

¿Cáncer y obesidad existe relación?

Is there a relationship between Cancer and obesity?

EPISTEMUS

ISSN: 2007-8196 (electrónico)

Marycruz Hernández Ortega ¹
Araceli Hernández Zavala ²

Recibido: 09 / 02 / 2023,

Aceptado: 07 / 11 / 2023

Publicado: 12 / 12 / 2023

DOI: <https://doi.org/10.36790/epistemus.v17i35.297>

Autor de Correspondencia:

Araceli Hernández Zavala

Correo: ahernandezza@ipn.mx,

araheza17@gmail.com.mx

Resumen

La obesidad se ha convertido en los últimos años en una pandemia alrededor del mundo, y se ha hecho acompañar de enfermedades fatales como el cáncer. De manera reciente se ha investigado la relación que juega la obesidad y el sobrepeso en la incidencia del cáncer.

Se utilizaron las palabras clave como: citocinas inflamatorias, obesidad, cáncer e inflamación para realizar una búsqueda bibliográfica en las bases de datos científicas World Wide Science, Springer Link, PubMed y Google Scholar; para describir la relación entre la obesidad y el cáncer. Estudios reportados han podido establecer la conexión que existe entre la obesidad y el alza del riesgo de diferentes tipos de cáncer. Se ha reportado que un cambio en el estilo de vida y en la dieta puede prevenir del 30 al 50 % de las enfermedades. Es importante poder dar a conocer que la obesidad es la segunda causa prevenible de cáncer y que una reducción de la masa corporal, así como evitar aumentar de peso en la vida adulta, reduce el riesgo de desarrollar la enfermedad.

Palabras clave: clave: cáncer, citocinas inflamatorias, inflamación, obesidad.

Abstract

Obesity has become a pandemic around the world in recent years, along with by devastating diseases such as cancer. Recently, the relationship between obesity and overweight in cancer incidence has been investigated. Keywords such as inflammatory cytokines, obesity, cancer and inflammation were used to carry on a bibliographic search in the Worldwide Science, Springer Link, PubMed and Google Scholar databases to describe the relationship between obesity and cancer. Reported studies have been able to establish the connection between obesity and increased risk of different types of cancer. It has been reported that a change in lifestyle and diet can prevent 30 to 50% of diseases. It is important raise awareness on the fact that obesity is the second preventable cause of cancer and that a reduction in body mass, as well as avoiding weight gain in adulthood, reduces the risk of developing the disease.

Keywords: cancer, inflammatory cytokines, inflammation, obesity.

¹ Química Farmacéutica Bióloga, Sección de Investigación y Posgrado, Escuela superior de medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México, mho.macifar@gmail.com, Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-1148-9951>

² Doctora en Toxicología, Sección de Investigación y Posgrado, Escuela superior de medicina, Instituto Politécnico Nacional, Ciudad de México, México, ahernandezza@ipn.mx, Orcid: <https://orcid.org/0000-0002-0848-2927>



INTRODUCCIÓN

La obesidad es un factor de riesgo para diversas enfermedades, como lo son las cardiovasculares; la diabetes mellitus tipo 2; hipertensión y dislipidemias [1]. Un tema importante relacionado con la obesidad es el cáncer. Se conocen varios mecanismos que han logrado relacionar la obesidad con el cáncer, unos ejemplos son la resistencia a la insulina, la inflamación crónica de bajo grado, estrés oxidativo y las alteraciones que se pueden presentar en el ambiente tumoral; así como la señalización de adipocinas [2], [3]. Se realizó una búsqueda bibliográfica en las bases de datos científicas World Wide Science, Springer Link, PubMed y Google Scholar utilizando palabras clave como: citocinas inflamatorias, obesidad, cáncer e inflamación. De esta consulta se revisaron 100 artículos de los cuales fueron excluidos 38, dado que la información en ellos ya no describía las definiciones actuales como por ejemplo, la definición de obesidad y sobrepeso. Se realizó una revisión bibliográfica desde el año 1979 hasta 2023 donde se pudo establecer la relación entre la obesidad y el cáncer.

DESARROLLO

CÁNCER

El cáncer es una palabra que se utiliza para englobar un grupo de enfermedades que afectan al organismo de manera importante y pueden ser nombradas neoplasias o tumores malignos. Dichas neoplasias tienen la capacidad de llevar a cabo una proliferación rápida de células anormales, debido a una falla en la división celular, lo que lleva a la evasión de señales de muerte y, por ende, una mayor cantidad de células anormales o tumorales. Al propagarse de manera rápida, forman una masa de tejido llamado tumor. Cuando el tumor se disemina de un órgano a otro, es llamado metástasis siendo una de las principales causas de muerte de los pacientes que sufren esta enfermedad [4]. Existen diferentes tipos de riesgos asociados al desarrollo cáncer, de entre los cuales existen las mutaciones de la línea germinal, las condiciones ambientales y las mutaciones somáticas, siendo los más importantes los dos últimos.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha comunicado que el cáncer a nivel mundial es un problema de salud pública ya que ha sido hasta la fecha la principal causa de muerte con aproximadamente 10 millones de defunciones en 2020, de estos el cáncer de mamá y pulmón fueron los más comunes, teniendo el mayor número de defunciones el cáncer de pulmón [4].

En México, el Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI) ha publicado que en 2021 se han registrado 90,123 defunciones por tumores malignos. Las defunciones por esta causa han aumentado de manera considerable, ya que para 2010 la tasa de mortalidad era de 6.09 muertes por cada 10 mil pacientes, en comparación con 2021 que fue de 7.06. Al realizar un análisis detallado de dichos datos se obtuvo que las defunciones más comunes por tipo de cáncer para los pacientes entre 20 y 29 años fue la leucemia. Para los hombres entre 30 y 59 años fue el cáncer de colon, recto y ano; en las mujeres en el mismo rango de edad fue el cáncer de mama y del cuello del útero. Para los pacientes adultos mayores (>60años) que fallecieron por cáncer, la primera causa fue el cáncer de próstata en hombres y cáncer de mama para el caso de las mujeres [6].

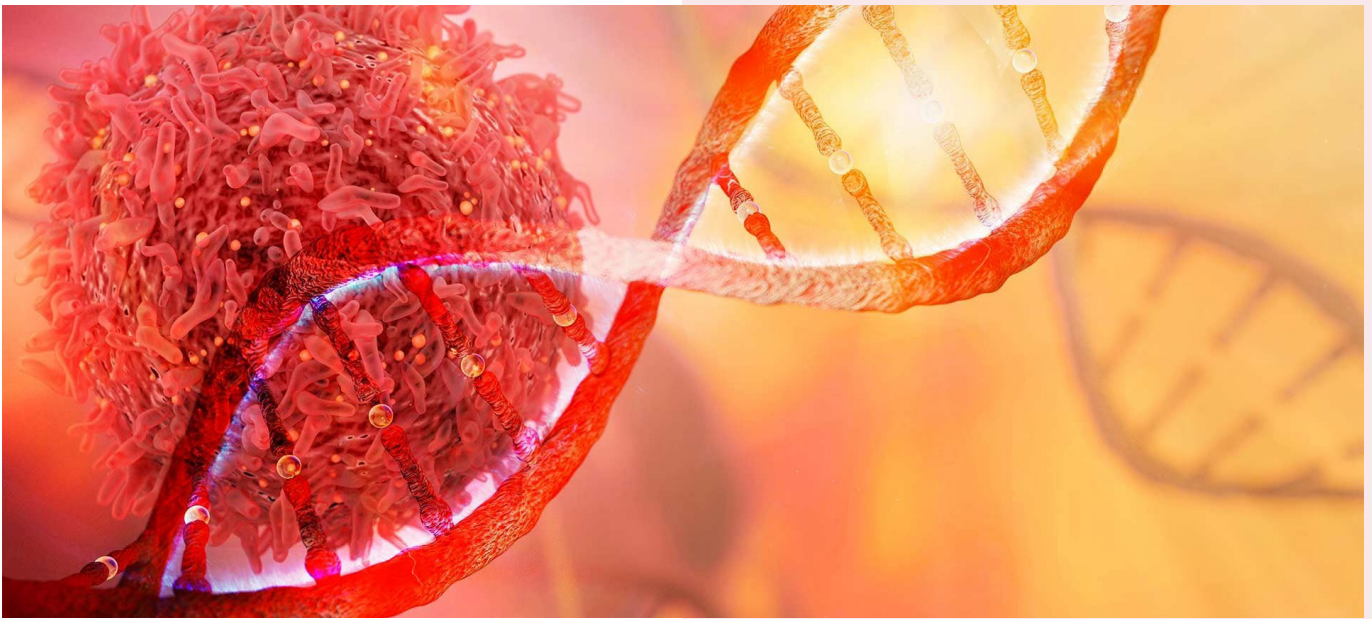
Otro factor de riesgo que juega un rol importante dentro de las condiciones ambientales del cáncer es la inflamación crónica y se ha reportado que el 20 % está relacionado con infecciones crónicas, el 30% es atribuible a contaminantes inhalados como sílice, asbesto, tabaco y un 35% se puede atribuir a factores dietéticos (el 20 % de los casos de cáncer está relacionado con la obesidad) [5]. El estilo de vida de cada individuo puede coadyuvar a la progresión del cáncer, por ejemplo, el consumo de alcohol, exposición a agentes infecciosos, una mala alimentación, el estrés y el consumo de tabaco, son activadores de las vías inflamatorias.

OBESIDAD

La obesidad, se define normalmente como un exceso de grasa corporal (índice de Masa Corporal; $IMC \geq 30\text{kg}/\text{m}^2$), sin embargo, no se debe perder de vista que la obesidad es el resultado de múltiples factores que inducen a un desequilibrio energético; que se encuentran influenciados tanto por factores internos (genéticos); como externos (ambientales y socioculturales) [7], [8]. De acuerdo con Roberta Pujia y colaboradores, la obesidad se define como un estado clínico donde podemos encontrar alteraciones metabólicas que desarrollan comorbilidades graves, como resistencia a la insulina que conduce a diabetes; hígado graso no relacionado con el alcohol y muerte por problemas cardiovasculares [9]. Aunado a esto, la obesidad se ha triplicado en los últimos 50 años, y de forma particular, la obesidad severa se ha incrementado en personas adultas en un 42% en países occidentales, por lo cual, es considerada un problema de salud pública [10].

La OMS ha reportado que el 13% de las personas mayores de 18 años presentan obesidad, lo que suma más de





600 millones de personas. De acuerdo con Global Obesity Observatory en México 8 de cada 10 personas tienen riesgo de sufrir obesidad [11].

Clasificación de obesidad

La clasificación de la obesidad se lleva a cabo primordialmente con el uso del IMC porque es una prueba sencilla, no invasiva y no genera un gasto económico grande. Sin embargo, posee algunas limitaciones en personas que tienen un alto contenido en músculo o grasa magra y que pueden presentar un IMC superior a 30kg/m²; en estos casos no es un buen indicador de obesidad. Con estos datos podemos observar que hay personas que cuentan con obesidad, pero muestran un IMC normal, así como personas que no tienen obesidad, pero si un IMC alto, para poder hacer la identificación y una correcta clasificación se ha documentado que es necesario hacer una integración con la composición corporal y evaluación metabólica [12], [13]. Por lo cual, se ha sugerido una clasificación para una "obesidad real", donde se ha integrado la composición corporal, el estado metabólico y solo en parte el IMC (Tabla 1) [13].

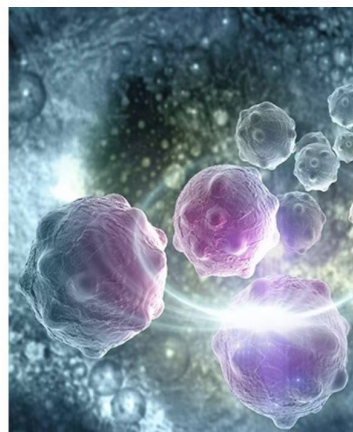
Tabla 1. Clasificación de una "obesidad real", tomando diferentes factores no solamente el IMC. MHO: metabolically healthy obesity, MUO: metabolically unhealthy obesity, MUN: normal-weight obesity (NWO: normal weight obesity; MONW: metabolic obesity normal weight), LP: parcial lipodystrophy
Fuente: [13]

Clasificación	Siglas en inglés
Peso normal metabólicamente sano	MHN
No obesidad metabólicamente no saludable (Obesidad de peso normal) No obesidad metabólicamente no saludable (Obesidad metabólica de peso normal)	MUN (NWO; MONW)
Obesidad metabólicamente saludable	MHO
Obesidad metabólicamente no saludable	MUO
Fenotipo Lipodistrófico o Lipodistrofia parcial	LP

En la clasificación del IMC, se tiene que solo las personas con MHO y con MUO por sus siglas en inglés; tendrían obesidad. Sin embargo, cuando se toma en cuenta la evaluación de composición corporal y los rasgos metabólicos, se observa que las personas con MUN y con LP, también son consideradas personas con "obesidad real" [13]–[16].

OBESIDAD Y CANCER

La obesidad cambia el estado de segregación del tejido adiposo, modificando el equilibrio de antiinflamatorio a proinflamatorio mediante la regulación de las adipocinas segregadas. Las adipocinas son citocinas que son segregadas por los adipocitos, su hallazgo mostró que el tejido





adiposo es un órgano endocrino, y no solo de almacenaje de energía como se creía [17], [18]. Los depósitos de grasa visceral, subcutáneo y más, segregan adipocinas [19], [20].

Se ha demostrado que las adipocinas sensibilizan vías de señalización que están relacionadas con proliferación celular y desarrollo de células madre cancerosas [21]. Las células madre cancerosas son consideradas eje principal de la recurrencia del cáncer, la metástasis y heterogeneidad del cáncer [22], [23].

La obesidad como factor de riesgo

Los macrófagos son las principales células inmunitarias innatas que se reclutan bajo la obesidad en el tejido adiposo blanco y son una de las principales fuentes de citocinas inflamatorias en este tejido [24]. Los macrófagos al acumularse en la grasa generan resistencia a la insulina y modifican todo el proceso de diferenciación y metabolismo de las células adiposas [25]. Por consiguiente, es totalmente normal que las personas que cuentan con obesidad, presenten un bajo grado en estado inflamatorio crónico [26], el cual como ya se ha mencionado está relacionado con riesgo de desarrollar diferentes tipos de cáncer como el de colon, hígado, vejiga y próstata [26]–[28]. Los cálculos biliares son muy comunes en la obesidad, triplicando el riesgo de cálculos biliares en mujeres y lo duplica en hombres, adultos y adolescentes [29]. Aunado a esto, hay un aumento de la síntesis y secreción de colesterol durante la obesidad [30]; aumentando en 4.9 el riesgo relativo de cáncer de vesícula [31]. Los cálculos biliares y el depósito de calcio en la pared de la vesícula biliar generan irritación crónica de la mucosa, lo cual conduce a displasia y puede terminar con una transformación maligna [32]. La inflamación constante en las membranas mucosas del colon y recto en la colitis ulcerosa aumentan la probabilidad de cáncer, al inducir daño oxidativo en el ADN, metilación del ADN, mutación del gen p53 y ADN mitocondrial [33], [34].

Es importante conocer la relación entre el cáncer, la obesidad y las adipocinas para observar el papel que juegan y cuáles son sus funciones en las vías del desarrollo del tumor. Entre las principales adipocinas liberadas por el tejido adiposo blanco están algunas interleucinas como la IL-1, IL-6 e IL-18, TNF α , ASP, resistina y así como la leptina

[20], [35], [36]; existiendo también una disminución de adipocinas antiinflamatorias como la adiponectina [37].

Leptina

La leptina es la adipocina más conocida, cuenta con 167 aminoácidos, esta hormona es secretada por el tejido adiposo y se une al receptor de leptina (LEPR) [38], ubicado en el hipotálamo, que también puede expresarse en diferentes órganos como la placenta, endometrio, ovario, estómago, páncreas, colon, pulmón. La leptina tiene como función principal el disminuir la ingesta de alimentos, el peso corporal, promover el consumo de energía. Sin embargo, resulta paradójico que la leptina se encuentre sobre expresada en el tejido adiposo en la mayoría de las personas que tienen obesidad, lo cual se conoce como resistencia a la leptina [39], [40]. La resistencia a la leptina se ocasiona debido a la imposibilidad de la leptina para alcanzar a las células diana, la disminución de la expresión de LEPR o la modificación de la señalización de LEPR [41], [42].

Por otro lado, la obesidad puede generar una gran infiltración de macrófagos al tejido graso que juegan un papel importante en la activación de las vías inflamatorias que conllevan a comorbilidades asociadas a la obesidad [43].

De manera general, la leptina es importante en el desarrollo de una gran variedad de neoplasias malignas, actuando predominantemente a través de la vía JAK/STAT, que modula la vía de fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3K)/Akt y la quinasa regulada por señales extracelulares (ERK) 1/2 vías de señalización que aumentan la expresión de proteínas anti apoptóticas (XIAP), marcadores inflamatorios (TNF- α , IL-6), factores angiogénicos como el factor de crecimiento endotelial vascular VEGF. Estos procesos promueven la supervivencia, proliferación y migración de las células cancerosas [44], [45].

Interleucina 6

La interleucina-6 (IL-6) es una proteína de 26kD que forma parte de la familia de citocinas proinflamatorias, y que ayuda a la estimulación de la expresión de varias proteínas de inflamación aguda y que juega un papel importante en la proliferación y diferenciación celular [46], [47]. Es secretada por el tejido adiposo con función inflamato-



ria, y que se puede observar una elevación en sujetos obesos. Se ha documentado que está implicada en la carcinogénesis asociada a la inflamación [48], [49]. La IL-6 modula la expresión de genes relacionados con la supervivencia, proliferación y progresión del tumor a través de la vía de señalización JAK/STAT [49]. Se ha demostrado una relación entre la IL-6 y la carcinogénesis para el carcinoma de células renales, cáncer gástrico, o cáncer colorrectal, entre otros. Además, los niveles elevados de IL-6 en pacientes con cáncer se correlacionan con la agresividad de la enfermedad y un mal pronóstico [50]–[53].

Factor de necrosis tumoral- α

El factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), es una proteína que se expresa como un péptido de 26kDa en la membrana celular y sufre un corte que da lugar a su forma soluble de 17kDa. Esta citocina fue identificada por vez primera como un factor derivado de macrófagos que induce la necrosis de las células tumorales. En humanos los niveles del RNAm y de proteína de TNF- α son pequeños, en el tejido adiposo blanco se relacionan de manera positiva con la adiposidad y disminuyen en sujetos obesos después de la pérdida de peso, mejorando la sensibilidad a la insulina [54]. Hoy en día el TNF- α y su acción proinflamatoria se ha relacionado con todos los pasos involucrados en la progresión del tumor. Los modelos in vivo han demostrado una relación directa entre el TNF- α y el desarrollo y progresión tumoral en el hígado [55]–[57].

Proteína estimuladora de acilación (ASP)

La proteína estimulante de la acilación (ASP) plasmática, es una fracción del complemento C3 que se origina mediante la vía alternativa del complemento y se forma a través de la acción combinada de la adiposina (factor D del complemento) y el factor B del complemento, los cuales son producidos por el tejido adiposo [58]. Se ha encontrado que en sangre de personas obesas existe un aumento de ASP que se acompaña de una sobreexpresión del RNAm de C3 en el tejido adiposo blanco. No se ha aclarado si el aumento en la sangre de la concentración de ASP causa un aumento en su acción o resistencia. La resistencia a ASP puede originar la redirección del flujo de ácidos grasos libres del tejido adiposo blanco al hígado. En el hepatocito, la ASP incita la acumulación de triglicéridos mediante la estimulación del transporte de glucosa, la alza de la reesterificación de ácidos grasos libres y la inhibición de la lipólisis. No obstante, su receptor y la ruta de señalización no se han

caracterizado. Estudios en ratones revelan que la no presencia de ASP provoca disminución en la acumulación de triglicéridos y la baja moderada de la masa del tejido adiposo blando tanto en una dieta normal y en una elevada en grasas; así mismo, el ratón que muestra deficiencias de ASP es más sensible a insulina [58]–[61].

Por otra parte, se ha observado que todas las adipocinas de las cuales se ha hablado tienen un efecto sobre la generación de especies reactivas generando estrés oxidativo, el cual tiene que ver con el desarrollo de cáncer.

Estrés oxidativo

es provocado por especies reactivas de oxígeno (ROS) y estas comprenden al radical hidroxilo (HO), al peróxido de hidrógeno (H₂O₂) y al anión superóxido(O₂), los cuales inducen mutaciones en el ADN que contribuyen al desarrollo y la progresión del cáncer. Las especies reactivas de oxígeno (ROS) comprenden las fuentes potenciales para

la producción de ROS en las mitocondrias incluyen xantina oxidasa, citocromo P450 oxidasas, óxido nítrico sintasas desacopladas y NADPH oxidasas [62]. Las especies reactivas de oxígeno ejercen una amplia gama de efectos en las células cancerosas dependiendo de sus concentraciones. En general, los niveles bajos de ROS son mutagénicos y promueven la proliferación y supervivencia celular, mientras que los niveles intermedios provo-

can la detención transitoria o permanente del ciclo celular e inducen la diferenciación celular [63]. Los niveles altos de ROS pueden reaccionar fácilmente con los lípidos de la membrana (causando una alteración de la permeabilidad de la membrana), el ADN (induciendo daño e inestabilidad genómica) y las proteínas (promoviendo modificaciones oxidativas que resultan en enzimas menos activas o proteínas más susceptibles a la degradación proteolítica) [64]. Sin embargo, aunque la producción de ROS no altera irreversiblemente la viabilidad celular, pueden actuar como mensajeros principales, modulando varias cascadas de señalización intracelular que conducen a la progresión del cáncer. De hecho, se ha demostrado que las ROS activan las vías MAPK, PI3K/Akt, fosfolipasa C- γ 1 (PLC γ 1), PKC, NF- κ B y JAK/STAT [64].

El aumento del tejido adiposo en la obesidad se ha correlacionado con el aumento de los marcadores de estrés oxidativo sistémico tanto en humanos como en ratones. En este sentido, se ha descrito un aumento de NADPH oxidasa en la obesidad, lo que sugiere que el tejido adiposo puede constituir una fuente de ROS, liberándolos a la sangre peri-





férica y afectando la función de diferentes órganos. El tejido adiposo de sujetos delgados expresa enzimas antioxidantes como catalasa, superóxido dismutasa-1, y glutatión peroxidasa que ayuda a controlar la producción de ROS, lo que no sucede con el tejido adiposo de individuos obesos, por la baja expresión de estas enzimas antioxidantes.

Por otra parte, en los últimos años se han propuesto enfoques terapéuticos para el cáncer que involucran el metabolismo de ROS. Los resultados experimentales han propuesto que el aumento de ROS está involucrado en la inducción de apoptosis por agentes quimioterapéuticos contra el cáncer. Es probable que las células cancerosas con mayor estrés oxidativo sean más vulnerables al daño por nuevas agresiones de ROS inducidas por agentes exógenos. Por lo tanto, la manipulación de los niveles de ROS mediante la modulación redox constituye una forma de inducir selectivamente la muerte de las células cancerosas sin causar una toxicidad significativa en las células normales [64]–[68]

CONCLUSIÓN

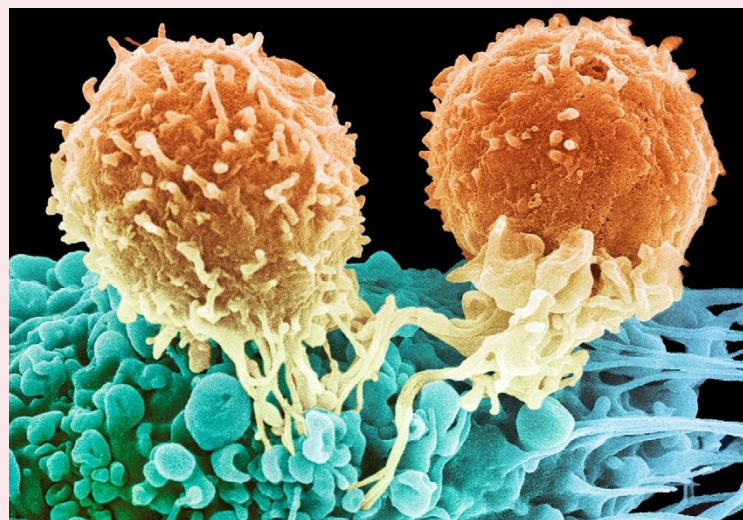
La obesidad es un factor de riesgo importante para el desarrollo de cáncer debido a que diversos factores como la resistencia a la insulina, la inflamación crónica de bajo grado, el estrés oxidativo y la señalización de adipocinas favorecen a su progresión y mantenimiento. Un peso normal metabólicamente sano es necesario para poder establecer un equilibrio en el organismo y poder mitigar el riesgo de cáncer por obesidad, ya que se ha observado que el tejido adiposo de sujetos sanos expresa enzimas antioxidantes que ayudan a controlar la producción de especies reactivas

de oxígeno necesarias para la activación de cascadas de señalización que llevan a la progresión del cáncer. Diferentes tipos de cáncer como el de mama, colorrectal, próstata y pulmón son algunos de los cánceres que se relacionan con la obesidad. La importancia de conocer esta información es debido a que se reconoce que efectivamente se puede mitigar uno de los factores de riesgo para la generación de cáncer, comprendiendo así los mecanismos de carcinogénesis asociados a la obesidad, lo cual es muy importante para la prevención y tratamiento del cáncer.

BIBLIOGRAFÍA

- [1] K. C. Zalesin, B. A. Franklin, W. M. Miller, E. D. Peterson, and P. A. McCullough, "Impact of Obesity on Cardiovascular Disease," *Endocrinol Metab Clin North Am*, vol. 37, no. 3, pp. 663–684, Sep. 2008, doi: 10.1016/j.ecl.2008.06.004.
- [2] S. Tewari, R. Vargas, and O. Reizes, "The impact of obesity and adipokines on breast and gynecologic malignancies," *Ann N Y Acad Sci*, vol. 1518, no. 1, pp. 131–150, Dec. 2022, doi: 10.1111/nyas.14916.
- [3] K. I. Avgerinos, N. Spyrou, C. S. Mantzoros, and M. Dalamaga, "Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives," *Metabolism*, vol. 92, pp. 121–135, Mar. 2019, doi: 10.1016/j.metabol.2018.11.001.
- [4] OMS, "Organización Mundial de la Salud," 2022, Accessed: May 27, 2023. [Online]. Available: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
- [5] N. Singh, D. Baby, J. Rajguru, P. Patil, S. Thakkannavar, and V. Pujari, "Inflammation and cancer," *Ann Afr Med*, vol. 18, no. 3, p. 121, 2019, doi: 10.4103/aam.aam_56_18.
- [6] INEGI, "Estadísticas a propósito del día mundial contra el cáncer," pp. 1–6, 2023, Accessed: May 02, 2023. [Online]. Available: https://www.inegi.org.mx/contenidos/saladeprensa/aproposito/2023/EAP_Cancer.pdf

- [7] S. H. Guadamuz Hernández and G. S. Brenes, "Generalidades de la obesidad sarcopénica en adultos mayores Generalities of sarcopenic obesity in older adults," *Costa Rica*, Nov. 2020.
- [8] T. N. Kim, "Elderly Obesity: Is It Harmful or Beneficial?," *J Obes Metab Syndr*, vol. 27, no. 2, pp. 84–92, Jun. 2018, doi: 10.7570/jomes.2018.27.2.84.
- [9] R. Pujia et al., "Advances in Phenotyping Obesity and in Its Dietary and Pharmacological Treatment: A Narrative Review," *Front Nutr*, vol. 9, Feb. 2022, doi: 10.3389/fnut.2022.804719.
- [10] C. M. Hales, M. D. Carroll, C. D. Fryar, and C. L. Ogden, "Prevalence of Obesity and Severe Obesity Among Adults: United States, 2017–2018.," *NCHS Data Brief*, no. 360, pp. 1–8, Feb. 2020.
- [11] "Mexico | World Obesity Federation Global Obesity Observatory.," 2022, Accessed: May 09, 2023. [Online]. Available: <https://data.worldobesity.org/country/mexico-139/>
- [12] R. P. Garrido-Chamorro, J. E. Sirvent-Belando, M. Gonzalez-Lorenzo, M. L. Martin-Carratala, and E. Roche, "Correlation between body mass index and body composition in elite athletes.," *J Sports Med Phys Fitness*, vol. 49, no. 3, pp. 278–84, Sep. 2009.
- [13] R. Pujia et al., "Advances in Phenotyping Obesity and in Its Dietary and Pharmacological Treatment: A Narrative Review," *Front Nutr*, vol. 9, Feb. 2022, doi: 10.3389/fnut.2022.804719.
- [14] A. De Lorenzo, R. Martinoli, F. Vaia, and L. Di Renzo, "Normal weight obese (NWO) women: An evaluation of a candidate new syndrome," *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, vol. 16, no. 8, pp. 513–523, Dec. 2006, doi: 10.1016/j.numecd.2005.10.010.
- [15] N. Ruderman, D. Chisholm, X. Pi-Sunyer, and S. Schneider, "The metabolically obese, normal-weight individual revisited.," *Diabetes*, vol. 47, no. 5, pp. 699–713, May 1998, doi: 10.2337/diabetes.47.5.699.
- [16] Z. Zhou et al., "Are people with metabolically healthy obesity really healthy? A prospective cohort study of 381,363 UK Biobank participants," *Diabetologia*, vol. 64, no. 9, pp. 1963–1972, Sep. 2021, doi: 10.1007/s00125-021-05484-6.
- [17] Y. Zhang, R. Proenca, M. Maffei, M. Barone, L. Leopold, and J. M. Friedman, "Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue," *Nature*, vol. 372, no. 6505, pp. 425–432, Dec. 1994, doi: 10.1038/372425a0.
- [18] K. S. Cook et al., "Adipsin: A Circulating Serine Protease Homolog Secreted by Adipose Tissue and Sciatic Nerve," *Science (1979)*, vol. 237, no. 4813, pp. 402–405, Jul. 1987, doi: 10.1126/science.3299705.
- [19] K. M. Nieman, I. L. Romero, B. Van Houten, and E. Lengyel, "Adipose tissue and adipocytes support tumorigenesis and metastasis," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular and Cell Biology of Lipids*, vol. 1831, no. 10, pp. 1533–1541, Oct. 2013, doi: 10.1016/j.bbailip.2013.02.010.
- [20] N. Ouchi, J. L. Parker, J. J. Lugus, and K. Walsh, "Adipokines in inflammation and metabolic disease," *Nat Rev Immunol*, vol. 11, no. 2, pp. 85–97, Feb. 2011, doi: 10.1038/nri2921.
- [21] K. K. Crean-Tate and O. Reizes, "Leptin Regulation of Cancer Stem Cells in Breast and Gynecologic Cancer," *Endocrinology*, vol. 159, no. 8, pp. 3069–3080, Aug. 2018, doi: 10.1210/en.2018-00379.
- [22] C. Saygin, D. Matei, R. Majeti, O. Reizes, and J. D. Lathia, "Targeting Cancer Stemness in the Clinic: From Hype to Hope," *Cell Stem Cell*, vol. 24, no. 1, pp. 25–40, Jan. 2019, doi: 10.1016/j.stem.2018.11.017.
- [23] T. Reya, S. J. Morrison, M. F. Clarke, and I. L. Weissman, "Stem cells, cancer, and cancer stem cells," *Nature*, vol. 414, no. 6859, pp. 105–111, Nov. 2001, doi: 10.1038/35102167.
- [24] J. M. Han and M. K. Levings, "Immune Regulation in Obesity-Associated Adipose Inflammation," *The Journal of Immunology*, vol. 191, no. 2, pp. 527–532, Jul. 2013, doi: 10.4049/jimmunol.1301035.
- [25] V. Kumar, J. Aster, N. Fausto, and A. Abbas, *Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional*, 10th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2021.
- [26] D. Yazıcı and H. Sezer, "Insulin Resistance, Obesity and Lipotoxicity," 2017, pp. 277–304. doi: 10.1007/978-3-319-48382-5_12.
- [27] L. Zhang and X.-M. Fan, "The pathological role of microRNAs and inflammation in colon carcinogenesis," *Clin Res Hepatol Gastroenterol*, vol. 39, no. 2, pp. 174–179, Apr. 2015, doi: 10.1016/j.clinre.2014.06.013.
- [28] A. B. Porcaro et al., "Prostate Volume Index and Chronic Inflammation of the Prostate Type IV with Respect to the Risk of Prostate Cancer," *Urol Int*, vol. 94, no. 3, pp. 270–285, 2015, doi: 10.1159/000362176.
- [29] H. Yu, M. R. Spitz, J. Mistry, J. Gu, W. K. Hong, and X. Wu, "Plasma Levels of Insulin-Like Growth Factor-I and Lung Cancer Risk: a Case-Control Analysis," *JNCI Journal of the National Cancer Institute*, vol. 91, no. 2, pp. 151–156, Jan. 1999, doi: 10.1093/jnci/91.2.151.
- [30] A. Pariente and S. Erlinger, "Lithiase biliaire et obésité : épidémiologie, physiopathologie, manifestations cliniques et prévention.," 2017.
- [31] S. Lambou-Gianoukos and S. J. Heller, "Lithogenesis and Bile Metabolism," *Surgical Clinics of North America*, vol. 88, no. 6, pp. 1175–1194, Dec. 2008, doi: 10.1016/j.suc.2008.07.009.
- [32] G. Randi, S. Franceschi, and C. La Vecchia, "Gallbladder cancer worldwide: Geographical distribution and risk factors," *Int J Cancer*, vol. 118, no. 7, pp. 1591–1602, Apr. 2006, doi: 10.1002/ijc.21683.
- [33] T. Schnelldorfer, "Porcelain Gallbladder: A Benign Process or Concern for Malignancy?," *Journal of Gastrointestinal Surgery*, vol. 17, no. 6, pp. 1161–1168, Jun. 2013, doi: 10.1007/s11605-013-2170-0.
- [34] M. Scarpa, "Inflammatory colonic carcinogenesis: A review on pathogenesis and immunosurveillance mechanisms in ulcerative colitis," *World J Gastroenterol*, vol. 20, no. 22, p. 6774, 2014, doi: 10.3748/wjg.v20.i22.6774.
- [35] S. P. Weisberg, D. McCann, M. Desai, M. Rosenbaum, R. L. Leibel, and A. W. Ferrante, "Obesity is associated with macrophage accumulation in adipose tissue," *Journal of Clinical Investigation*, vol. 112, no. 12, pp. 1796–1808, Dec. 2003, doi: 10.1172/JCI19246.
- [36] F. Sánchez-Jiménez, A. Pérez-Pérez, L. de la Cruz-Merino, and V. Sánchez-Margalet, "Obesity and Breast Cancer: Role of Leptin," *Front Oncol*, vol. 9, Jul. 2019, doi: 10.3389/fonc.2019.00596.



- [37] F. Sanchez-Muñoz, R. García-Macedo, F. Alarcon-Aguilar, and M. Cruz, "Adipocinas, tejido adiposo y su relación con células del sistema inmune," *Gaceta Medica México*, vol. 141, no. 6, pp. 505–512, Aug. 2005.
- [38] B. Dubern and K. Clement, "Leptin and leptin receptor-related monogenic obesity," *Biochimie*, vol. 94, no. 10, pp. 2111–2115, Oct. 2012, doi: 10.1016/j.biochi.2012.05.010.
- [39] C. K. Shiba et al., "Interdisciplinary therapy had positive effects on inflammatory state, mediated by leptin, adiponectin, and quality of diet in obese women," *Nutr Hosp*, 2020, doi: 10.20960/nh.02777.
- [40] M. Obradovic et al., "Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication," *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 12, May 2021, doi: 10.3389/fendo.2021.585887.
- [41] A. G. Izquierdo, A. B. Crujeiras, F. F. Casanueva, and M. C. Carreira, "Leptin, Obesity, and Leptin Resistance: Where Are We 25 Years Later?," *Nutrients*, vol. 11, no. 11, p. 2704, Nov. 2019, doi: 10.3390/nu11112704.
- [42] M. G. Myers et al., "Challenges and Opportunities of Defining Clinical Leptin Resistance," *Cell Metab*, vol. 15, no. 2, pp. 150–156, Feb. 2012, doi: 10.1016/j.cmet.2012.01.002.
- [43] A. I. Párez-Hernández, V. Catalán, J. Gámez-Ambrosi, A. Rodríguez, and G. Fráñez, "Mechanisms Linking Excess Adiposity and Carcinogenesis Promotion," *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 5, May 2014, doi: 10.3389/fendo.2014.00065.
- [44] Y. Zhang and S. Chua, "Leptin Function and Regulation," in *Comprehensive Physiology*, Wiley, 2017, pp. 351–369. doi: 10.1002/cphy.c160041.
- [45] M. Obradovic et al., "Leptin and Obesity: Role and Clinical Implication," *Front Endocrinol (Lausanne)*, vol. 12, May 2021, doi: 10.3389/fendo.2021.585887.
- [46] P. Uciechowski and W. C. M. Dempke, "Interleukin-6: A Masterplayer in the Cytokine Network," *Oncology*, vol. 98, no. 3, pp. 131–137, 2020, doi: 10.1159/000505099.
- [47] S. Kang, M. Narazaki, H. Metwally, and T. Kishimoto, "Historical overview of the interleukin-6 family cytokine," *Journal of Experimental Medicine*, vol. 217, no. 5, May 2020, doi: 10.1084/jem.20190347.
- [48] T. Hirano, "IL-6 in inflammation, autoimmunity and cancer," *Int Immunol*, vol. 33, no. 3, pp. 127–148, Mar. 2021, doi: 10.1093/intimm/dxaa078.
- [49] D. E. Johnson, R. A. O'Keefe, and J. R. Grandis, "Targeting the IL-6/JAK/STAT3 signalling axis in cancer," *Nat Rev Clin Oncol*, vol. 15, no. 4, pp. 234–248, Apr. 2018, doi: 10.1038/nrclinonc.2018.8.
- [50] E. H. Cheteh et al., "Interleukin-6 derived from cancer-associated fibroblasts attenuates the p53 response to doxorubicin in prostate cancer cells," *Cell Death Discov*, vol. 6, no. 1, p. 42, Jun. 2020, doi: 10.1038/s41420-020-0272-5.
- [51] E. Sano et al., "Interleukin-6 sensitizes TNF- α and TRAIL/Apo2L dependent cell death through upregulation of death receptors in human cancer cells," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Cell Research*, vol. 1868, no. 7, p. 119037, Jun. 2021, doi: 10.1016/j.bbamcr.2021.119037.
- [52] T. Ogawa et al., "Modulation of p53 expression in cancer-associated fibroblasts prevents peritoneal metastasis of gastric cancer," *Mol Ther Oncolytics*, vol. 25, pp. 249–261, Jun. 2022, doi: 10.1016/j.omto.2022.04.009.
- [53] A. Olivas and R. S. Price, "Obesity, Inflammation, and Advanced Prostate Cancer," *Nutr Cancer*, vol. 73, no. 11–12, pp. 2232–2248, Dec. 2021, doi: 10.1080/01635581.2020.1856889.
- [54] P. A. Kern, S. Ranganathan, C. Li, L. Wood, and G. Ranganathan, "Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance," *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, vol. 280, no. 5, pp. E745–E751, May 2001, doi: 10.1152/ajpendo.2001.280.5.E745.
- [55] J. A. Woznicki et al., "TNF- α synergises with IFN- γ to induce caspase-8-JAK1/2-STAT1-dependent death of intestinal epithelial cells," *Cell Death Dis*, vol. 12, no. 10, p. 864, Sep. 2021, doi: 10.1038/s41419-021-04151-3.
- [56] E.-Y. Kim et al., "AWP1 Restrains the Aggressive Behavior of Breast Cancer Cells Induced by TNF- α ," *Front Oncol*, vol. 11, Mar. 2021, doi: 10.3389/fonc.2021.631469.
- [57] Y. Ma, Y. Ren, Z.-J. Dai, C.-J. Wu, Y.-H. Ji, and J. Xu, "IL-6, IL-8 and TNF- α levels correlate with disease stage in breast cancer patients," *Advances in Clinical and Experimental Medicine*, vol. 26, no. 3, pp. 421–426, Jun. 2017, doi: 10.17219/acem/62120.
- [58] Y. Wu, J. Zhang, Y. Wen, H. Wang, M. Zhang, and K. Cianflone, "Increased acylation-stimulating protein, C-reactive protein, and lipid levels in young women with polycystic ovary syndrome," *Fertil Steril*, vol. 91, no. 1, pp. 213–219, Jan. 2009, doi: 10.1016/j.fertnstert.2007.11.031.
- [59] L. N. Choy and B. M. Spiegelman, "Regulation of Alternative Pathway Activation and C3a Production by Adipose Cells," *Obes Res*, vol. 4, no. 6, pp. 521–522, Nov. 1996, doi: 10.1002/j.1550-8528.1996.tb00266.x.
- [60] K. Cianflone, Z. Xia, and L. Y. Chen, "Critical review of acylation-stimulating protein physiology in humans and rodents," *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Biomembranes*, vol. 1609, no. 2, pp. 127–143, Jan. 2003, doi: 10.1016/S0005-2736(02)00686-7.
- [61] I. Murray, P. J. Havel, A. D. Sniderman, and K. Cianflone, "Reduced Body Weight, Adipose Tissue, and Leptin Levels Despite Increased Energy Intake in Female Mice Lacking Acylation-Stimulating Protein 1," *Endocrinology*, vol. 141, no. 3, pp. 1041–1049, Mar. 2000, doi: 10.1210/endo.141.3.7364.
- [62] S. J. Forrester, D. S. Kikuchi, M. S. Hernandez, Q. Xu, and K. K. Griendling, "Reactive Oxygen Species in Metabolic and Inflammatory Signaling," *Circ Res*, vol. 122, no. 6, pp. 877–902, Mar. 2018, doi: 10.1161/CIRCRESAHA.117.311401.
- [63] L.-J. Su et al., "Reactive Oxygen Species-Induced Lipid Peroxidation in Apoptosis, Autophagy, and Ferroptosis," *Oxid Med Cell Longev*, vol. 2019, pp. 1–13, Oct. 2019, doi: 10.1155/2019/5080843.
- [64] X. Su et al., "Vitamin C kills thyroid cancer cells through ROS-dependent inhibition of MAPK/ERK and PI3K/AKT pathways via distinct mechanisms," *Theranostics*, vol. 9, no. 15, pp. 4461–4473, 2019, doi: 10.7150/thno.35219.
- [65] I.-H. Cho et al., "Astragalin inhibits airway eotaxin-1 induction and epithelial apoptosis through modulating oxidative stress-responsive MAPK signaling," *BMC Pulm Med*, vol. 14, no. 1, p. 122, Dec. 2014, doi: 10.1186/1471-2466-14-122.
- [66] G. K. Jakubiak, K. Osadnik, M. Lejawa, S. Kasperczyk, T. Osadnik, and N. Pawlas, "Oxidative Stress in Association with Metabolic Health and Obesity in Young Adults," *Oxid Med Cell Longev*, vol. 2021, pp. 1–19, Jun. 2021, doi: 10.1155/2021/9987352.
- [67] M. Jelic, A. Mandic, S. Maricic, and B. Srdjenovic, "Oxidative stress and its role in cancer," *J Cancer Res Ther*, vol. 17, no. 1, p. 22, 2021, doi: 10.4103/jcrt.JCRT_862_16.
- [68] B. S. Karam, A. Chavez-Moreno, W. Koh, J. G. Akar, and F. G. Akar, "Oxidative stress and inflammation as central mediators of atrial fibrillation in obesity and diabetes," *Cardiovasc Diabetol*, vol. 16, no. 1, p. 120, Dec. 2017, doi: 10.1186/s12933-017-0604-9.

Cómo citar este artículo:

Hernández-Zavala, A., & Hernández Ortega, M. (2023). ¿Cáncer y obesidad existe relación?. *EPISTEMUS*, 17(35). <https://doi.org/10.36790/epistemus.v17i35.297>