade proteica ácido-lábil (ALS). Neste complexo, cujos integrantes tem sua secreção estimulada pelo GH, encontram-se 85 a 90% dos IGFs circulantes, pois devido ao seu peso molecular, a molécula IGF-IGFBP-3-ALS não transpõe a barreira endotelial. Tanto a IGF-1 quanto o IGF-2 tem sua secreção também influenciada pela idade e pelo gênero<sup>23</sup>. A IGFBP-3, secretada no sangue, entra no fígado e irá se juntar ao IGF-1 e à ALS, ambos secretados pelos hepatócitos, de tal modo que a formação do complexo não ocorrerá até que todos os componentes estejam na circulação<sup>31</sup>.

Estudos epidemiológicos atuais sobre o câncer tem focado, principalmente, sobre essas duas proteínas, o IGF-1 e o IGFBP-3<sup>23</sup>. Em termos de ativação de receptor, o IGF-1 se liga com alta afinidade ao IGF-1R e com baixa afinidade ao receptor de insulina (IR), ocorrendo o inverso com a insulina<sup>23</sup>. A semelhança estrutural entre o IGF-1R e o IR permite que receptores híbridos compostos por um hemi-IGF-1R e um hemi-IR sejam formados em células que expressam os dois receptores. Esses receptores híbridos apresentam afinidade pelos IGFs compatível ao IGF-1R e afinidade de 15 a 50 vezes menor pela insulina<sup>31</sup>.

### 2.3 Eixo GH-IGF

A secreção hipofisária de GH tem controle hipotalâmico, exercido pelo GHRH (hormônio liberador do GH), somatostatina e, em menor intensidade, pela grelina. O GHRH e a grelina estimulam a secreção, enquanto a somatostatina exerce ação inibitória. Outros fatores também interferem na secreção de GH, como a tiroxina, o glucagon, os esteróides sexuais, a dopamina e a hipoglicemia, que estimulam a secreção atuando no hipotálamo ou na hipófise. Por outro lado, o sistema de retroalimentação negativo exercido pelo GH e pelos IGFs, regulando as concentrações de GHRH e de somatostatina ou atuando diretamente sobre as células hipofisárias, é determinante na regulação da síntese e na secreção do GH<sup>31</sup>.

Em pacientes eutróficos, o estado de jejum leva ao aumento na secreção de GH, sem alteração na concentração sérica de IGF-1, devido à resistência hepática ao GH, causada pela redução na concentração de insulina durante o jejum, já que ela estimula a síntese do receptor de GH (GHR). Por outro lado, no estado de obesidade ocorre excesso de gordura visceral, sobretudo no fígado, cursando com estado de hipofunção do eixo GH-IGF-1 e marcada diminuição na secreção de GH, devido ao feedback negativo, regulado pelo aumento de IGF-1 livre sobre a glândula pituitária, inibindo a produção de GH<sup>32</sup>. Isso ocorre porque a hiperinsulinemia presente na obesidade exerce efeito inibitório na liberação de GH pelos somatotrófos através do bloqueio na síntese de IGFBPs pelo fígado, ocorrendo aumento da fração livre de IGF-1. Além dessa ação, ela aumenta a densidade e sensibilidade de receptores GH, causando mudanças significativas na produção de IGF-1 e IGFBP-3. O aumento na concentração de IGFBP-3 é, no entanto, menos marcante que o do IGF-1, levando ao aumento da relação molar IGF/IGFBP-3, que associado à diminuição da concentração de IGFBP-1, pode refletir maior bioatividade dos IGFs, favorecendo a formação de tumores<sup>33</sup>. Os ácidos graxos livres também inibem a liberação de GH pela hipófise. Quando relacionados, o IMC e o IGF-1 total não apresentam relação linear, visto que em indivíduos super obesos, sua concentração diminui significativamente comparada a indivíduos com peso normal. A concentração de IGFBP's 1 e 2 também diminui com aumento do IMC, ocorrendo o inverso com a fração livre de IGF-1, que apresenta uma relação proporcional ao IMC<sup>23</sup>.

### 2.4 MECANISMOS ENVOLVIDOS NA CARCINOGENESE

O conceito da relação entre metabolismo irregular e carcinogênese foi anunciado por Otto Warburg<sup>34</sup>. Em 2002, num painel de especialistas da Agência Interna-

cional para Pesquisa sobre o Câncer (IARC), avaliou-se a relação entre obesidade e câncer e se concluiu que algumas neoplasias poderiam ser prevenidas evitando o ganho de peso<sup>35</sup>. A partir daí, estudos observacionais e epidemiológicos investigaram tal associação, sugerindo mecanismos que relacionam essas duas doenças.

A hipótese mais estudada envolve a ação da hiperinsulinemia prolongada. Nesse formato simples, a obesidade, especificamente visceral, resulta em aumento na liberação de ácidos graxos livres, Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF $\alpha$ ) e da resistina, bem como em diminuição na liberação de adiponectina na circulação e consequente desenvolvimento de resistência insulínica pelo acúmulo de metabólitos de ácidos graxos dentro de tecidos responsivos à insulina. Assim, há uma diminuição na eficiência de sinalização insulínica para regulação da glicose plasmática nos tecidos sensíveis a sua ação, como o músculo esquelético, fígado, tecido adiposo e endotélio, e aumento compensatório na produção de insulina pelo pâncreas a fim de manter os níveis glicêmicos dentro da faixa de normalidade<sup>31</sup>.

A hiperinsulinemia reduz a produção de IGFBP-1 e IGFBP-2, que normalmente se ligam ao IGF-1 inibindo sua ação, resultando em aumento nos níveis de IGF-1 livre, bioativo. Esta somatomedina, junto à insulina, se liga aos seus receptores, resultando em fosforilação de proteínas IRS, que ativam a cascata de sinalização intracelular, representada pelas vias fosfoinositol-3-quinase (PI3K-Akt) e proteína quinase ativada pelo mitógeno (MAP quinase ou MAPK), ambas envolvidas no processo da carcinogênese<sup>23</sup>. Essas vias ativam oncogenes Ras-MAPK, induzindo proliferação celular e consequentes mudanças no ambiente celular favorável à formação de tumores<sup>1,22</sup>. Outras ações da insulina seriam a estimulação da  $\beta$ -catenina, uma via de sinalização precoce em neoplasias, que promove a inibição da glicogênio sintase 3  $\beta$  e a ativação de oncogenes Ras-MAPK, além de induzir a proteólise de IGFBP-3, o que poderia reduzir a afinidade de IGF-1 aos fragmentos de IGFBP-3, aumentando a liberação de IGF-1 livre<sup>23</sup>.

O IGF-1 apresenta ações mitogênica e anti-apoptótica, induz hipóxia e linfangiogênese relacionada a tumores, produz o fator de crescimento endotelial vascular (VEGF) mediado pelo fator-1, e aumenta a migração celular, mediada por integrinas e  $\epsilon$ -caderina<sup>23</sup>. Além disso, é importante na regulação da diferenciação e organização celular, como também na estimulação da via de sinalização chave para iniciação tumoral ( $\beta$ -catenina) e potencialização dos efeitos de outros estimuladores do crescimento celular, incluindo estrógenos<sup>36</sup>. Estudos indicam que esta somatomedina encontra-se hiperexpressa em muitas neoplasias, incluindo mama, cólon e próstata<sup>23</sup>.

A resistência insulínica e consequente hiperinsulinemia são fatores prognósticos adversos à mortalidade associada às neoplasias de mama<sup>36</sup>, cólon<sup>37</sup> e próstata<sup>38</sup>, podendo promover uma baixa resposta ao tratamento contra o câncer ou um fenótipo mais agressivo em pacientes com diabetes<sup>39</sup>. A hiperinsulinemia constitui um fator de risco para câncer de endométrio<sup>40</sup> e apresenta efeitos proliferativos no hepatocarcinoma pela upregulation da enzima AKR1B10, a qual favorece o desenvolvimento e progressão tumoral através de lipogênese<sup>41</sup>. Além disso, o peptídeo C, cuja concentração plasmática habitualmente está elevada quando há hiperinsulinemia, está relacionado a um maior risco de câncer de mama, endométrio e cólon, não sendo visto a mesma relação com neoplasias de próstata, ovários e mama antes da menopausa<sup>23</sup>. Este

peptídeo é oriundo da clivagem da pró-insulina em insulina e peptídeo-C, sendo sua dosagem útil para acompanhar a produção endógena de insulina.

As intervenções terapêuticas indicadas para pacientes com DM tipo 2 são o uso regular de insulina, de drogas que aumentam a secreção de insulina, como sulfonilurêias, ou de drogas de sensibilização da insulina, como metformina ou tiazolidinedionas (TZDs). Dados sugerem que pacientes obesos que usam insulina ou fármacos que aumentam a secreção de insulina tem um risco mais alto de neoplasias com pior prognóstico em relação aos pacientes que usam drogas de sensibilização insulínica<sup>42</sup>, possivelmente devido à redução nos níveis circulantes de insulina, mostrando a forte associação entre níveis altos de insulina e risco de câncer.

Existem outras vias moleculares ligadas ao excesso de peso, que podem ser relevantes na carcinogênese. Estes sistemas não são, necessariamente, exclusivos do eixo Insulina-IGF, mas suas regulações estão interligadas, constituindo o modelo complexo da hipótese insulina-câncer, abaixo destacados:

### **Síndrome Metabólica**

A Síndrome Metabólica é caracterizada por resistência insulínica, tolerância à glicose comprometida, obesidade central, hipertensão e dislipidemia<sup>36</sup>, e pode estar associada a desordens de coagulação e de marcadores inflamatórios como o aumento da Proteína C Reativa e alterações no sistema das adipocitinas. Recentes estudos indicam uma relação independente desta síndrome com a formação de adenoma colorretal<sup>43</sup> e câncer de mama após a menopausa<sup>44</sup>.

### **Esteróides sexuais**

A obesidade também influencia a síntese e biodisponibilidade de estrógenos, andrógenos e progestágenos. O tecido adiposo promove a expressão de enzimas que metabolizam os hormônios sexuais, como a enzima aromatase, a qual estimula a formação de estrógenos a partir de precursores androgênicos, secretados pelas gônadas e glândulas adrenais. Nos homens e nas mulheres após a menopausa, o tecido adiposo é o principal local de síntese dos estrógenos. Na obesidade há aumento dos níveis circulantes de insulina e da atividade de IGF-1, resultando em redução na síntese hepática e concentração sanguínea de globulina ligadora de hormônios sexuais (SHBG), aumentando, dessa forma, a quantidade de hormônios sexuais livres, bioativos<sup>1,23-26,36</sup>.

Ensaio experimentais evidenciam que estrógenos e progestágenos estão envolvidos na regulação da proliferação e diferenciação celular, bem como da apoptose, contribuindo para a carcinogênese nos tecidos sensíveis a estes hormônios. Assim, o risco de câncer de mama após a menopausa aumenta em torno de 50% diante de concentrações diminuídas de SHBG e concentrações elevadas de esteroides sexuais circulantes, incluindo dehidroepiandrosterona (DHEA), DHEA sulfato,  $\Delta$ -4 androsteronediona, testosterona, estrona e estradiol total<sup>11,36</sup>. Já o câncer de endométrio, quarto mais comum entre as mulheres, apresenta um risco de desenvolvimento duas a três vezes maior na obesidade. Aproximadamente, 40% da incidência desse câncer é atribuído ao excesso de peso, sendo 70-90% do tipo 1 em obesas (estrógeno-dependente)<sup>1</sup>. Nas mulheres obesas, antes da menopausa, o mecanismo de desenvolvimento

deste tipo de neoplasia provavelmente é a diminuição de progesterona, devido à produção ovariana de andrógenos ou anovulação contínua, presente na Síndrome dos Ovários Policísticos (SOP), também conhecida como Síndrome de Stein-Leventhal, representada por amenorreia, infertilidade, hirsutismo e obesidade. A SOP afeta 20 a 30% das mulheres em idade fértil, sendo a causa mais frequente de anovulação crônica, levando a ciclos menstruais irregulares com oligomenorreia e infertilidade. Atualmente, muitos estudos tem mostrado de forma conclusiva a associação direta entre SOP e doenças cardiovasculares (hipertensão e doenças isquêmicas cardíacas), DM tipo 2 e doenças malignas, como o câncer de endométrio, devido à exposição ininterrupta do tecido endometrial ao estrogênio de forma não contrabalaneada pela progesterona<sup>1</sup>.

### **Adipoquinas**

O tecido adiposo é, reconhecidamente, um órgão endócrino ativo, que não apenas armazena energia, mas promove a produção de adipoquinas ou adipocitoquinas, destacando-se a leptina e adiponectina. Elas são relevantes para a carcinogênese e manutenção da homeostase, imunidade e inflamação<sup>25</sup>. De maneira geral, os estudos sugerem que a leptina e adiponectina apresentam papéis opostos no desenvolvimento e progressão do câncer.

A adiponectina é um hormônio protéico que modula a regulação da glicemia e o catabolismo de ácidos graxos. É secretada pelo tecido adiposo branco na corrente sanguínea, onde representa, aproximadamente, 0,01% de todas as proteínas plasmáticas, e seus níveis estão inversamente relacionados ao percentual de gordura corporal em adultos<sup>45</sup>. Este hormônio tem um papel na supressão de eventos metabólicos que podem causar DM tipo 2, obesidade, aterosclerose, doença hepática gordurosa não alcoólica e SM. Assim, a adiponectina regula os níveis de glicose intracelular, a  $\beta$ -oxidação, o clearance de triglicerídeos, além de promover proteção contra disfunção endotelial, perda de peso e controle do metabolismo energético. É um importante agente de sensibilização da insulina e um regulador negativo da angiogênese<sup>45</sup>. Como sua concentração plasmática está diminuída na obesidade, poderá favorecer ao desenvolvimento de neoplasias pela ausência de sua regulação negativa sobre a angiogênese. A adiponectina foi inversamente correlacionada ao câncer de cólon, endométrio, esôfago, próstata e mama<sup>25,46</sup>.

A leptina é um hormônio peptídico que apresenta uma estrutura terciária semelhante a alguns membros da família das citocinas. É produzida principalmente pelos adipócitos e sua concentração varia proporcionalmente à quantidade de tecido adiposo. Além do seu conhecido efeito sobre o controle do apetite, evidências atuais demonstram que a leptina está envolvida no controle da massa corporal, reprodução, angiogênese, imunidade, cicatrização e função cardiovascular. Esta adipoquina é o principal mediador de regulação do apetite e da homeostase de energia. As mudanças na concentração plasmática de leptina sinalizam ao cérebro o status do metabolismo energético, que responde ativando os receptores de leptina e inibindo a formação de neuropeptídeos relacionados ao apetite. Do lado oposto, baixos níveis de leptina induzem hiperfagia. A Insulina exerce feedback positivo sobre a expressão genética de leptina para inibir o apetite<sup>25</sup>.

A maioria dos obesos é leptina-resistente, pois a expressão prolongada de leptina observada na obesidade induz à resistência leptínica e aumento na concentração plasmática deste hormônio, similar à insulina. Esta associação entre adiposidade e níveis de leptina pode sugerir um papel deste hormônio neuroendócrino na incidência aumentada de câncer na obesidade, já que a leptina apresenta efeitos mitogênicos e anti-apoptóticos em diversas neoplasias<sup>47-52</sup>.

### **Estado inflamatório associado à obesidade**

Outro mecanismo que pode favorecer o desenvolvimento de neoplasias na obesidade é a presença crônica de um estado inflamatório de baixo grau chamado metaflamação<sup>53</sup>. Embora ainda incerto como esse estado inflamatório é iniciado, propõe-se um mecanismo induzido por hipóxia. Durante o ganho de peso e consequente expansão do tecido adiposo, algumas células permanecerão distantes da vascularização dos órgãos, levando à hipóxia localizada. Esta condição ativa o fator indutor de hipóxia, HIF-1 $\alpha$ , que promove a infiltração de macrófagos e monócitos no tecido adiposo e a secreção de TNF- $\alpha$ <sup>25</sup>. Outras citocinas pró-inflamatórias como as interleucinas (IL) 1, 6, 12 e 23<sup>54</sup>, receptores de TNF $\alpha$ , Proteína C Reativa (PCR), quimoquinas (proteína quimiotática do monócito, MCP-1) e adipoquinas (haptoglobina, inibidor do ativador de plasminogênio-1, leptina, visfatina, resistina e fator de crescimento do endotélio vascular -VEGF), também são secretadas, de forma irregular, repercutindo na redução da secreção de adipoquinas anti-inflamatórias (adiponectina e antagonista de IL-1)<sup>25</sup>. Em relação ao TNF- $\alpha$ , recentes estudos sugerem que seu envolvimento com a carcinogênese pode ser explicado pela ativação do fator de transcrição nuclear, o NF- $\kappa$ b, ao bloquear o inibidor de NF- $\kappa$ B<sup>55</sup>. Além de mediar a necrose tumoral induzida por endotoxinas, o TNF- $\alpha$  tem sido implicado na angiogênese e metástases, bem como sobrevida, crescimento e diferenciação celular por ativação deste fator de transcrição (via NF- $\kappa$ B), prevenindo a apoptose o que permite a sobrevida celular com formação de neoplasia associada à inflamação<sup>55</sup>.

A IL-6 está positivamente correlacionada ao IMC. A sua secreção, através do tecido adiposo, é induzida pelo TNF- $\alpha$  e através de condições de hipóxia neste tecido. A IL-6 estimula a proliferação de células, diferenciação e metástases<sup>25</sup>. O inibidor do ativador de plasminogênio 1 (PAI-1) afeta a diferenciação dos adipócitos e a sinalização insulínica<sup>26</sup>. Ele inibe os ativadores do plasminogênio, como a uroquinase e o tecido ativador de plasminogênio<sup>25</sup>, sendo um indicador de pobre prognóstico, promotor do crescimento tumoral ao inibir a apoptose, regulador da angiogênese e aumentar a migração e adesão celular<sup>26</sup>.

### **Estresse Oxidativo**

O estresse oxidativo pode ser causado pela produção irregular de citocinas, adiponectina, leptina, resistina, PAI-1, IL-6 e proteína quimiotática de monócitos nos adipócitos<sup>56</sup>. A obesidade também pode diminuir, de forma independente, as atividades antioxidantes de proteção do corpo e aumentar o estresse oxidati-



vo sistêmico, um fenômeno que pode ser particularmente relevante para desenvolvimento de câncer renal relacionado à obesidade<sup>25</sup>. Em camundongos geneticamente obesos, a exposição crônica à radiação UV aumenta os níveis de peróxido de hidrogênio (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) e a produção de óxido nítrico (NO) com maiores danos fotooxidativos de lipídios e proteínas e consequente depleção de enzimas antioxidantes de defesa, incluindo glutathione, glutathione peroxidase e catalase. Além disso, as espécies reativas induzidas pela radiação UV podem mediar a ativação de MAPK e NF-κB, favorecendo o crescimento tumoral<sup>57</sup>.

### **Susceptibilidade genética**

É concebível que os fatores genéticos que predisõem à obesidade também possam estar envolvidos no desenvolvimento de tumores. A obesidade genética vem progredindo desde a descoberta de quinze novos loci associados ao IMC<sup>58</sup>. É possível sobrepor este mapa genético da “obesidade” ao mapa genético do câncer para explorar prováveis genes candidatos à carcinogênese em regiões associadas, como nas neoplasias de mama (11p e 16q) e colorretal (sobreposição no cromossomo 18q)<sup>23</sup>.

### **Sensibilização lipídica**

O armazenamento de excesso de adipócitos, coordenando o aumento de lipídeos, é característica da obesidade, onde estão envolvidos os seguintes componentes:

#### *Ácido Graxo Sintase (FASN)*

Esta enzima forma ácidos graxos endógenos, que são necessários à divisão celular. Encontra-se elevada em neoplasias de mama, ovários, próstata e lesões precursoras de estômago, cólon, esôfago e cavidade oral<sup>24</sup>. Inibidores específicos de FASN, como a droga Orlistat, levam à apoptose de linhagens celulares derivadas de neoplasias de próstata, mama e cólon<sup>59</sup>.

#### *Monoacilglicerol lipase (MAGL)*

A atividade aumentada de FASN em células neoplásicas é acompanhada pelo aumento de enzimas lipolíticas, como a monoacilglicerol lipase, MAGL, que promove a mobilização de estoques de lipídeos para o remodelamento celular e geração de lipídeos de sinalização tumorigênica. Sua via é regulada em tumores agressivos, cujas células liberam ácidos graxos, que se tornam combustíveis para geração de moléculas de sinalização lipídica, tais como o ácido lisofosfatídico e prostaglandinas<sup>60</sup>.

#### *Transferência de lipídeos ao tumor a partir de adipócitos*

As células neoplásicas podem utilizar lipídeos a partir de reserva de adipócitos próximos como fontes de energia, promovendo o crescimento tumoral<sup>61</sup>. Estes dados são de particular importância, considerando as implicações da obesidade sobre a prevalência e agressividade do câncer e a interação sinérgica entre adipócitos e células neoplásicas<sup>25</sup>.

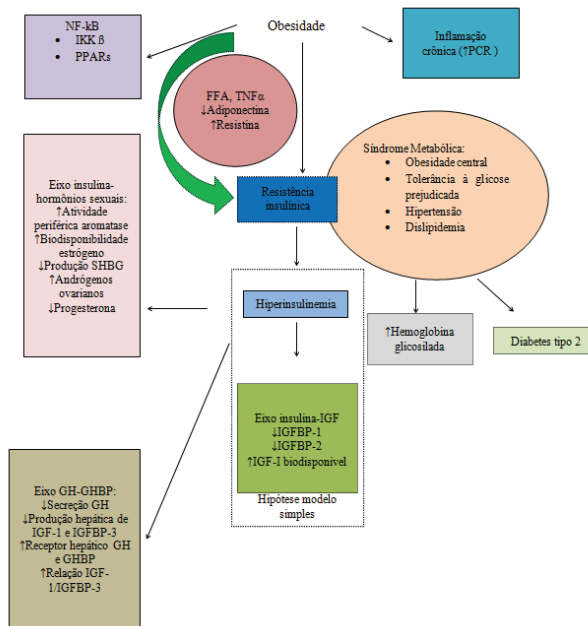
#### *Células estromais adiposas (ASC)*

Para progredir, um tumor precisa superar fatores que limitam seu crescimento, estabelecendo uma neovasculatura, que o abastece com fatores de cresci-

mento e oxigênio. As células estromais mesenquimais (MSC's) derivadas do tecido adiposo e denominadas células estromais adiposas ou adipose stromal cells (ASC), podem ser uma fonte potencial de células progenitoras. Assim, um estudo usando modelo animal evidenciou que a obesidade facilitou o crescimento tumoral, independente de dieta, sugerindo um papel direto do tecido adiposo na progressão do câncer. Quando transplantadas em ratos, elas puderam promover o crescimento tumoral, servindo como progenitores de adipócitos perivascularres<sup>62</sup>.

A patogênese neoplásica pode ser direcionada pela obesidade, através da conversão de ácidos graxos da dieta, ou sintetizados *De novo*, em lipídeos de sinalização tumorigênica, que podem sinalizar para células neoplásicas através de interações autócrinas e parácrinas<sup>25</sup>. As enzimas que sintetizam ou quebram estes lipídeos de sinalização estão desreguladas no câncer, podendo desencadear respostas oncogênicas, incluindo proliferação, motilidade, invasão, crescimento tumoral, respostas imunológicas e metástases<sup>63</sup>. Tais lipídeos incluem: Ácido lisofosfatídico, Prostaglandinas (prostaglandina E2), Esfingosina-1-fosfatase (S1P), Fator Ativador de Plaquetas (PAF) e Fosfoinositídeos (Fosfatidilinositóis)<sup>25</sup>.

Os mecanismos envolvidos na associação entre obesidade e câncer estão resumidos na Figura 1.



**Figura 1.** “Formato complexo” da hipótese insulina-câncer e inter-relações entre obesidade, resistência insulínica e carcinogênese.

Abreviações: NF-κB, fator nuclear κB; IKK β, inibidor de kappa beta quinase; PPARs, receptores ativados por proliferadores de peroxissoma, FFA, ácidos graxos livres; TNFα, fator de necrose tumoral, GH, hormônio do crescimento, IGF, fator de crescimento semelhante à insulina; IGFBP, proteína de ligação do fator de crescimento insulina-like; GHBP, proteína de ligação do hormônio do crescimento.

## 2.5 OBESIDADE E CÂNCER DO APARELHO DIGESTIVO

Entre as neoplasias do aparelho digestivo frequentemente associadas à obesidade, destacam-se o câncer de cólon, pâncreas e esôfago. O câncer de cólon constitui-se na terceira causa mais comum de câncer no mundo. Associa-se à ingestão excessiva de ácidos graxos de origem animal e ingestão deficiente de frutas e verduras ricas em  $\beta$ -caroteno e antioxidantes.

Demonstrou-se associação entre o câncer colorretal e a obesidade, sobretudo no sexo masculino<sup>7</sup>. Uma possível associação com obesidade está na circunferência abdominal e relação cintura-quadril, sobretudo quanto à formação de adenomas em homens<sup>43</sup>. Esta diferença entre os gêneros é especulativa. Uma hipótese é que a gordura abdominal é mais comum em homens do que em mulheres, sendo um fator de risco mais forte que a gordura periférica<sup>64</sup>. Outra possibilidade é o papel protetor dos estrógenos sobre o risco de câncer colorretal<sup>26</sup>.

Outro mecanismo de associação para câncer de cólon é através da proteína guanilato ciclase C (GUCY2C), receptor transmembrana de extrema importância para a homeostase intestinal, abrangendo o equilíbrio de fluidos e eletrólitos, a dinâmica epitelial e as funções antitumorigênica e de barreira intestinal. Recentes descobertas expandiram seu papel homeostático ao revelar um novo eixo endócrino, intestino-cérebro, de regulação do apetite pela GUCY2C hipotalâmica, que responde à uroguanilina derivada do intestino. Além disso, o balanço de energia e supressão do tumor por um sistema receptor único sugere que o eixo hormonal da GUCY2C pode contribuir para a relação entre a obesidade e o câncer colorretal<sup>65</sup>. GUCY2C apresenta expressão elevada em células epiteliais intestinais e é ativada pela guanilina. A obesidade pode induzir a perda da guanilina com silenciamento da GUCY2C, produzindo disfunção epitelial, e aumento da susceptibilidade à carcinogênese<sup>65</sup>.

A obesidade está associada a um risco três vezes maior para adenocarcinoma de esôfago, pela associação com refluxo gastroesofágico crônico<sup>1,4</sup>. Apresenta relação homem/mulher de 3/1<sup>11</sup>. Um precursor reconhecido do adenocarcinoma é a metaplasia intestinal ou esôfago de Barrett. Os doentes com alterações de Barrett tem um aumento de risco de 30-40 vezes maior de desenvolver o adenocarcinoma do esôfago<sup>8</sup>. O consenso existente é que o ácido de longa data e refluxo biliar leva à inflamação crônica, desencadeando uma sequência metaplasia-displasia.

Pacientes com esôfago de Barrett estão mais propensos a apresentar características da síndrome metabólica e adiposidade central. Isso levanta a possibilidade de que a gordura visceral desempenha um papel adicional na patogênese do Barrett além de refluxo simples<sup>8</sup>. Estudo recente concluiu que o polimorfismo comum do gene IGF-IR G1013A modula o risco de obesidade para o adenocarcinoma de esôfago. Estes achados implicam o eixo Fator de Crescimento Insulina-Like na patogênese molecular do adenocarcinoma<sup>66</sup>.

Diante das evidências expostas, sabe-se que o tecido adiposo em expansão pode ter uma contribuição clinicamente relevante no desenvolvimento do câncer. Porém, são necessárias mais investigações a fim de entender melhor os mecanismos moleculares que ligam a função irregular do tecido adiposo no desenvolvimento desta doença, de forma a fornecer novas estratégias terapêuticas para prevenir ou tratá-la.

Não obstante, combater e tratar a obesidade é uma prioridade a fim de reduzir a incidência de mortalidade por neoplasias a ela relacionadas. Desse modo, a identificação de fatores que afetam algum dos componentes do balanço energético para prevenir ou reduzir o peso é uma avenida promissora de pesquisa. Ao mesmo tempo, os mecanismos que modulam a relação obesidade/câncer não estão completamente esclarecidos, devido à natureza complexa e multifatorial da doença, à susceptibilidade genética individual e, parcialmente, devido à ausência de ferramentas de pesquisas apropriadas para identificá-los.

Por outro lado, o desenvolvimento do Projeto Genoma permitiu a aproximação da clínica médica com a Biologia Molecular e, após a sua conclusão em 2003, observou-se um aumento das ciências capazes de estudar a expressão gênica e seus produtos, as proteínas, chamadas de ciências “ômicas”. Assim, com a evidência e evolução dessas linhas científicas tornou-se possível explorar as mudanças do genoma na expressão do perfil genético relacionado a diferentes patologias, tais como a obesidade e o câncer. Ciências como a nutrigenômica, epigenômica, transcriptômica, proteômica e metabolômica permitirão uma melhor compreensão de como alguns fatores podem afetar no metabolismo energético e na carcinogênese relacionada à obesidade, inferindo-a na prática clínica a partir de novas alternativas de prevenção e tratamento a nível molecular.

## 2.6 CIRURGIA DA OBESIDADE E CÂNCER: RESULTADOS

A obesidade é uma condição médica prevenível e dados estatísticos mostram que a perda de peso previne o desenvolvimento de câncer e outras doenças associadas<sup>67</sup>.

Terapêuticas foram propostas para a obesidade grave, porém se revelaram ineficazes com o manuseio clínico para emagrecimento e a manutenção da perda de peso<sup>68</sup>. A cirurgia é considerada, atualmente, a medida mais efetiva no controle desta doença e suas morbidades, proporcionando importante diminuição de mortalidade, a longo prazo, conforme demonstrado por uma metanálise sobre cirurgias bariátricas, que encontrou uma mortalidade de 0,35%<sup>69</sup>.

Assim, a resolução do Conselho Federal de Medicina, de número 1.942/2010, e Ministério da Saúde segue os parâmetros estabelecidos internacionalmente desde 1991 pelo National Institutes of Health<sup>70</sup> e indica a cirurgia bariátrica para obesos quando o IMC for acima de 35 Kg/m<sup>2</sup> com comorbidades ou acima de 40 Kg/m<sup>2</sup>, independente de comorbidades<sup>71</sup>, embora Pories et al. em 2010 sugeriram a reavaliação das diretrizes atuais para cirurgia bariátrica<sup>72</sup>, pois a restrição a esse nível de IMC como principal requisito para indicação parece não refletir o grau ou distribuição de obesidade, discriminando injustamente a composição da gordura corporal e metabólica.

Estudos já relataram efeitos positivos da cirurgia de obesidade no risco de doenças como o câncer, além de reduzir distúrbios metabólicos e DM tipo 2<sup>68,73</sup> apesar de já ter sido evidenciado que o efeito da cirurgia sobre a curva ponderal não é sempre acompanhado por diminuição comparável no risco de neoplasias<sup>74-77</sup>. O estu-

do SOS demonstra que o tratamento cirúrgico está associado à perda de peso sustentada e diminui a mortalidade por melhora das comorbidades, inclusive o câncer, especialmente nas mulheres operadas<sup>68</sup>. Christou e col. demonstraram que o tratamento cirúrgico da obesidade reduziu em 76% o risco de desenvolvimento de câncer. Analisando dois grupos de pacientes, este estudo demonstrou que no grupo controle de 5746 pacientes portadores de obesidade mórbida acompanhados clinicamente por um período de cinco anos, a incidência de neoplasias foi de 8,49%. No grupo de pacientes submetidos ao tratamento cirúrgico (n=1035), a incidência foi de 2,03%<sup>78</sup>. Outros estudos evidenciaram a importância do tratamento cirúrgico na redução da incidência de câncer<sup>79-82</sup>.

Atualmente, a cirurgia bariátrica mais utilizada no Brasil e no mundo é a derivação gástrica em Y de Roux (DGYR). Porém, a gastrectomia vertical, ou sleeve gastrectomy, vem apresentando resultados satisfatórios quanto à curva ponderal e melhora de comorbidades, inclusive efeitos comprovados sobre a SM<sup>83,84</sup>.

Independente do impacto individual das vias metabólicas envolvidas na fisiopatologia e progressão do câncer, é evidente que esta doença caminha lado a lado com a obesidade e um profundo entendimento dos mecanismos envolvidos nesta associação é fundamental.

Considerando que o tecido adiposo promove progressão do câncer, podemos melhorar o resultado desta doença não apenas pelo tratamento a ela direcionado, mas da obesidade em si ao identificar e compreender o comportamento dos marcadores biomoleculares no processo da carcinogênese a ela associada.

## 2.7 CIRURGIA BARIÁTRICA E SEUS EFEITOS NA CARCINOGENESE

Embora os procedimentos bariátricos padronizados sejam realizados por décadas, não se sabe qual técnica deve ser considerada de escolha para cada paciente, já que os tratamentos cirúrgicos disponíveis fornecem diferentes resultados metabólicos, dificultando a comparação. A perda do excesso de peso é, geralmente, aceita como o principal parâmetro para determinar as taxas de sucesso após a cirurgia bariátrica. No entanto, o efeito da cirurgia sobre a curva ponderal não é sempre acompanhado por diminuição comparável no risco de morbidades como o câncer<sup>74,75</sup>. Por esta razão, há uma necessidade de que novas ferramentas proporcionem uma maior compreensão dos mecanismos subjacentes biofuncionais e fortaleçam os resultados biométricos dos atuais estudos de cirurgia bariátrica. O estudo, em larga escala, da expressão, estrutura e função conhecida de proteínas, tem o potencial notável de melhorar a compreensão e a prática da regulação do peso através da cirurgia bariátrica, além da influência dessa perda ponderal sobre as morbidades relacionadas à obesidade. Uma das áreas onde a proteômica pode ter o seu maior potencial está na descoberta de novos marcadores diagnósticos e prognósticos de doenças, como o câncer, e compreender a resposta a uma intervenção cirúrgica. Por este motivo, o momento é propício para este instrumento inaugurar uma nova era na cirurgia bariátrica e metabólica.

Sendo assim, avaliamos, de maneira prospectiva, o perfil de proteínas significativamente expressas no plasma de pacientes obesos no pré-operatório e seis me-

ses após a cirurgia, bem como os efeitos da perda de peso e queda do IMC induzidos pelo tratamento cirúrgico da obesidade na expressão de proteínas relacionadas ao aparecimento de tumores.

O estudo foi desenvolvido no Hospital das Clínicas da Universidade Federal de Pernambuco (UFPE). A análise proteômica foi realizada em colaboração com o Laboratório de Imunopatologia Keizo Asami (LIKA), da UFPE.

A população do estudo foi composta por indivíduos atendidos no ambulatório de Cirurgia Geral do Hospital das Clínicas no período de janeiro de 2011 a junho de 2014, sendo selecionados quarenta pacientes, distribuídos em dois grupos:

1) Grupo controle: composto por dez voluntários eutróficos ( $IMC \leq 25 \text{ Kg/m}^2$ ), ambos sexos e faixa etária de 18 a 65 anos, não submetidos ao tratamento cirúrgico;

2) Grupo de obesos: composto por trinta pacientes portadores de obesidade com indicação de cirurgia bariátrica, ambos sexos, faixa etária de 18 a 65 anos, e subdividido em dois grupos, de acordo com a técnica cirúrgica, a fim de avaliar se haveria diferença significativa quanto à perda de peso entre as técnicas, o que poderia interferir nos resultados da análise proteômica:

2.1) Grupo GV, composto por dezenove pacientes submetidos à gastrectomia vertical;

2.2) Grupo DGYR, constituído por onze pacientes submetidos à derivação gástrica em Y de Roux (DGYR).

Para fins analíticos as amostras foram agrupadas em grupos constituídos de: pacientes controle, pacientes obesos pré-operatório e estes mesmos pacientes após seis meses da intervenção cirúrgica (obesos pós-operatório). Em seguida foram formados *Pools* contendo 30 $\mu$ L de plasma de cada paciente e analisados pela eletroforese bi-dimensional (2-DE).

A eletroforese 2-DE, identificou cerca de 190 spots em cada gel. Destes, 06 spots foram selecionados pela sua intensidade diferenciada em grupos específicos ou pela sua presença em alguns grupos e ausência em outros. É importante mencionar que, após identificação, estes spots referiram-se a proteínas relacionadas ao câncer e/ou obesidade.

Os spots selecionados apresentaram-se com o seguinte comportamento: presentes no grupo obeso pré-operatório (Figura 1), porém ausentes após a cirurgia (Figura 3), da mesma forma que no grupo controle (Figura 2). Estes spots referem-se às proteínas: receptor  $\beta$  do fator de crescimento derivado de plaquetas (PGFR $\beta$ ) (*Spot 3*), trombospondina-2 (TSP2) (*Spot 4*), receptor da apolipoproteína B (ApoB) (*Spot 5*), receptor da lipoproteína de baixa densidade (LDLR), (*Spot 6*), transtirretina (TTR) (*Spot 7*) e isoforma 4 da Podoplanina (PDPN), (*Spot 8*).

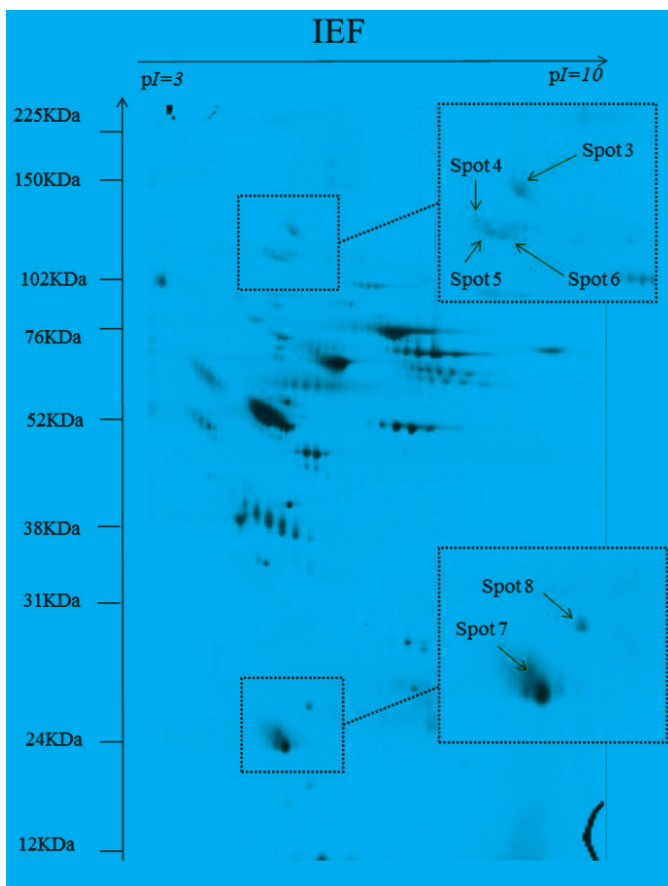
Assim, os pacientes portadores de obesidade apresentam, em seu perfil proteômico, moléculas potencialmente carcinogênicas e a perda de peso, induzida pelo tratamento cirúrgico, promoveu o desaparecimento dessas proteínas, tornando a cirurgia bariátrica um fator protetor para o desenvolvimento de neoplasias. Além disso, identificamos proteínas envolvidas em processos neoplásicos que estão relacionadas à hiperinsulinemia e cujos mecanismos metabólicos não puderam ser evidenciados

no presente estudo, abrindo-se uma promissora oportunidade para novos trabalhos que possam envolver outras áreas das ciências ômicas, como a metabolômica, a fim de identificar os metabólitos envolvidos nessas reações favorecedoras do desenvolvimento tumoral.

Por fim, a cirurgia, no seu arsenal de benefícios relacionados à obesidade, mostra-se como uma promissora alternativa para os pacientes portadores de obesidade na prevenção do câncer.

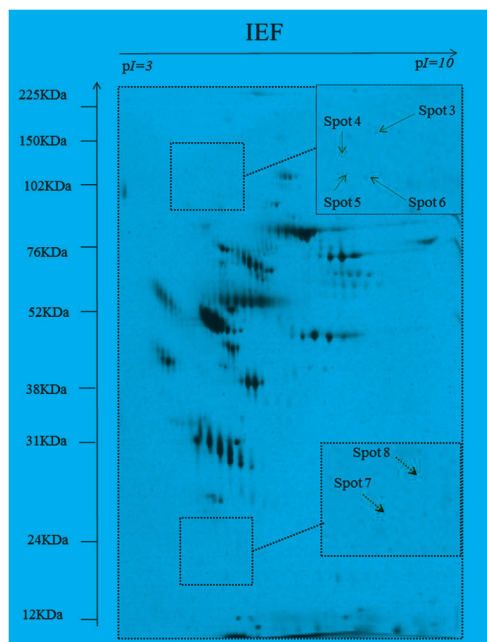
Diante dos resultados, podemos concluir na amostra estudada, que foram identificadas proteínas potencialmente carcinogênicas nos pacientes portadores de obesidade: Receptor da apolipoproteína B, Receptor beta do fator de crescimento derivado de plaquetas, Trombospondina- 2, receptor da Lipoproteína de baixa densidade, Transtirretina e a Podoplanina;

A perda de peso induzida pelas técnicas cirúrgicas DGYR e gastrectomia vertical promoveu a remissão significativa dessas proteínas, independente do grau de obesidade e da concentração de insulina.



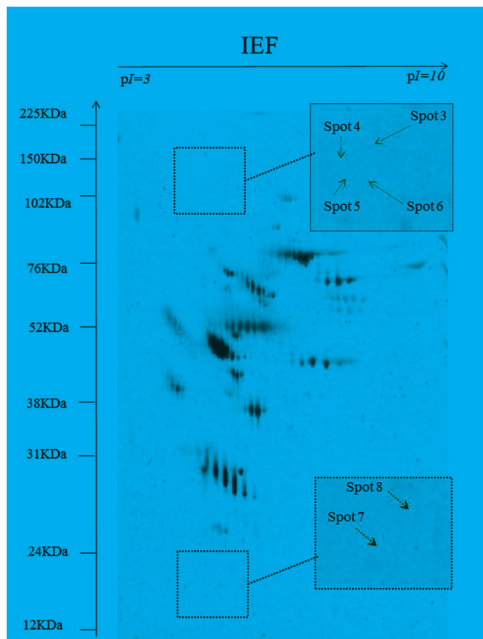
**Pool obesos pré-operatório**

**Figura 2.** Gel analítico de eletroforese bidimensional de proteínas plasmáticas do Pool de pacientes obesos, pré-operatório, corado pelo Coomassie-Blue.



**Pool pacientes eutróficos**

**Figura 3.** Gel analítico de eletroforese bidimensional de proteínas plasmáticas do Pool de pacientes eutróficos (grupo controle) corado pelo Coomassie-Blue.



**Pool obesos pós-operatório**

**Figura 4.** Gel analítico de eletroforese bidimensional de proteínas plasmáticas do Pool de pacientes obesos, pós-operatório, corado pelo Coomassie-Blue.



## REFERÊNCIAS

1. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004 Aug;4(8):579-91.
2. Renehan AG. Bariatric surgery, weight reduction, and cancer prevention. *Lancet Oncol*. 2009 Jul;10(7):640-1.
3. Anderson AS, Caswell S. Obesity management - an opportunity for cancer prevention. *Surgeon*. 2009 Oct;7(5):282-5.
4. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M. Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet*. 2008 Feb 16;371(9612):569-78.
5. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003 Apr 24;348(17):1625-38.
6. Teucher B, Rohrmann S, Kaaks R. Obesity: focus on all-cause mortality and cancer. *Maturitas*. 2010 Feb;65(2):112-6.
7. Larsson SC, Wolk A. Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr*. 2007 Sep;86(3):556-65.
8. International Agency for Research on Cancer. Weight Control and Physical Activity, Volume 6 Lyon: International Agency for Research Cancer 2002:1-315, 30-4.
9. Kaidar-Person O, Bar-Sela G, Person B. The two major epidemics of the twenty-first century: obesity and cancer. *Obes Surg*. 2011 Nov;21(11):1792-7.
10. Basen-Engquist K, Chang M. Obesity and cancer risk: recent review and evidence. *Curr Oncol Rep*. 2011 Feb;13(1):71-6.
11. Pischon T, Nöthlings U, Boeing H. Obesity and cancer. *Proc Nutr Soc*. 2008 May;67(2):128-45.
12. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist*. 2010;15(6):556-65.
13. Siegel EM, Ulrich CM, Poole EM, Holmes RS, Jacobsen PB, Shibata D. The effects of obesity and obesity-related conditions on colorectal cancer prognosis. *Cancer Control*. 2010 Jan;17(1):52-7.
14. Reeves GK, Pirie K, Beral V, et al. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ*. 2007 Dec 1;335(7630):1134.
15. Ryan AM, Duong M, Healy L, Ryan SA, Parekh N, Reynolds JV, Power DG. Obesity, metabolic syndrome and esophageal adenocarcinoma: epidemiology, etiology and new targets. *Cancer Epidemiol*. 2011 Aug;35(4):309-19.
16. Gukovsky I, Li N, Todoric J, Gukovskaya A, Karin M. Inflammation, autophagy, and obesity: common features in the pathogenesis of pancreatitis and pancreatic cancer. *Gastroenterology*. 2013 Jun;144(6):1199-209.e4.
17. Bergström A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer—a quantitative review. *Br J Cancer*. 2001 Sep 28;85(7):984-90.
18. Sun B, Karin M. Obesity, inflammation, and liver cancer. *J Hepatol*. 2012 Mar;56(3):704-13.
19. Vongsuvan R, George J, Qiao L, van der Poorten D. Visceral adiposity in gastrointestinal and hepatic carcinogenesis. *Cancer Lett*. 2013 Mar 1;330(1):1-10.
20. Wiseman M. The second World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research expert report. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. *Proc Nutr Soc*. 2008 Aug;67(3):253-6.
21. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, Lamonte MJ, Stroup AM, Hunt SC. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med*. 2007 Aug 23;357(8):753-61.
22. Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Annu Rev Med*. 2010;61:301-16.

23. Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A. Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab.* 2006 Oct;17(8):328-36.
24. Louie SM, Roberts LS, Nomura DK. Mechanisms linking obesity and cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2013 Oct;1831(10):1499-508.
25. Prieto-Hontoria PL, Pérez-Matute P, Fernández-Galilea M, Bustos M, Martínez JA, Moreno-Aliaga MJ. Role of obesity-associated dysfunctional adipose tissue in cancer: a molecular nutrition approach. *Biochim Biophys Acta.* 2011 Jun;1807(6):664-78.
26. Cottam D, Fisher B, Ziemia A, Atkinson J, Grace B, Ward DC, et al. Tumor growth factor expression in obesity and changes in expression with weight loss: another cause of increased virulence and incidence of cancer in obesity. *Surg Obes Relat Dis.* 2010 Sep-Oct;6(5):538-41.
27. Moulin CM, Rizzo LV, Halpern A. Effect of surgery-induced weight loss on immune function. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol.* 2008 Oct;2(5):617-9.
28. Le Bot N. Obesity-associated gut microbiota induce liver cancer. *Nat Cell Biol.* 2013 Aug;15(8):894.
29. Matthews CE, Sui X, LaMonte MJ, Adams SA, Hébert JR, Blair SN. Metabolic syndrome and risk of death from cancers of the digestive system. *Metabolism.* 2010 Aug;59(8):1231-9.
30. Inoue M, Iwasaki M, Otani T, Sasazuki S, Noda M, Tsugane S. Diabetes mellitus and the risk of cancer: results from a large-scale population-based cohort study in Japan. *Arch Intern Med.* 2006 Sep 25;166(17):1871-7.
31. Martinelli CE Jr, Custódio RJ, Aguiar-Oliveira MH. Physiology of the GH-IGF axis. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2008 Jul;52(5):717-25.
32. Chen JW, Højlund K, Beck-Nielsen H, Sandahl Christiansen J, Orskov H, Frystyk J. Free rather than total circulating insulin-like growth factor-I determines the feedback on growth hormone release in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Jan; 90(1):366-71.
33. Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2002 Jul 3;94(13):972-80.
34. Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science.* 1956 Feb 24;123(3191):309-14.
35. Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev.* 2002 Aug;11 Suppl 2:S94-100.
36. Perks CM, Holly JM. Hormonal mechanisms underlying the relationship between obesity and breast cancer. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 2011 Sep;40(3):485-507, vii.
37. Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH, Dyer AR, Liu K. Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 Apr;11(4):385-91.
38. Amling CL, Riffenburgh RH, Sun L, Moul JW, Lance RS, Kusuda L, et al. Pathologic variables and recurrence rates as related to obesity and race in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J Clin Oncol.* 2004 Feb 1;22(3):439-45.
39. Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, et al. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2008 Dec 17; 300 (23):2754-64.
40. Mu N, Zhu Y, Wang Y, Zhang H, Xue F. Insulin resistance: a significant risk factor of endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2012 Jun; 125 (3):751-7.
41. Liu Z, Yan R, Al-Salman A, Shen Y, Bu Y, Ma J, et al. Epidermal growth factor induces tumour marker AKR1B10 expression through activator protein-1 signalling in hepatocellular carcinoma cells. *Biochem J.* 2012 Mar 1; 442 (2):273-82.
42. Bao B, Wang Z, Li Y, Kong D, Ali S, Banerjee S, et al. The complexities of obesity and diabetes with the development and progression of pancreatic cancer. *Biochim Biophys Acta.* 2011 Apr; 1815 (2):135-46.
43. Morita T, Tabata S, Mineshita M, Mizoue T, Moore MA, Kono S. The metabolic syndrome is associated with increased risk of colorectal adenoma development: the Self-Defense Forces health study. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2005 Oct-Dec;6(4):485-9.

44. Hancke K, Grubeck D, Hauser N, Kreienberg R, Weiss JM. Adipocyte fatty acid-binding protein as a novel prognostic factor in obese breast cancer patients. *Breast Cancer Res Treat.* 2010 Jan;119(2):367-7.
45. Bråkenhielm E, Veitonmäki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, et al. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2004 Feb 24;101(8):2476-81.
46. An W, Bai Y, Deng SX, Gao J, Ben QW, Cai QC, et al. Adiponectin levels in patients with colorectal cancer and adenoma: a meta-analysis. *Eur J Cancer Prev.* 2012 Mar;21(2):126-33.
47. Hoda MR, Popken G. Mitogenic and anti-apoptotic actions of adipocyte-derived hormone leptin in prostate cancer cells. *BJU Int.* 2008 Aug;102(3):383-8.
48. Cheng SP, Yin PH, Chang YC, Lee CH, Huang SY, Chi CW. Differential roles of leptin in regulating cell migration in thyroid cancer cells. *Oncol Rep.* 2010 Jun;23(6):1721-7.
49. Ptak A, Kolaczowska E, Gregoraszczyk EL. Leptin stimulation of cell cycle and inhibition of apoptosis gene and protein expression in OVCAR-3 ovarian cancer cells. *Endocrine.* 2013 Apr;43(2):394-403.
50. Drew JE. Molecular mechanisms linking adipokines to obesity-related colon cancer: focus on leptin. *Proc Nutr Soc.* 2012 Feb;71(1):175-80.
51. Wu MH, Chou YC, Chou WY, Hsu GC, Chu CH, Yu CP, et al. Circulating levels of leptin, adiposity and breast cancer risk. *Br J Cancer.* 2009 Feb 24;100(4):578-82.
52. Sharma D, Saxena NK, Vertino PM, Anania FA. Leptin promotes the proliferative response and invasiveness in human endometrial cancer cells by activating multiple signal-transduction pathways. *Endocr Relat Cancer.* 2006 Jun;13(2):629-40.
53. Gregor MF, Hotamisligil GS. Inflammatory mechanisms in obesity. *Annu Rev Immunol.* 2011;29:415-45.
54. Ungefroren H, Gieseler F, Fliedner S, Lehnert H. Obesity and cancer. *Horm Mol Biol Clin Investig.* 2015 Jan;21(1):5-15.
55. Kulbe H, Thompson R, Wilson JL, Robinson S, Hagemann T, Fatah R, et al. The inflammatory cytokine tumor necrosis factor-alpha generates an autocrine tumor-promoting network in epithelial ovarian cancer cells. *Cancer Res.* 2007 Jan 15;67(2):585-92.
56. Kamigaki M, Sakaue S, Tsujino I, Ohira H, Ikeda D, Itoh N, et al. Oxidative stress provokes atherogenic changes in adipokine gene expression in 3T3-L1 adipocytes. *Biochem Biophys Res Commun.* 2006 Jan 13;339(2):624-32.
57. Katiyar SK, Meeran SM. Obesity increases the risk of UV radiation-induced oxidative stress and activation of MAPK and NF-kappaB signaling. *Free Radic Biol Med.* 2007 Jan 15;42(2):299-310.
58. Hofker M, Wijmenga C. A supersized list of obesity genes. *Nat Genet.* 2009 Feb;41(2):139-40.
59. Kridel SJ, Axelrod F, Rozenkrantz N, Smith JW. Orlistat is a novel inhibitor of fatty acid synthase with anti-tumor activity. *Cancer Res.* 2004 Mar 15;64(6):2070-5.
60. Nomura DK, Long JZ, Niessen S, Hoover HS, Ng SW, Cravatt BF. Monoacylglycerol lipase regulates a fatty acid network that promotes cancer pathogenesis. *Cell.* 2010 Jan 8;140(1):49-61.
61. Nieman KM, Kenny HA, Penicka CV, Ladanyi A, Buell-Gutbrod R, Zillhardt MR, et al. Adipocytes promote ovarian cancer metastasis and provide energy for rapid tumor growth. *Nat Med.* 2011 Oct 30;17(11):1498-503.
62. Zhang Y, Daquinag AC, Amaya-Manzanares F, Sirin O, Tseng C, Kolonin MG. Stromal progenitor cells from endogenous adipose tissue contribute to pericytes and adipocytes that populate the tumor microenvironment. *Cancer Res.* 2012 Oct 15;72(20):5198-208.
63. Wymann MP, Schneiter R. Lipid signalling in disease. *Nat Rev Mol Cell Biol.* 2008 Feb; 9(2):162-76.
64. Yamamoto S, Nakagawa T, Matsushita Y, Kusano S, Hayashi T, Irokawa M, et al. Visceral fat area and markers of insulin resistance in relation to colorectal neoplasia. *Diabetes Care.* 2010 Jan;33(1):184-9.
65. Kim GW, Lin JE, Waldman SA. GUCY2C: at the intersection of obesity and cancer. *Trends Endocrinol Metab.* 2013 Apr;24(4):165-73.

66. MacDonald K, Porter GA, Guernsey DL, Zhao R, Casson AG. A polymorphic variant of the insulin-like growth factor type I receptor gene modifies risk of obesity for esophageal adenocarcinoma. *Cancer Epidemiol.* 2009 Jul;33(1):37-40.
67. McTiernan A. Obesity and cancer: the risks, science, and potential management strategies. *Oncology (Williston Park).* 2005 Jun;19(7):871-81; discussion 881-2, 885-6.
68. Sjöström L, Gummesson A, Sjöström CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H, et al. Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol.* 2009 Jul;10(7):653-62.
69. Buchwald H, Estok R, Fahrbach K, Banel D. Trends in mortality in bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *Surgery.* 2007;147:621-35.
70. NIH conference. Gastrointestinal surgery for severe obesity. Consensus Development Conference Panel. *Ann Intern Med.* 1991 Dec 15;115(12):956-61.
71. Conselho Federal de Medicina B. Resolução Nº 1.942/2010. Estabelece normas seguras para o tratamento cirúrgico da obesidade mórbida, definindo indicações, procedimentos aceitos e equipe. *Diário Oficial da União, Brasil, em 12 de fevereiro de 2010; seção I, p. 72.* 2010.
72. Pories WJ, Dohm LG, Mansfield CJ. Beyond the BMI: the search for better guidelines for bariatric surgery. *Obesity.* 2010;18(5):865-71.
73. Adams TD, Gress RE, Smith SC, Halverson RC, Simper SC, Rosamond WD, Lamonte MJ, Stroup AM, Hunt SC. Long-term mortality after gastric bypass surgery. *N Engl J Med.* 2007 Aug 23;357(8):753-61.
74. Ostlund MP, Lu Y, Lagergren J. Risk of obesity-related cancer after obesity surgery in a population-based cohort study. *Ann Surg.* 2010 Dec;252(6):972-6.
75. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE, Jones K, Grima M, Lambert G, et al. Surgical vs conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA.* 2012 Sep 19;308(11):1142-9.
76. Maestro A, Rigla M, Caixàs A. Does bariatric surgery reduce cancer risk? A review of the literature. *Endocrinol Nutr.* 2015 Mar;62(3):138-43.
77. Casagrande DS1, Rosa DD, Umpierre D, Sarmento RA, Rodrigues CG, Schaan BD. Incidence of cancer following bariatric surgery: systematic review and meta-analysis. *Obes Surg.* 2014 Sep;24(9):1499-509.
78. Christou NV, Lieberman M, Sampalis F, Sampalis JS. Bariatric surgery reduces cancer risk in morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis.* 2008 Nov-Dec;4(6):691-5.
79. Adams TD, Hunt SC. Cancer and obesity: effect of bariatric surgery. *World J Surg* 2009 Oct;33(10):2028-33.
80. Adams TD, Stroup AM, Gress RE, Adams KF, Calle EE, Smith SC, et al. Cancer incidence and mortality after gastric bypass surgery. *Obesity.* 2009 Apr;17(4):796-802.
81. Buchwald H, Oien DM. Bariatric surgery worldwide 2011. *Obes Surg.* 2013 Apr;23(4):427-36.
82. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004 Oct 13;292(14):1724-37.
83. Li JF, Lai DD, Ni B, Sun KX. Comparison of laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass with laparoscopic sleeve gastrectomy for morbid obesity or type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Can J Surg.* 2013 Dec;56(6):E158-64.
84. Benaiges D, Flores Le-Roux JA, Pedro-Botet J, Chillarón JJ, Renard M, Parri A, et al. Sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass are equally effective in correcting insulin resistance. *Int J Surg.* 2013;11(4):309-13.