

OBESITAT I CÀNCER

IMMA RAFECAS, JOSÉ ANTONIO FERNÁNDEZ-LÓPEZ, XAVIER REMESAR I MARIÀ ALEMANY

Grup de Recerca Nitrogen-Obesitat. Centre de Recerca en Nutrició i Ciència dels Aliments. Universitat de Barcelona.

Adreça per a la correspondència: Grup de Recerca Nitrogen-Obesitat. Centre de Recerca en Nutrició i Ciència dels Aliments. Universitat de Barcelona. Diagonal, 645. 08028 Barcelona.

RESUM

L'obesitat no és un factor significatiu de risc, per si mateixa, en l'aparició o l'agreujament de molts tipus de càncer. Moltes vegades és probable que els mateixos factors ambientals, especialment de la dieta, que potencien o faciliten l'aparició de tumors, siguin també els que propicien l'aparició de l'obesitat, encara que no hi ha una relació directa entre ambdós processos patològics. Aquests processos són essencialment de tres tipus: *a*) factors que determinen alteracions hormonals que afecten els mecanismes de control del pes corporal, la dinàmica dels substrats metabòlics i el recanvi i la funció d'andrògens i estrògens, induint l'obesitat i al mateix temps ajudant a potenciar alguns tipus de càncer hormonodependent, com ara els càncers de mama, d'endometri i d'ovari; *b*) l'alteració de la dieta i de la seva composició, amb predomini de nivells elevats d'ingestió de greixos insaturats d'origen animal, amb una sobrecàrrega d'hormones exògenes, insuficiència d'aportació vitamínica i escassetat de fibra — aquest tipus de dieta probablement afavoreix el desenvolupament i el manteniment de l'obesitat, però també el de l'aparició i el desenvolupament de neoplàsies —, i *c*) a aquests factors cal afegir els condicionants gènics o factors que predisposen l'organisme a l'aparició de l'obesitat i del càncer. Segons això, podem concloure que, si bé els obesos tenen sovint una incidència més elevada d'alguns tipus de càncer que les persones amb normopés, no és en gran part una conseqüència directa de l'obesitat, sinó que aquesta probablement és deguda en part a les mateixes causes que el càncer; ambdues malalties afecten les mateixes persones per la seva predisposició gènica i/o exposició a factors ambientals.

SUMMARY

Obesity does not constitute by itself a significant risk factor for the growth and maintenance of many types of cancer. In many cases, it is highly probable that the same environmental factors. Especially dietary factors that promote or sustain tumours may also induce the appearance and maintenance of obesity, in spite of a lack of direct links between both pathologies. There are three main classes of processes inducing both obesity and cancer: a) Factors determining hormonal alterations that affect the mechanisms controlling body weight, metabolic substrate handling and the function and turnover of androgen and estrogen hormones. These factors induce obesity, but also help promote some types of hormone-dependent tumours, such as breast, endometrial and ovarian cancer. b) Dietary modifications affecting the mass and composition of nutrients, with high unsaturated animal fats intake which carry a high load of exogenous hormones, coupled with inadequate vitamin and fibre supply; this type of diet probably increases the risk of development and maintenance of obesity, but also the appearance and growth of neoplastic tissue. To these factors we must add: c) Genic conditioning factors, which facilitate the development of obesity and cancer. We can conclude, then, that in spite of the higher incidence of some types of cancer in the obese than in normal weight individuals, this incidence is not a direct consequence of obesity, since this disease may be in part caused by the same factors than the cancer; both diseases affect the same people because of their genetic heritage and/or environmental exposure.

INTRODUCCIÓ

El càncer és una malaltia deguda al desajustament dels mecanismes que controlen el cicle cel·lular i la diferenciació. A la figura 1 es presenta un esquema-resum dels mecanismes de la carcinogènesi i de la influència que sobre aquests plantegen els aspectes infecciosos, genètics, ambientals, de la dieta i endocrins. El mecanisme bàsic de la carcinogènesi comença sovint per una agressió química, la d'un carcinogen, que altera l'ADN o la seva replicació. Això pot comportar l'aparició de mutacions, l'activació d'oncògens, el bloqueig de gens supressors o la pèrdua de la capacitat dels sistemes de reparació de l'ADN. La conseqüència d'aquests efectes és una alteració de l'ADN cel·lular que porta conseqüències per al desenvolupament del cicle cel·lular i produeix una divisió cel·lular alterada amb modificació de la funció prevista per la cèl·lula. La pèrdua de diferenciació i conservació de la

capacitat de dividir-se genera una lesió cancerosa que es pot desenvolupar mitjançant una proliferació incontrolada i donar un càncer que es pot metastatitzar i escampar el creixement descontrolat a altres parts de l'organisme. En tot aquest procés hi intervenen mecanismes de control i reparació (a més de l'apoptosi) que permeten reconduir la situació mitjançant la destrucció o la reparació de l'ADN alterat i la destrucció de les cèl·lules afectades, impedit-ne la proliferació i la pèrdua de funció. Cal indicar que, sovint, és la mateixa alteració dels mecanismes de control la que condueix a la proliferació cancerosa. El procés de carcinogènesi pot ser induït o ajudat per diversos components de la dieta o bé per altres factors ambientals i/o endocrins (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 1997).

L'obesitat és una alteració patològica dels mecanismes de control del pes corporal d'etiologia múltiple i complexa que compor-

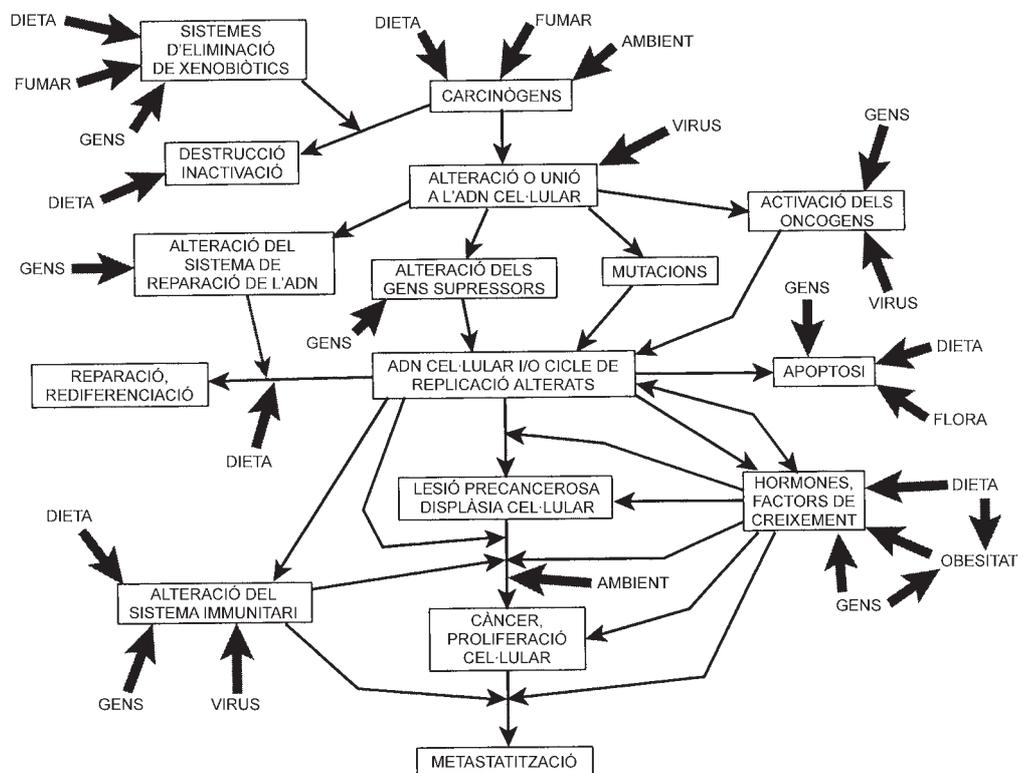


FIGURA 1. Elements principals que intervenen en l'etiopatogènia del càncer.

ta un increment exagerat de les reserves grasses del cos, molt per sobre de les necessitats fisiològiques (figura 2). Aquesta acumulació portarà ser conseqüència d'una disfunció de base endocrina i/o neural, que sovint esdevé per si mateixa un component patològic. D'aquesta manera, l'obesitat agreuja un nombre significatiu de malalties cardiovasculars i respiratòries, de l'aparell digestiu, la pell i, òbviament, el sistema esquelètic (Van Itallie, 1992). L'abundor relativa d'alguns substrats energètics pot ser un factor complementari al manteniment i l'expansió d'algunes neoplàsies, però és precisament l'alteració de l'equilibri hormonal el factor que potser té més importància en el desenvolupament i la potenciació d'algunes formes de càncer per l'obesitat (Carroll, 1998).

L'obesitat és conseqüència d'un desajustament metabòlic de base genètica o parcialment genètica, afectada per l'ambient i, especialment, per la nutrició, tant des del punt de vista d'aportació energètica global com de la influència de l'abundor —o del dèficit— d'alguns nutrients (Alemany, 1992). També influeixen en l'obesitat i en el càncer les proporcions d'alguns microcomponents i tòxics dels aliments, que poden fer el paper d'agents desencadenants (Chen Y *et al.*, 1990; Sky-Peck, 1986).

El fet que en l'obesitat hi hagi un creixement desmesurat i incontrolable d'un determinat teixit, l'adipós, permet establir algunes comparacions amb el càncer, comparacions, però, que no poden passar d'aquesta coincidència, car l'etiopatogènia d'ambdues

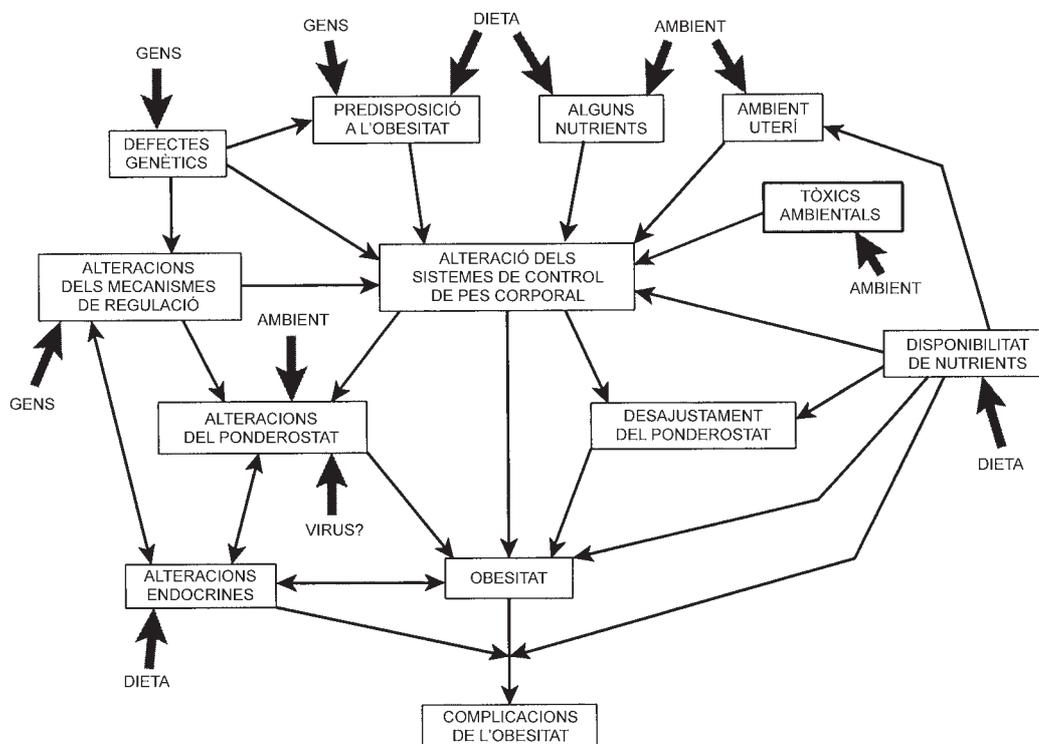


FIGURA 2. Elements principals que intervien en l'etiopatogènia de l'obesitat.

malalties no és coincident. A més, en l'obesitat el creixement del teixit adipós és generalitzat en diverses localitzacions corporals, hi ha una clara resposta al control hormonal i nerviós — malgrat que sovint el defecte està en aquest mateix control —, i les cèl·lules mantenen les seves funcions, la diferenciació i la capacitat metabòlica original o poc alterada. En tot moment actuen dins el context homeostàtic regulat de l'organisme. D'altra banda, en el càncer, les cèl·lules pateixen transformacions profundes, deixen de realitzar la seva tasca en un context homeostàtic i esdevenen un component aliè, parasític, que drena recursos i que no respon a les ordres dels sistemes reguladors (Romeu *et al.*, 1986). En el cas del càncer, el defecte és inicialment molt localitzat i no es generalitza mai, malgrat que es pot escam-

par i pot anorrear la capacitat funcional de l'organisme.

El càncer manté una estreta relació amb els mecanismes de control del pes corporal, car un dels símptomes més comuns del càncer és el ràpid i sovint inexplicable aprimament (Heber *et al.*, 1986). Aquest és degut, essencialment, a la secreció exagerada de citocines, com el TNF, que indueixen un buidament de les reserves energètiques, a l'hora que una marcada disminució de la massa muscular (Smith, 1993), però també és degut a alteracions endocrines, el drenatge selectiu de nutrients (com ara la glucosa i la glutamina en alguns tipus de càncers [Bagetto, 1992; Matsuno, 1987]), el creixement destructiu d'estructures funcionals necessàries i el drenatge massiu de recursos energètics i plàstics (Munro, 1977; Schneeberger *et*

al., 1989) i una profunda alteració del recanvi proteic (Smith *et al.*, 1993). Sovint, els sistemes de defensa de l'organisme també poden produir alguns danys col·laterals, com ara la disminució reactiva de la disponibilitat d'alguns micronutrients, l'exemple del ferro (Weinberg, 1984), o la potenciació d'alguns sistemes de protecció immunitària que poden estendre els danys a altres estructures.

Sovint els càncers comporten la pèrdua de la gana, bé sigui induïda per alteracions endocrines i de la utilització desajustada de nutrients o bé per problemes funcionals del mateix sistema digestiu conseqüència dels danys a les estructures; a aquests efectes cal afegir el dolor i la secreció pal·liativa d'endorfines (i sovint de fàrmacs d'efectes comparables) que tenen un marcat efecte anorèctic (Bernstein, 1986).

Cal indicar que la major part de la informació de què disposem sobre les relacions entre el càncer i l'obesitat provenen d'estudis epidemiològics (Deslypere, 1995). Hi ha molt poca informació sobre els mecanismes moleculars, íntims, de relació entre ambdues malalties, de la mateixa manera que la informació de què disposem sobre els mateixos mecanismes etiopatogènics de l'obesitat i del càncer fa relativament poc temps que comença a arribar de manera significativa. En general, la informació epidemiològica sols indica l'existència de correlacions, no ens pot donar més indicacions causals (Thorling, 1996). Com que en l'obesitat hi ha un component *dieta* molt important, i precisament les correlacions entre tipus de dieta i el consum d'alguns aliments amb certs tipus de càncer són molt elevades, es fa difícil diferenciar fins a quin punt la correlació entre càncer i obesitat és real i no una simple conseqüència de l'existència de correlacions entre obesitat i dieta i entre dieta i càncer. Per això podem acceptar d'antuvi que la determinació de l'obesitat com a factor de risc per

al càncer no és en gran mesura una conseqüència directa d'aquesta obesitat sinó que depèn sobretot dels canvis en la dieta, dels hàbits alimentaris i d'altres factors que hi estan relacionats (Thorling, 1996). L'efecte de la dieta sobre el càncer ha estat àmpliament revisada i en alguns casos s'ha comprovat l'existència de relacions directes entre alguns aliments i tipus de càncer (Miller *et al.*, 1994; World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research Food, 1997).

Malgrat que la incidència de l'obesitat en el procés de carcinogènesi queda així molt limitada, encara hi ha alguns tipus de càncer la freqüència dels quals no es pot explicar solament per factors de la dieta, però sí que en gran mesura es poden justificar per les alteracions endocrines que l'obesitat genera. La taula 1 presenta els tipus de càncer pels quals hom ha trobat un increment de risc en persones obeses. Com es pot observar, hi ha dos grans grups, l'un més aviat dependent de factors hormonals, com els tumors de mama i pròstata, i un altre centrat en el tracte gastrointestinal i òrgans esplànctics; com el de còlon i recte. Així doncs, a grans trets podem diferenciar els tumors afectats per l'obesitat en dos grups, els dependents d'hormones i els relacionats amb la dieta i el metabolisme de nutrients (Anònim, 1995).

En l'obesitat es produeixen importants canvis en l'ambient hormonal, que s'han es-

TAULA 1. Tipus de càncer per a la freqüència dels quals ha estat descrita una correlació positiva amb l'obesitat.

<i>Principal relació causal amb l'obesitat</i>	
<i>Hormonal</i>	<i>Dieta</i>
Mama	Ovari
Endometri	Còlon i recte
Pàncrees	Bufeta biliar
	Ronyó
	Pròstata

tat resumit a la taula 2. Els efectes els podem diferenciar en tres grans grups:

a) Els derivats de l'alteració de la funció glucocorticoide.

b) Els que afecten les hormones esteroidals sexuals i relacionades amb el desenvolupament.

c) Efectes que afecten la insulina i altres hormones de l'homeostasi energètica.

Els tres grups tenen un elevat grau de superposició, com correspon a la majoria d'hormones, però en termes generals comporten tres grans grups de canvis que generen o són conseqüència de l'obesitat (un punt molt important que enca-

TAULA 2. Principals alteracions endocrines associades amb l'obesitat.

Principals alteracions endocrines associades amb l'obesitat

Cortisol

- Potenciació de la resposta glucocorticoide davant l'estrès.
- Descens dels nivells de la CBG (globulina transportadora de cortisol/corticosterona).
- Nivells de cortisol lliure més elevats, excreció de cortisol de 24 h més elevada:
 - Increment dels efectes del cortisol.

Progesterona

- Descens dels nivells circulants de progesterona.

Testosterona

- Efectes més marcats dels estrògens, més abundants en els obesos.
- Descens dels nivells de la SHBG (globulina transportadora d'hormones sexuals) i competència per la SHBG de la testosterona i l'estradiol:
 - Disminució dels nivells de testosterona en mascles i efectes androgènics menys marcats en mascles.
 - Manteniment de nivells relativament elevats d'andrògens en femelles i efectes androgènics (promoció del greix visceral i resistència a la insulina) més marcats en femelles.

Estradiol

- Nivells més elevats, conseqüència de la hidroxilació de l'estrone, més abundant.

Estrone

- Activa aromatització dels andrògens per una massa més gran de teixit adipós que conté aromatas, reacció que genera estrone.
- Nivells circulants d'estrone lliure (i sulfatada) més grans en obesos, independentment del sexe.

Oleïlestrone

- Nivells circulants més baixos dels que correspondria per la massa adiposa; relació oleïlestrone/estrone elevada.

Leptina

- Nivells circulants elevats en l'obesitat, conseqüència d'una massa de greix gran. Nivells més elevats en femelles que en mascles i més alts en l'obesitat perifèrica o subcutània que en la visceral.

Hormona de creixement

- Nivells circulants més baixos.

Insulina

- Nivells més elevats i increment de la secreció.
 - Menor capacitat insulínolítica del fetge i increment de la destrucció perifèrica d'insulina.
 - Resistència a la insulina deguda en part a una efectivitat més alta del cortisol, hiperieptinèmia, nivells més elevats d'àcids grassos lliures, alteracions en la testosterona i descens de l'hormona de creixement.
-

ra no ha estat explicat prou satisfactòriament):

1) Hi ha una acció glucocorticoide més marcada i una susceptibilitat a l'estrès més alta (Björntorp, 1995).

2) Hi ha un superàvit d'estrògens (Judd *et al.*, 1976) i una disfunció androgènica (Zumoff *et al.*, 1990).

3) Hi ha resistència a la insulina (Caro, 1991; Walker, 1995), amb alteració dels mecanismes de control del pes corporal i d'acumulació de reserves (Simopoulos, 1992).

Cal remarcar que els glucocorticoides actuen disminuint l'activitat del sistema immunitari, i que la seva funció primordial és la de corregir els estralls causats per l'estrès metabòlic; així un nivell elevat d'aquestes hormones pot ajudar a reduir l'activitat immunitària, un dels elements interns de lluita contra el càncer. De l'altra banda, els estrògens (β -estradiol) i l'estrone potencien el creixement de determinats teixits i òrgans, relacionats amb la reproducció i el creixement. Un gran excés d'estrògens i estrone pot afavorir el creixement de tumors que tinguin receptors per aquestes hormones i, en general, dels tumors derivats de teixits amb una alta densitat d'aquest tipus de receptors (Hershcopf, 1987). Quant a la insulina i la regulació de la seva síntesi i utilització, i pel que fa a la leptina i la oleilestrone, la seva influència no és gaire clara, excepte pel que tenen de potenciació del creixement d'alguns teixits. En aquest sentit cal recordar que la leptina és un factor essencial per al desenvolupament dels òrgans i teixits relacionats amb la reproducció (Barash *et al.*, 1996), i els seus elevats nivells propis de l'obesitat (Clayton *et al.*, 1997) podrien tenir un efecte sinèrgic sobre el creixement d'alguns tumors. D'altra banda, el TNF és un poderós inhibidor de la secreció de leptina (Yamaguchi *et al.*, 1998) fet que comporta una dismi-

nució dels nivells circulants de leptina en individus que pateixen càncer, tot i que aquesta reducció seria també lògica en disminuir les reserves grasses per la caquèxia induïda pel mateix TNF (Holden *et al.*, 1996).

Càncer de mama

El càncer de mama és un dels més estesos, sobretot en dones. Hi ha hagut un cert grau de confusió sobre la possible influència de l'obesitat en el desenvolupament i sosteniment del càncer de mama en dones – en homes és bastant rar – ja que aquesta influència depenia sobretot del grup de dones al qual es feia l'estudi prospectiu (Carroll, 1998). Avui en dia hi ha un cert consens a acceptar que hi ha una correlació negativa entre la incidència de tumors de mama i l'obesitat en dones que no han arribat a la menopausa (Cleary *et al.*, 1997). De fet el grup de dones amb més probabilitat de patir aquesta neoplàsia són, precisament, les dones joves i primes (Swanson *et al.*, 1996). Aquesta tendència, però, s'inverteix un cop es produeixen els canvis hormonals del climateri, de manera que les dones postmenopàusiques obesas tenen més probabilitats de manifestar un càncer de mama que les més primes (Tornberg *et al.*, 1993). El risc de patir càncer, doncs, depèn dualment de la funció ovàrica i de la massa de greix. Cal remarcar, però, que el greix visceral pot incrementar el risc en comparació amb el greix subcutani, de manera que les dones amb obesitat androide tenen un risc més gran de patir càncer que les de distribució ginoide (Schapira *et al.*, 1994).

L'explicació d'aquestes diferències ha estat atribuïda a la secreció d'estrògens per l'ovari i el mateix teixit adipós, que en l'obesitat adquireix un paper molt important com a font d'estrone (Killinger *et al.*, 1995), que després es pot reduir a β -estradiol i manifestar així un fort efecte estrogènic. Aquest

és un punt no gaire ben estudiat, ja que l'estrona no té pràcticament efectes estrogènics però sí que manifesta una forta capacitat d'induir el creixement d'alguns teixits (mamari, adipós), i afavorir la deposició de proteïna i greix, mentre que l'estradiol té efectes contraris quant a l'acumulació de matèria pròpia (Lobo *et al.*, 1993) i, en canvi, induïx forts efectes de diferenciació sexual i hipertròfia d'alguns teixits sensibles, com l'úter (Hoopes *et al.*, 1997). Segons això, les dones amb poc greix i una funció ovàrica normal tindrien un cert predomini del β -estradiol i les dones joves grasses, en canvi, tindrien valors similars de β -estradiol però amb molta més producció d'estrona. En arribar al climateri, en tots dos casos es perdria l'efecte compensador del β -estradiol i llavors la sobreproducció d'estrona provocaria un desajustament que potser podria ajudar al desenvolupament del càncer, de la mateixa manera que en les dones joves primes el desajustament del costat del β -estradiol també podria afavorir el creixement neoplàsic.

Els efectes dels estrògens sobre el càncer de mama han estat atribuïts a quatre efectes complementaris (Stoll, 1994):

a) L'increment dels nivells d'estrògens per l'efecte de l'increment d'aromatasa descrit més amunt.

b) Un increment de la fracció activa del β -estradiol, conseqüència d'uns nivells de la globulina transportadora d'hormones sexuals (SHBG) més baixa (Zumoff *et al.*, 1990). L'estrona no s'uneix a aquesta globulina.

c) Estimulació del teixit mamari per la presència més gran d'andrògens.

d) Increment de la proliferació de l'epiteli mamari induïda per la sinergia entre els esteroides sexuals i el IGF-I.

Òbviament necessitem molta més informació que permeti esbrinar millor aquests

efectes. Malgrat tot, el que sembla clar és la necessitat homeostàtica de mantenir en equilibri les secrecions d'estradiol i d'estrona com a garantia de desenvolupament harmònic del cicle vital de la dona i de la prevenció de l'aparició de càncers dependents d'hormones.

Càncer d'endometri

El càncer d'endometri és, potser, el tipus de càncer en què la correlació amb l'obesitat és més estreta (Thorling, 1996). Alguns autors han arribat a indicar que el risc entre persones obesas és molt més elevat que entre persones amb normopés (Hill, 1994). És molt probable que el factor potenciador més important d'aquest tipus de càncer és l'elevat ambient estrogènic de les dones obesas i les alteracions del cicle ovàric que pateixen sovint, el que fa que es perdi en gran mesura l'efecte protector de la progesterona, en part per alteració del cicle i en part per la menor secreció d'aquesta hormona en l'obesitat (Sherman *et al.*, 1974). Cal remarcar que les dones que pateixen aquest tipus de càncer acostumen a ser gent més aviat gran, amb una gran obesitat de llarga durada. La incidència de diabetis i d'altres alteracions metabòliques és elevada (Elwood, 1977). Les explicacions endocrines no sempre són senzilles, i malgrat que hom culpabilitza d'aquest tipus de càncer sobretot els estrògens i la relativa manca de progesterona, cal remarcar que hi ha exemples, en poblacions desplaçades amb una mateixa base genètica, que manifesten grans diferències quant a la incidència, fet que fa pensar en la possibilitat que algun factor ambiental no conegut pugui tenir una importància cabdal en el desenvolupament d'aquests càncers (Salmi, 1979). La incidència en dones múltiples és més reduïda, cosa que sembla indicar que haver gestat dona una certa protecció contra aquesta forma de càncer (Thorling, 1996).

Càncer de pàncrees

Alguns autors han trobat una certa correlació entre obesitat i la incidència de càncer de pàncrees (Carroll, 1998), un dels més mortífers. S'ha especulat amb la possibilitat que aquest tipus de tumor sigui també dependent d'hormones, específicament d'estrògens, car s'ha observat algun efecte inhibidor de càncers de pàncrees amb l'antagonista específic tamoxifèn (Potischman *et al.*, 1996).

Càncer d'ovari

Hi ha nombroses indicacions de l'existència de correlació entre obesitat i el risc de patir càncer d'ovari (Moller *et al.*, 1994; Mink *et al.*, 1996). També hi ha estudis que indiquen que l'obesitat no és un factor significatiu en la incidència d'aquest tipus de càncer (Thorling, 1996), fins i tot ha estat indicat que l'obesitat podia tenir un cert efecte protector davant d'aquesta forma de càncer (Parazzini *et al.*, 1997), en paral·lel a una història prèvia de gestacions (Beral *et al.*, 1978) i, principalment a la ingestió d'una dieta rica en fibra i sobretot en carotens o vitamina A (Byers *et al.*, 1983; Engle *et al.*, 1991). L'etiologia del càncer d'ovari, malgrat que aquest és un òrgan endocrí, molt influït pels estrògens, sembla que no depèn de l'obesitat sinó, essencialment, de components de la dieta, especialment greixos i aliments d'origen animal units a una manca relativa de fibra i vitamines (Cramer *et al.*, 1984; Risch *et al.*, 1994).

Cal remarcar, però, que el greix animal conté quantitats molt elevades d'estrona esterificada (Remesar *et al.*, 1998), i que aquesta pot ser incorporada al nostre organisme amb el procés de la digestió. Aquesta estrona exògena podria explicar les diferències entre els baixos nivells d'estrògens circulants de les dones vegetarianes comparats

amb els de dones que prenen aliments d'origen animal (Engle *et al.*, 1991). Aquest component de la dieta podria ser un factor promotor, fins ara inexplorat, d'aquest tipus de càncer. Un altre cop seria la dieta el responsable d'aquest tipus de càncer.

Càncer de còlon i recte

Malgrat que fa anys aquest tipus de càncer —prou abundant, per cert— havia estat directament correlacionat amb l'obesitat, actualment hom dubta seriosament que hi hagi una relació directa entre ambdues malalties (Saudicani *et al.*, 1993; Giovannuci *et al.*, 1996). Hi ha moltes dades que lliguen el càncer de còlon i recte amb factors de la dieta; sobretot greixos, especialment els saturats, l'abús de fregits i la manca de fibra (Slattery *et al.*, 1997). Hi ha moltes dades epidemiològiques que indiquen que el càncer de còlon i recte està relacionat amb hàbits alimentaris (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 1997) i també amb el sedentarisme i la manca d'exercici (Thorling, 1996; Slattery *et al.*, 1997). Malgrat això, s'ha demostrat que en parelles que mengen el mateix, el risc era molt més marcat per als homes que per a les dones; el fet ha dut a alguns autors a suposar que hi havia una forta influència de factors genètics en el desenvolupament d'aquest tipus de càncer (Lipkin, 1980), així com una marcada influència de la insulina sobre la proliferació de l'epiteli del còlon (Giovannuci, 1995). Com a desencadenant, ha estat suggerida la influència d'alguns metabòlits hidroxilats dels àcids biliars. La presència de fibra en la dieta tindria un efecte protector en diluir —i accelerar-ne l'expulsió— aquests materials carcinogènics que estimulen la proliferació de l'epiteli colònic (Cheah, 1990).

En qualsevol cas, la referència a l'obesitat resulta remota i no sembla que hi hagi

una relació directa entre aquesta malaltia metabòlica i el càncer de còlon i recte. L'associació estadística i epidemiològica es pot explicar en gran mesura pels hàbits alimentaris i l'escàs exercici dels obesos més que per la malaltia en si (Thorling, 1996).

Càncer de bufeta biliar

El càncer de bufeta biliar no és gaire estès; durant molt de temps s'ha sospitat que hi ha una relació directa entre la seva incidència i l'obesitat (Zatonski *et al.*, 1992). Cal indicar que la majoria de tumors de bufeta s'originen a partir de la lesió induïda per les concrecions o càlculs previs (Diehl, 1983; Lowenfels *et al.* 1989). La irritació continuada per components de la bilis també podria donar lloc al desenvolupament d'una tumoració (Lowenfels, 1978). Una altra vegada, malgrat que s'han trobat indicacions de relació entre aquest càncer i l'obesitat, la correlació més forta s'ha trobat entre la incidència del càncer i la ingestió calòrica (Scragg *et al.*, 1984); també s'ha determinat que la ingestió de fibra i algunes vitamines (com l'ascorbat) donen un cert grau de protecció (World Cancer Research Fund & American Institute for Cancer Research, 1997).

En l'obesitat, l'existència de càlculs biliars és una troballa habitual; el trencament del circuit enterohepàtic de reabsorció d'àcids biliars i colesterol, per exemple facilitant l'excreció de colesterol mitjançant l'aportació a la dieta de fibra adequada i la limitació de la ingestió de greixos animals saturats, pot alleujar la situació de la bufeta, fet que podria explicar en bona part l'efecte protector d'aquest component de la dieta. En qualsevol cas, no sembla que la relació entre obesitat i aquest tipus de càncer sigui clara i directa, i és probablement la dieta el factor primordial del seu desenvolupament.

Càncer de ronyó

El càncer de ronyó és rar. Hom ha indicat que la incidència d'aquest tipus de tumor és més elevat en humans obesos que en prims (Mellemggaard *et al.*, 1991); alguns autors, però, no han observat aquest efecte en homes (Mellemggaard *et al.*, 1994). En qualsevol cas, l'opinió més estesa és que aquest tipus de càncer és també conseqüència d'hàbits alimentaris.

Càncer de pròstata

També en aquest tipus de càncer les dades —epidemiològiques— de la bibliografia no permeten extreure'n gaires conclusions. S'ha trobat una certa relació entre la massa corporal i la incidència del càncer de pròstata (Andersson *et al.*, 1997). però sembla més relacionada amb la massa muscular que no amb la de greix, fet que assenyalaria cap a nivells de testosterona més elevats com a possible element afavoridor del seu desenvolupament (Zumoff *et al.*, 1990; Severson *et al.*, 1988). De fet el pronòstic del càncer de pròstata sembla ser una mica millor per als homes obesos que per als prims (Daniel, 1996), probablement per la disminució relativa de testosterona circulant, fet que pot ajudar a limitar el creixement d'un tipus de tumor que és hormonodependent. Un altre cop ens trobem que els factors dietètics — grau de saturació del greix i presència de vitamines a la dieta — són un factor crític en la prevenció, ja que aporten un cert efecte protector (Armstrong *et al.*, 1975).

Càncer de pulmó

En el càncer de pulmó ha estat descrita una feble relació inversa en relació amb l'obesitat (Mink *et al.*, 1996). L'excés de greix ha estat, doncs, postulat com un factor protector contra aquesta forma de càncer àmplia-

ment estesa. Aquesta relació positiva, però, cal prendre-la amb cautela, car d'entrada els fumadors solen tenir índexs de massa corporal més baixos que els no-fumadors i, a més a més, l'obesitat comporta sovint problemes en el sistema respiratori: apnea del son, insuficiència respiratòria, etc. (Kopelman, 1992), la qual cosa fa que moltes vegades el tabaquisme generi dificultats addicionals per a respirar a l'obès, que així fumaria menys. Cal tenir en compte que el tabaquisme és probablement el principal agent causal del càncer de pulmó (Parkin, 1992). Falta un estudi que estableixi si hi ha una correlació negativa entre l'obesitat i el tabaquisme, però si aquesta correlació es donés es podria explicar la tendència a una correlació negativa segons aquests paràmetres i no des de l'òptica de l'efecte protector del greix corporal.

Els resultats disponibles ens indiquen que l'obesitat no és un factor significatiu de risc, per si mateixa, en l'aparició o l'agreujament del càncer en moltes localitzacions. En la major part dels casos, les dades mostren contradiccions entre els diversos estudis i semblen indicar que els efectes més negatius de l'obesitat poden ser, precisament, aquells que n'han dut l'aparició, en primer lloc:

a) Una profunda alteració hormonal que afecta els mecanismes del pes corporal, la dinàmica dels substrats metabòlics i el recanvi i la funció d'andrògens i estrògens induint l'obesitat i ajudant a potenciar alguns tipus de càncer hormonodependent.

b) Una alteració de la dieta i de la seva composició, amb predomini de nivells d'ingestió energètica elevats, sobretot greixos, i especialment greixos insaturats d'origen animal, amb una sobrecàrrega d'hormones exògenes, insuficiència d'aportació vitamínica i escassetat de fibra. Això afavoreix probablement el desenvolupament i el man-

teniment de l'obesitat, però també el de l'aparició i el desenvolupament de neoplàsies.

c) Condicionants gènics o factors predisponents a l'obesitat i al càncer.

A partir d'aquestes dades podem concloure que si bé els obesos tenen sovint una incidència més elevada d'alguns tipus de càncer que els prims, no és tant una conseqüència directa de l'obesitat sinó que aquesta probablement és deguda en part a les mateixes causes que el càncer: ambdues malalties afecten les mateixes persones per la seva predisposició gènica o ambiental.

BIBLIOGRAFIA

- ALEMANY, M. (1992). *Obesidad y Nutrición*. Madrid: Alianza Editorial.
- ANDERSSON, S.O.; A. WOLK; R. BERGSTRÖM; H. O. ADAMI; G. ENGHOLM; A. ENGLUND; O. NYREN (1997). «Body size and prostate cancer: a 20-year follow-up study among 135.006 Swedish construction workers». *J. Nat. Cancer Inst.*, núm. 89, pàg. 385-389.
- ANÒNIM (1995). *Obesity, endocrine abnormalities and cancer*. Colwood House Medical Publications.
- ARMSTRONG, B.; R. DOLL (1975). «Environmental factors and cancer incidence and mortality in different countries, with special reference to dietary practices». *Int. J. Cancer*, núm.15, pàg. 617-631.
- BAGGETTO, L. G. (1992). «Deviant energetic metabolism of glycolytic cancer cells». *Biochimie*, núm. 74, pàg. 959-974.
- BARASH, I. A.; CHEUNG, C. C.; D. S. WEIGLE; H. P. REN; E. B. KABIGTING; J. L. KUIJPER; D. K. CLIFTON; R. A. STEINER (1996). «Leptin is a metabolic signal to the reproductive system». *Endocrinology*, núm. 137, pàg. 3144-3147.
- BERAL, V.; P. FRASER; C. CHILVERS (1978). «Does pregnancy protect against ovarian cancer?». *Lancet*, núm. ? pàg. 1093-1086.
- BERNSTEIN, I. L. (1986). «Etiology of anorexia in cancer». *Cancer*, núm. 58, pàg. 1881-1886.
- BJÖRNTORP, P. (1995). «Endocrine abnormalities of obesity». *Metabolism*, núm. 44 (supl. 3), pàg. 21-23.
- BYERS, T.; J. MARSHALL; S. GRAHAM; C. METTLIN; M. SWANSON (1983). «A case-control study of dietary and nondietary factors in ovarian cancer». *J. Nat. Cancer Inst.*, núm. 71, pàg. 681-686.
- CARO, J. F. (1991). «Insulin resistance in obese and nonobese man». *Clinical Review*, núm. 26; *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, núm. 73, pàg. 691-695.

- CARROLL, K. K. (1998). «Obesity as a risk factor for certain types of cancer». *Lipids*, núm. 33, pàg. 1055-1059.
- CHEAH, P. Y. (1990). «Hypotheses for the etiology of colorectal cancer. An overview». *Nutr. Cancer*, núm. 14, pàg. 5-13.
- CHEN, Y.; T. SILVERSTONE (1990). «Lithium and weight gain». *Int. J. Clin. Psychopharmacol.*, núm. 5, pàg. 217-225.
- CLAYTON, P. E.; M. S. GILL (1997). «Serum leptin, body mass index and body composition: studies in children, adults and the elderly». A: BLUM, W. F.; W. KIESS; W. RADCHER (ed.). *Leptin BThe voice of adipose tissue*. Heidelberg: Johann Ambrosius Barth Verlag., núm. 221-229.
- CLEARY, M. P.; N. J. MAIHLE (1997). «The role of body mass index in the relative risk of developing premenopausal versus postmenopausal breast cancer». *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.*, núm. 216, pàg. 28-43.
- CRAMER, D. W.; W. R. WELCH; G. R. HUTCHISON; W. WILLETT; R. E. SCULLY (1984). «Dietary animal fat in relation to ovarian cancer risk». *Obstet. Gynecol.*, núm. 63, pàg. 833-838.
- DANIEL, H. W. (1996). «A better prognosis for obese men with prostate cancer». *J. Urol.*, núm. 155, pàg. 220-225.
- DESLYPERE, J. P. (1995). «Obesity and cancer». *Metabolism*, núm. 44 (9 supl. 3), pàg. 24-27.
- DIEHL, A. K. (1983). «Gallstone size and the risk of gallbladder cancer». *JAMA*, núm. 250, pàg. 2223-2226.
- ELWOOD, J. M.; P. COLE; K. J. ROTHMAN; S. D. KAPLAN (1977). «Epidemiology of endometrial cancer». *J. Nat. Cancer Inst.*, núm. 59, pàg. 1055-1060.
- ENGLA, A.; J. E. MUSCAT; R. E. HARRIS (1991). «Nutritional risk factors and ovarian cancer». *Nutr. Cancer*, núm. 15, pàg. 239-247.
- GIOVANNUCI, E. (1995). «Insulin and colon cancer». *Cancer Causes Contr.*, núm. 6, pàg. 164-179.
- GIOVANNUCI, E.; G. A. COLDITZ; M. J. STAMPFER; W. C. WILLETT (1996). «Physical activity, obesity and risk of colorectal adenoma in women (United States)». *Cancer Causes Contr.*, núm. 7, pàg. 253-263.
- HEBER, D.; L. O. BYERLEY; J. CHI; M. GROSVENOR; R. N. BERGMAN; M. COLEMAN; R. T. CHILEBOWSKI (1986). «Pathophysiology of malnutrition in the adult cancer patient». *Cancer*, núm. 58, pàg. 1867-1873.
- HERSHCOFF, R. J.; H. L. BRADLOW (1987). «Obesity, diet, endogenous estrogens, and the risk of hormone-sensitive cancer». *Am. J. Clin. Nutr.*, núm. 45, pàg. 283-289.
- HILL, M. J. (1994). «Dietary fibre and human cancer». A: HILL, M. J.; A. GIACOSA; C. P. J. CAYGILL (ed.). *Epidemiology of diet and cancer*. Nova York: Ellis Horwood., núm. 1, pàg. 293-309.
- HOLDEN, R. J.; I. S. PAKULA (1996). «The role of tumor necrosis factor- α in the pathogenesis of anorexia and bulimia nervosa, cancer cachexia and obesity». *Med. Hypoth.*, núm. 47, pàg. 423-438.
- HOOPES, P. C.; W. J. BO; W. A. KRUEGER (1977). «Circadian variation of uterine wet weight in immature rats: effects of starvation and estrogen administration». *Nutr. Rep. Int.*, núm. 15, pàg. 547-552.
- JUDD, H. L.; W. E. LUCAS; S. S. YEN (1976). «Serum $^{17}\beta$ -estradiol and estrone levels in postmenopausal women with or without endometrial cancer». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, núm. 43, pàg. 272-278.
- KILLINGER, D. W.; B. J. STRUTT; D. A. RONCARI; M. W. KHALLIL (1995). «Estrone formation from dehydroepiandrosterone in cultured human breast adipose stromal cells». *J. Steroid Biochem. Mol. Biol.*, núm. 52, pàg. 195-201.
- KOPELMAN, P. G. (1992). «Altered respiratory function in obesity: sleep-disordered breathing and the Pickwickian syndrome». A: BJÖRNTORP, P.; B. N. BRODOFF (ed.). *Obesity*. Philadelphia: Lippincott, núm. 48, pàg. 568-575.
- KREIGER, N.; L. D. MARRETT; L. DODDS; S. HILDITCH; G. A. DARLINGTON (1993). «Risk factors for renal cell carcinoma: results of a population-based case-control study». *Cancer Causes Contr.*, núm. 4, pàg. 101-110.
- LIPKIN, M. (1980). «Biomarkers of increased susceptibility to gastrointestinal cancer: New application to studies of cancer prevention in human subjects». *Cancer Res.*, núm. 33, pàg. 2513-2520.
- LOBO, M. J.; X. REMESAR; M. ALEMANY (1993). «Effect of chronic intravenous injection of steroid hormones on body weight and composition of female rats». *Biochem. Mol. Biol. Int.*, núm. 29, pàg. 349-358.
- LOWENFELS, A. B. (1978). «Does bile promote extracolonic cancer?». *Lancet*, núm. ii, pàg. 2239-2241.
- LOWENFELS, A. B.; D. P. ALTHAUS; G. TOWNSEND; L. DOMELLOFF (1989). «Gallstone growth, size and risk of gallbladder cancer: an interracial study». *Int. J. Epidemiol.*, núm. 18, pàg. 50-54.
- MATSUNO, T. (1987). «Bioenergetics of tumor cells: glutamine metabolism in tumor cell mitochondria». *Int. J. Biochem.*, núm. 19, pàg. 303-307.
- MELLEMGAARD, A.; G. ENGHOLM; J. K. McLAUGHLIN; J. H. OLSEN (1994). «Risk factors for renal-cell carcinoma in Denmark. III. Role of weight, physical activity and reproductive factors». *Int. J. Cancer*, núm. 56, pàg. 66-71.
- MELLEMGAARD, A.; H. MØLLER; J. H. OLSEN; O. M. JENSEN (1991). «Increased risk of renal cell carcinoma among obese women». *J. Nat. Cancer Inst.*, núm. 83, pàg. 1581-1582.
- MEYLAN, M.; J. P. FELBER; C. HENNY; E. JÉQUIER; E. TEMPLER (1987). «Metabolic factors in the insulin resistance in human obesity». *Metabolism*, núm. 36, pàg. 256-261.
- MILLER, A. B.; F. BERRINO; M. HILL; P. PIETINEN; E. RIBOLI; J. WAHRENDORF (1994). «Diet in the aetiology of can-

- cer: a review». *Eur. J. Cancer*, núm. 30A, pàg. 207-220.
- MINK, P. J.; A. R. FOLSOM; T. A. SELLERS; L. H. KUSHI (1996). «Physical activity, waist-to-hip ratio, and other risk factors for ovarian cancer: a follow-up study of older women». *Epidemiology*, núm. 7, pàg. 38-45.
- MOLLER, H.; A. MELLEMGARD; K. LINDVIG; J. H. OLSEN (1994). «Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study». *Eur. J. Cancer*, núm. 30A, pàg. 344-351.
- MUNRO, H. N. (1977). «Tumor-host competition for nutrients in the cancer patient». *J. Am. Diet. Assoc.*, núm. 71, pàg. 380-384.
- NELSON, K. A.; D. WALSH; F. A. SHEEHAN (1994). «The Cancer anorexia-cachexia syndrome». *J. Clin. Oncol.*, núm. 12, pàg. 213-25.
- PARAZZINI, F.; S. MORONI; C. LA VECCHIA; E. NEGRI; D. DEL PINO; G. BOLIS (1997). «Ovarian cancer risk and history of selected medical conditions linked with female hormones». *Eur. J. Cancer*, núm. 33, pàg. 1634-1637.
- PARKIN, D. M., C. S. MUIR; S. L. WHELAN; Y. T. GAO; J. FERLAY; J. POWELL (ed.) (1992). *Cancer incidence in five continents*, núm. 6. Lió: IARC.
- POTSCHMAN, N.; C. A. SWANSON; P. SIITERI; R. N. HOOVER (1996). «Reversal of relation between body mass and endogenous estrogen concentrations with menopausal status». *J. Nat. Cancer Inst.*, núm. 88, pàg. 756-758.
- REMESAR, X.; V. TANG; E. FERRER; C. TORREGROSA; J. VIRGILI; R. MASANÉS; J. A. FERNÁNDEZ-LÓPEZ; M. ALEMANY (1998). «Análisis de la presencia de ésteres grasos de estrona en alimentos». *Nutr. Clin.*, núm. 18, pàg. 303-304.
- RISCH, H. A.; M. JAIN; L. D. MARRETT; G. R. HOWE (1994). «Dietary fat intake and risk of epithelial ovarian cancer». *J. Nat. Cancer Inst.*, núm. 86, pàg. 1409-1415.
- ROMEU, A.; L. AROLA; M. ALEMANY (1986). «Combined effects of growth of the Lewis lung carcinoma and pregnancy on plasma metabolites of inbred mice». *IRCS Medical Science*, núm. 14, pàg. 191-192.
- SALMI, T. (1979). «Risk factors in endometrial carcinoma with special reference to the use of estrogens». *Acta Obstet. Gynecol. Scand.*, núm. 86 (supl.).
- SAUDICANI, P.; H. O. HEIN; F. GYNTELBERG (1993). «Height, weight and risk of colorectal cancer. An 18 year follow-up in a cohort of 5,249 men». *Scand. J. Gastroenterol.*, núm. 28, pàg. 285-288.
- SCHAPIRA, D. V.; R. A. CLARK; P. A. WOLFF; A. R. JARRET; N. B. KUMAR; N. M. AZIZ (1994). «Visceral obesity and breast cancer risk». *Cancer*, núm. 74, pàg. 632-639.
- SCHNEEBERGER, A. L.; R. I. INCULET; R. T. THOMPSON; R. J. FINLEY; A. A. DRIEDGER (1989). «Effect of cancer on the in vivo energy-state of rat-liver and skeletal muscle». *Cancer Res.*, núm. 49, pàg. 1160-1164.
- SCRAGG, R. K. R.; A. J. MCMICHAEL; P. A. BAGHURST (1984). «Diet, alcohol, and relative weight in gall stone disease: a case-control study». *Br. Med. J.*, núm. 288, pàg. 1113-1119.
- SEVERSON, R. K.; J. S. GROVE; A. M. Y. NOMURA; G. N. STEMERMANN (1988). «Body mass and prostatic cancer: A prospective study». *Br. Med. J.*, núm. 297, pàg. 713-715.
- SHERMAN, B. M.; S. G. KORENMAN (1974). «Measurement of serum LH, FSH, estradiol and progesterone in disorders of the human menstrual cycle: The inadequate luteal phase». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, núm. 39, pàg. 145-XXX.
- SIMOPOULOS, A. P. (1992). «Characteristics of obesity». A: BJÖRNTORP, P.; B. N. BRODOFF (ed.). *Obesity*. Filadèlfia: Lippincott, núm. 25, pàg. 309-319.
- SKY-PECK, H. H. (1986). «Trace metals and neoplasia». *Clin. Physiol. Biochem.*, núm. 4, pàg. 99-111.
- SLATTERY, M. L.; J. POTTER; B. CAEN; S. EDWARDS; A. COATES; K. N. MA; T. D. BERRY (1997). «Energy balance and colon cancer B Beyond physical activity». *Cancer Res.*, núm. 57, pàg. 75-80.
- SMITH, K. L.; M. J. TISDALE (1993). «Increased protein degradation and decreased protein synthesis in skeletal muscle during cancer cachexia». *Br. J. Cancer*, núm. 67, pàg. 680-685.
- STOLL, B. A. (1994). «Breast-Cancer - The Obesity Connection». *Br. J. Cancer*, núm. 69, pàg. 799-801.
- SWANSON, C. A.; R. J. COATES; R. J. SCHOENBERG; K. E. MALONE; M. D. GAMMON; J. L. STANFORD; I. J. SHORR; N. A. POTSCHMAN; L. A. BRINTON (1996). «Body size and breast cancer risk among women under age 45 years». *Am. J. Epidemiol.*, núm. 143, pàg. 698-706.
- THORLING, E. B. (1996). «Obesity, fat intake, energy balance, exercise and cancer risk a review». *Nutr. Res.*, núm. 16, pàg. 315-368.
- TORNBERG, S. A.; J. CANSTENSEN (1993). «Relationship between Quetelet's index and dietary fat sources in relation to endometrial cancer». *Acta Obst. Gynecol. Scand.*, núm. 69, pàg. 358-361.
- VANITALLIE, T. B. (1992). «Body weight, morbidity and longevity». A: BJÖRNTORP, P.; B. N. BRODOFF (ed.). *Obesity*. Filadèlfia: Lippincott, núm. 30, pàg. 361-369.
- WALKER, M. (1995). «Obesity, insulin resistance, and its link to non-insulin-dependent diabetes mellitus». *Metabolism*, núm. 44 (9 supl. 3), pàg. 18-20.
- WEINBERG, E. D. (1984). «Iron withholding: a defense against infection and neoplasia». *Physiol. Rev.*, núm. 64, pàg. 65-102.
- WORLD CANCER RESEARCH FUND & AMERICAN INSTITUTE FOR CANCER RESEARCH (1997). *Food, Nutrition and the prevention of cancer: a global perspective*. Washington: American Institute for Cancer Research.

- (1997). *Food, Nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Diet and the cancer process*. Núm. 2, Washington: American Institute for Cancer Research, pàg. 54-71.
- (1997). *Food, Nutrition and the prevention of cancer: a global perspective. Gallbladder*. Núm. 4-8, Washington: American Institute for Cancer Research, pàg. 198-201.
- YAMAGUCHI, M.; T. MURAKAMI; T. TOMIMATSU; Y. NISHIO; N. MITSUDA; T. KANZAKI; H. KURACHI; K. SHIMA; T. AONO; Y. MURATA (1998). «Autocrine inhibition of leptin production by tumor necrosis factor- α (TNF- α) through TNF- α type-I receptor in vitro». *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, núm. 244, pàg. 30-34.
- ZATONSKI, W. A.; C. LA VECCHIA; K. PRZEWOZNIAK; P. MAISONNEUVE; A. B. LOWENFELS; P. BOYLE (1992). «Risk factors for gallbladder cancer: A Polish case-control study». *Int. J. Cancer*, núm. 51, pàg. 707-711.
- ZUMOFF, B.; G. STRAIN; L. K. MILLER; W. ROSNER; R. SENIE; D. SERES; R. S. ROSENFELD (1990). «Plasma free and non-sex hormone binding globulin bound testosterone are decreased in obese men in proportion to their degree of obesity». *J. Clin. Endocrinol. Metab.*, núm. 71, pàg. 929-929.