

## ***Aparato Digestivo, Obesidad y Cáncer***

Andrea Mariel Actis<sup>1</sup>, Delia Outomuro<sup>2</sup>.

### **RESUMEN**

Estadísticas actuales indican que el sobrepeso y la obesidad van en franco incremento, principalmente en países occidentales con alta tasa de industrialización. Simultáneamente se ha incrementado del sedentarismo como consecuencia de las comodidades tecnológicas que ofrece la economía de mercado dominante.

La obesidad, el sedentarismo, el exceso de tejido adiposo de distribución central, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia interactúan para el desarrollo del cáncer. El tejido adiposo visceral es considerado un órgano endócrino que sintetiza y libera citoquinas y péptidos inflamatorios con señales endócrino metabólicas que afectan la proliferación celular. Si bien son varias las neoplasias relacionadas con la obesidad, en este trabajo nos centramos en las neoplasias del aparato digestivo.

**PALABRAS CLAVE:** Aparato Digestivo – Obesidad – Cáncer Digestivo

*Rev. Gastroenterol. Perú; 2010; 30-1: 55-59*

### **ABSTRACT**

Current statistics show that overweight and obesity are seriously increasing, mainly in occidental countries with high industrialization rate. Simultaneously sedentarism has increased as a consequence of technological comforts that the dominant market economy offers.

Obesity, sedentarism, excessive adiposity, especially if centrally distributed, insulin resistance and hyperinsulinemia interact for cancer development. Visceral adipose tissue is considered as an endocrine organ which produces and liberates cytokines and inflammatory peptides with hormonal and metabolic signals.

Although there are several obesity-related types of cancer, in this paper we focus on digestive system tumors.

**KEY WORDS:** Digestive System – Obesity – Digestive Cancer

1. Departamento de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.
2. Profesora Regular Adjunta de Medicina Interna, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Argentina.

## INTRODUCCIÓN

**L**as evidencias actuales indican que el sobrepeso y la obesidad van en franco incremento, principalmente en países occidentales con alta tasa de industrialización. Simultáneamente se ha observado un incremento del sedentarismo como consecuencia de las comodidades tecnológicas que ofrece la economía de mercado dominante<sup>(1)</sup>.

Tanto el sobrepeso como la obesidad vienen acompañados de co-morbilidades preocupantes desde el punto de vista de la salud comunitaria. Entre estas enfermedades se incluyen la diabetes mellitus tipo II, distintos tipos de cáncer y las enfermedades cardiovasculares<sup>(2)</sup>. Es alarmante el hecho de que el número de co-morbilidades sigue en ascenso<sup>(3)</sup>. Resulta cada vez más evidente la necesaria distinción entre el sobrepeso y la obesidad común con el sobrepeso y la obesidad de tipo abdominal<sup>(4)</sup>, ya que la grasa visceral es una fuente importante de adipocitoquinas vinculadas fuertemente al desarrollo de distintas neoplasias<sup>(5)</sup>.

Las pérdidas económicas, derivadas tanto de los costos debidos a la atención de las co-morbilidades como de la falta de productividad de las personas afectadas por el sobrepeso y la obesidad, hacen replantear las estrategias gubernamentales en materia de promoción de la salud y planes de prevención de enfermedades<sup>(6)</sup>.

Entre los cánceres asociados con el sobrepeso y la obesidad se encuentran el cáncer de esófago, colo-rectal, de mama, de endometrio, renal, de hígado y de páncreas<sup>(7)</sup>. El sedentarismo, el exceso de tejido adiposo de distribución central, la resistencia a la insulina, la hiperinsulinemia y varias adipocitoquinas participan en el desarrollo de los distintos tumores<sup>(8)</sup>.

La Sociedad Americana del Cáncer ha informado que las personas obesas tienen aumentado el riesgo de morir debido al cáncer. En EEUU el 14 % de las muertes por cáncer en hombres y 20 % de las muertes en mujeres sucedieron en personas obesas<sup>(9)</sup>.

En el presente trabajo nuestro objetivo es analizar la relación entre sobrepeso y obesidad con el desarrollo de tumores relacionados con el aparato digestivo, en particular con el desarrollo de cáncer colo-rectal, de esófago, de páncreas y hepatocelular. Nos basamos en diferentes estudios llevados a cabo en el Reino Unido, Canadá y Estados Unidos que han evaluado el IMC y su relación con el riesgo de padecer cáncer y con el grado de mortalidad en hombres y mujeres. Estos estudios demuestran que a mayor IMC aumenta la incidencia de cáncer relacionado con el aparato digestivo. Existen escasos datos sobre la prevalencia de sobrepeso y obesidad en Argentina<sup>(10, 11)</sup> y sobre la prevalencia y obesidad en relación con tumores del aparato digestivo en Argentina.

## DEFINICIÓN ACTUAL DE SOBREPESO Y OBESIDAD

Una persona presenta sobrepeso cuando su Índice de Masa Corporal (IMC) es igual o superior a 25 Kg/m<sup>2</sup> y menor a

30 Kg/m<sup>2</sup>, en tanto que presenta obesidad cuando su IMC supere el valor de 30 Kg/m<sup>2</sup>.

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS) una persona presenta sobrepeso abdominal cuando su circunferencia de cintura (Ci) sea superior a 80 cm en mujeres y 94 cm en varones y presenta obesidad abdominal cuando su Ci sea superior a 88 cm en mujeres y 102 cm en varones<sup>(4)</sup>.

## CÁNCER DE COLON Y RECTO

El cáncer colo-rectal es la segunda causa de muerte en países desarrollados. La obesidad y la inactividad física junto con algunos modelos dietéticos que proponen el alto consumo de carnes rojas y procesadas, grasas trans y saturadas y carbohidratos procesados pueden aumentar el riesgo de cáncer colorectal<sup>(8)</sup>. La incidencia de este último es mayor en los países industrializados.

En una revisión bibliográfica efectuada en el Reino Unido se determinaron como factores adversos al sobrepeso y la obesidad y como factor protector a la actividad física para el cáncer de colon, pero no para el de recto<sup>(12)</sup>.

En un estudio de meta-análisis realizado en Canadá<sup>(2)</sup> se determinó que los varones con sobrepeso abdominal presentan un 88% más de probabilidades de sufrir este tipo de cáncer, en tanto que los varones con obesidad abdominal presentaban 193% más probabilidades que las personas con normopeso. En el caso del sobrepeso y la obesidad definidos según el IMC, los resultados en el mismo trabajo fueron de 51% y 95% respectivamente más probabilidades que los varones con normopeso. Demostrando la implicancia de la grasa abdominal en este tipo de cáncer.

En el caso de las mujeres con sobrepeso y obesidad abdominal los resultados indicaron un 25% y un 55% respectivamente más probabilidades comparadas con mujeres normopeso y para sobrepeso y obesidad definidos según el IMC se obtuvo un 45% y un 66% respectivamente, se demostró además que en el caso de las mujeres no había diferencias significativas en las probabilidades entre el sobrepeso y la obesidad central comparada con los datos de sobrepeso y obesidad según el IMC. Otros estudios de meta-análisis confirman que la obesidad guarda una relación directa e independiente de otras causas con el cáncer colo-rectal<sup>(13)</sup>.

El mecanismo que podría estar asociando al sobrepeso y la obesidad con esta enfermedad permanece aun poco esclarecido. Sin embargo, las evidencias sugieren que los hábitos dietarios tales como el alto consumo de carnes rojas, alimentos procesados, azúcar refinada junto con el exceso de calorías favorecen el desarrollo de este tipo de cáncer<sup>(14)</sup>. Sumado a ello, existen estudios que demuestran que la actividad física regular representa un factor protector<sup>(15)</sup>.

## CÁNCER DE ESTÓMAGO Y ESÓFAGO

Existen diferentes factores de riesgo que predisponen para el desarrollo de adenocarcinoma de esófago, adenocarci-

noma gastrocardial, carcinoma esofágico de células escamosas y el adenocarcinoma no gastrocardial. Entre ellos podemos mencionar el tabaquismo, incremento del IMC, reflujo gastroesofágico, una ingesta disminuida de frutas y vegetales, consumo de alcohol y la infección por *Helicobacter pylori*<sup>(16, 17)</sup>. Los factores más fuertemente relacionados en particular con el adenocarcinoma esofágico son el tabaquismo, el aumento del IMC, el bajo consumo de fibras y una historia de reflujo gastroesofágico<sup>(16, 17)</sup>. Un IMC mayor o igual a 35 fue asociado significativamente con un aumento de riesgo de adenocarcinoma de esófago y adenocarcinoma gastrocardial, sin presentar asociación con el adenocarcinoma no gastrocardial<sup>(17)</sup>.

Se ha informado que los varones con sobrepeso o con obesidad tienen respectivamente un 13% y un 21% más probabilidades de sufrir este tipo de enfermedad que los normopeso, en tanto que las mujeres con sobrepeso o con obesidad presentan respectivamente un 15% y un 20% más probabilidades que las normopeso según su IMC<sup>(2)</sup>.

Sin embargo otro estudio demostró que las probabilidades se incrementan notoriamente cuando se trata de obesidad de tipo central, independientemente del valor de IMC<sup>(18)</sup>.

Nuevamente es este caso el mecanismo de acción que explique la relación molecular entre obesidad y cáncer de esófago permanece aún poco esclarecido. Se han sugerido varias hipótesis, entre ellas el reflujo gastroesofágico es una de las más importantes. Este reflujo podría generar una situación de inflamación crónica en el epitelio del esófago que favorecería los cambios proliferativos hacia la neoplasia<sup>(19)</sup>. Otra hipótesis es la relación entre la obesidad y el factor de crecimiento tipo insulina 1 (IGF-1) y la adiponectina, los cuales son producidos por la grasa visceral y presentan actividad proliferativa, principalmente a nivel epitelial<sup>(20)</sup>.

## CÁNCER DE PÁNCREAS

El cáncer de páncreas ocupa el 5to lugar como causa de muerte debido a enfermedad oncológica en los Estados Unidos. Además del cigarrillo, sólo unos pocos factores de riesgo han sido descritos en relación con el cáncer de páncreas<sup>(21)</sup>

Con respecto al cáncer de páncreas y su relación con la obesidad se han efectuado estudios para evaluar su asociación con el tipo de dieta consumida, ya sea rica en frutas y vegetales por un lado o bien alta en carnes y grasas por otro. Hasta el momento no se ha podido demostrar asociación alguna entre el tipo de dieta y esta neoplasia<sup>(22)</sup>.

Otros estudios han encontrado asociaciones estadísticamente significativas entre obesidad, actividad física, altura y riesgo de padecer cáncer de páncreas, informando un 72% más de probabilidades de sufrir la enfermedad en personas obesas con IMC superior a 30 kg/m<sup>2</sup><sup>(23)</sup>.

Dado que la obesidad se relaciona con alteraciones en el metabolismo de glucosa, siendo frecuente además la hiperinsulinemia, una de las hipótesis que trata de explicar la relación entre obesidad y cáncer de páncreas propone que

la hiperinsulinemia incrementaría el flujo sanguíneo local al páncreas favoreciendo la proliferación celular<sup>(24)</sup>.

Un mecanismo alternativo propone que un aumento del IMC se correlaciona con un mayor grado de lipoperoxidación lipídica que causaría aductos en el ADN con la consecuente alteración celular que llevaría al cáncer<sup>(25)</sup>.

## CÁNCER DE HÍGADO

El carcinoma hepatocelular es el cáncer primario de hígado más común. Su incidencia ha estado aumentado en los últimos años y ha llegado a ubicarse en 5to lugar dentro de las enfermedades oncológicas mundiales y como 3ra causa de muerte por cáncer luego del cáncer de pulmón y de estómago en varones<sup>(26)</sup>.

El principal factor de riesgo es la cirrosis, otros factores de riesgo importantes son la hepatitis viral tipo B y C, la hepatitis tóxica, la diabetes mellitus tipo II, el síndrome metabólico y la hepatitis autoinmune.

Se ha informado que la obesidad y la diabetes mellitus estarían asociados con el riesgo de desarrollar carcinoma hepatocelular, presentando los obesos con un IMC superior a 30 Kg/m<sup>2</sup> un 90% más de probabilidades de sufrir esta enfermedad que los pacientes normopeso<sup>(27)</sup>.

Se ha sugerido que la obesidad y el hígado graso podrían estar asociados con la morbimortalidad del cáncer de hígado, constituyéndose en un factor de riesgo independiente para el carcinoma hepatocelular<sup>(28)</sup>.

Se ha propuesto como mecanismo de acción, relacionando la obesidad y el carcinoma hepatocelular, la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia crónica junto con el aumento en los niveles de IGF-1 y de adiponectina que generarían un ambiente proinflamatorio propicio para la proliferación celular.

## CONCLUSIONES

Si bien los datos presentados no son concluyentes para establecer una relación causa-efecto entre obesidad y cáncer, existe suficiente evidencia como para establecer al menos una correlación positiva entre ambos y plantear algunas hipótesis explicativas. Es fundamental, tener en cuenta que el control del peso corporal juega un rol importante ya que la relación entre el exceso de peso y la adiposidad central promueven cambios metabólicos que favorecen la carcinogénesis en diferentes órganos y sistemas<sup>(29)</sup>.

Por otro lado, existe evidencia epidemiológica acerca de que la actividad física reduciría los cánceres de mama y colon. Esta evidencia es más débil para el de próstata (clasificado como probable), pulmón y endometrio (clasificados como posible) e insuficiente para cánceres de otras localizaciones. Los mecanismos biológicos implicados en la asociación de la actividad física y el cáncer incluyen cambios en los niveles hormonales y reducción del porcentaje de grasa corporal<sup>(30)</sup>.

La información disponible indica que efectuar actividad física de moderada a vigorosa 30 a 60 minutos diarios protege contra el cáncer de mama y colon.

De todos modos, es necesaria una mayor comprensión de los mecanismos biológicos para confirmar el efecto protector de la actividad física en el cáncer.

La pérdida de peso mejoraría la insulino resistencia y los niveles séricos de leptina, reduciendo el riesgo de cáncer <sup>(20)</sup>.

El National Cancer Institute está apoyando programas como el de Capacitación en Nutrición y Obesidad de la Universidad de California en Los Angeles, destinados a estudiar tópicos como el tratamiento culturalmente efectivo para el control de peso y del tabaquismo. Por su parte, la División de Control de Cáncer y Ciencias de Población está apoyando la integración de dieta variada con frutas, vegetales y cereales junto a la actividad física para un mejoramiento en el control de cáncer. El programa de control de cáncer PLANET (Plan, Link, Act, Network With Evidence-Based Tools (Planificar, enlazar, actuar, relacionar con herramientas basadas en la evidencia) proporciona información científica sobre

intervenciones relacionadas con la dieta, la actividad física y el programa del NCI 5 A Day For Better Health (5 al Día Para una Mejor Salud), el cual ha incluido mensajes sobre la importancia de mantener un peso saludable y un estilo de vida físicamente activo en sus proyectos de concienciación pública.

En síntesis, podemos concluir como recomendación que, una dieta variada, incluyendo frutas, vegetales y cereales, mantener un peso saludable, realizar actividad física regular, restringir del consumo de alcohol y evitar el tabaquismo, serían fundamentales para disminuir tanto el riesgo de cáncer como de enfermedades cardiovasculares <sup>(7)</sup>.

#### **Correspondencia:**

Prof. Dra. Delia Outomuro  
Facultad de Medicina - UBA  
Paraguay 2155 – 1er piso – Ciudad Autónoma de Buenos Aires  
CP 1121 - Buenos Aires – Argentina  
Tel: +54-11-5950-9500 int. 2102  
e-mail: deliaoutomuro@gmail.com

#### **REFERENCIAS**

- HASLAM DW, JAMES WP. Obesity. *Lancet* 2005, 366:1197-1209.
- GUH DP, ZHANG W, BANSBACK N, AMARSI Z, BIRMINGHAM L, ANIS AH. The incidence of comorbidities related to obesity and overweight: A systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009, 9:88.
- BIANCHINI F, KAAKS R, VAINIO H. Overweight, obesity, and cancer risk. *The Lancet Oncology* 2002; 3(9):565-574.
- World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. World Health Organization Technical Report Series N° 894; Geneva, 2000.
- JANSSEN I, KATZMARZYK PT, ROSS R. Waist circumference and not body mass index explains obesity-related health risk. *Am J Clin Nutr* 2004, 79(3): 379-384.
- MCCORMICK B, STONE I, Corporate Analytical T. Economic costs of obesity and the case for government intervention. *Obes Rev* 2007, 8(Suppl 1): 161-164.
- KEY TJ, ALLENNE, SPENCER EA, TRAVIS RC. The effect of diet on risk of cancer. *Lancet* 2002, 360(9336):861-8.
- GIOVANNUCCI E. Diet, body weight, and colorectal cancer: a summary of the epidemiologic evidence. *J Women Health (Larchmt)*. 2003, 12(2):173-82.
- CALLE E, RODRIGUEZ C, WALKER-THURMOND K, THUN MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *The New England Journal of Medicine* 2003, 348 (17), 1625-1638.
- FILOZOF C, GONZALEZ C, SEREDAY M, MAZZA C, BRAGUINSKY J. Obesity prevalence and trends in Latin-American countries. *Obesity reviews: an official journal of the International Association for the Study of Obesity* 2001, 2 (2), 99-106.
- DE SEREDAY M, GONZALEZ C, GIORGINI D, DE LOREDO L, BRAGUINSKY J, COBENAS C, LIBMAN C, TESONE C. Prevalence of diabetes, obesity, hypertension and hyperlipidemia in the central area of Argentina. *Diabetes and Metabolism* 2004, 30 (4), 335-339.
- JOHNSON IT, LUND EK. Review article: nutrition, obesity and colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007 Jul 15; 26(2):161-8.
- MOGHADDAM AA, WOODWARD M, HUXLEY R. Obesity and risk of colorectal cancer: A meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007, 16(12):2533-47.
- LARSSON SC, WOLK A. Meat consumption and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of prospective studies. *Int. J Cancer* 2006, 119: 2657-64.

14. FRIEDENREICH CM. Physical activity and cancer prevention: from observational to intervention research. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001, 10: 287-301.
15. LAGERGEN J. Adenocarcinoma of esophagus: what exactly is the size of the problem and who is at risk? *Gut*. 2005, 54 (Suppl 1): 1-5.
16. ABNET C, FREEDMAN N, HOLLEMBECK A, FRAUMENI J, LEITZMAN M, SCHATZKIN A. A prospective study of BMI and risk of esophageal and gastric adenocarcinoma. *Eur J Cancer*. 2008, 44(3):465-71.
17. CORLEY DA, KUBO A, ZHAO W. Abdominal obesity and the risk of esophageal and gastric cardia carcinomas. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008, 17(2): 352-8.
18. CORLEY DA, KUBO A, ZHAO W. Abdominal obesity, ethnicity and gastro-oesophageal reflux symptoms. *Gut* 2007, 56:756-62.
19. RENEHAN AG, ZWAHLEN M, MINDER C, O'DWYER ST, SHALET SM; EGGER M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet* 2004, 363:1346-53.
20. AHLGREN JD. Epidemiology and risk factors in pancreatic cancer. *Semin Oncol* 1996, 23:241-250.
21. MICHAUD D, SKINNER H, WU K, GIOVANNUCCI E, WILLET W, COLDITZ G, FUCHS C. Dietary patterns and pancreatic cancer risk in men and women. *J Nat Cancer Inst*. 2005, 97(7):518-24.
22. MICHAUD D, GIOVANNUCCI E, WILLET W, COLDITZ G, STAMPFER MJ, FUCHS CS. Physical activity, obesity, height, and the risk of pancreatic cancer. *JAMA* 2001, 286:921-929.
23. FISHER WE, BOROS LG, SCHIRMER WJ. Insulin promotes pancreatic cancer: evidence for endocrine influence on exocrine pancreatic tumors. *J Surg Res*. 1996, 63:310-313.
24. WANG M, ABBRUZZESE JL, FRIESS H, HITTELMAN WN, EVANS DB, ABBRUZZESE MC, CHIAO P, LI D. DNA adducts in human pancreatic tissues and their potential role in carcinogenesis. *Cancer Res*. 1998, 58:38-41.
25. GOMAA AI, KHAN SA, TOLEDANO MB, WAKED I, TAYLOR-ROBINSON SD. Hepatocellular carcinoma: epidemiology, risk factors and pathogenesis. *World J Gastroenterol*. 2008, 14:4300-8.
26. POLESEL J, ZUCCHETTO A, MONTELLA M, DEL MASO L, CRISPO A, LA VECCHIA C et al. The impact of obesity and diabetes mellitus on the risk of hepatocellular carcinoma. *Ann Oncol* 2009, 20:353-7.
27. QIAN Y, FAN JG. OBESITY, fatty liver and liver cancer. *Hepatobiliary Pancreat Dis Int*. 2005, 4:173-7.
28. FRIEDENREICH CM, ORENSTEIN MR. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr*. 2002; 132(11 suppl): 3456S-3464S.
29. KRUK J, ABOUL-ENEIN HY. Physical activity in the prevention of cancer. *Asian Pac Cancer Prev*. 2006, 7(1):11-21.