



Revista Portuguesa
de

irurgia

II Série • N.º 42 • Setembro 2017

ISSN 1646-6918

Órgão Oficial da Sociedade Portuguesa de Cirurgia

Obesidade: impacto no Carcinoma Colorretal

Obesity: impact on Colorectal Carcinoma

Maria L. Simões¹, Laura E. Barbosa²

¹ Licenciada em Ciências Básicas da Saúde, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

² Mestre, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Serviço de Cirurgia Geral

RESUMO

Introdução: A prevalência crescente de obesidade constitui um grave problema de saúde pública, associando-se a um aumento do risco de inúmeras patologias que resultam em morbi-mortalidade significativa. Entre estas parecem estar diversas neoplasias, como o carcinoma colorretal (CCR). O objetivo deste trabalho consiste em avaliar o impacto da obesidade como fator de risco para CCR e discutir os mecanismos que podem estabelecer uma ligação entre esta neoplasia e a obesidade. **Métodos:** Foi efetuada uma pesquisa bibliográfica na base de dados PubMed, limitada a dez anos, com inclusão dos artigos considerados relevantes após leitura do título e resumo. **Resultados:** Existe uma associação positiva estatisticamente significativa entre o CCR e a obesidade, sendo o risco associado mais forte para o género masculino e para o cólon comparativamente ao reto, na maioria dos estudos. Apesar do índice de massa corporal (IMC) ser a medida mais usada para estimativa de obesidade nos estudos na área do CCR, foi verificado um risco maior desta neoplasia ao serem utilizadas medidas de obesidade visceral, como o perímetro de cintura (PC) ou a razão cintura-anca (RCA), comparativamente com o IMC, refletindo a importância da distribuição da gordura corporal nesta associação. Os resultados mais inconsistentes foram verificados para o risco de carcinoma do reto no género feminino. Relativamente à associação comparando entre cólon proximal e distal e ao efeito de uma variação ponderal na vida adulta no risco de carcinoma do cólon, a evidência é ainda limitada e discordante. **Conclusões:** Apesar de ainda não se compreender totalmente os mecanismos que estão subjacentes à associação verificada entre a obesidade e o CCR, têm sido propostas algumas hipóteses, que se focam essencialmente na atividade metabólica e hormonal da adiposidade visceral. Este trabalho alerta para a importância da obesidade como fator de risco para CCR, reforçando a importância do controlo do peso corporal e da acumulação de gordura corporal em excesso. Novas vias de investigação podem ganhar relevância no futuro e esclarecer algumas questões para as quais a evidência é ainda limitada.

Palavras chave: *obesidade; cancro colorretal; fatores de risco; índice de massa corporal; obesidade abdominal.*

ABSTRACT

Introduction: The increasing prevalence of obesity is a serious public health problem which is associated with an increased risk of many diseases that result in great morbidity and mortality. Some cancers seem to be among these, one of these being colorectal carcinoma (CRC). The aim of this study is to evaluate the impact of obesity as a risk factor for CRC and to discuss the mechanisms that may establish a link between this cancer and obesity. **Methods:** A research was conducted in PubMed database, limited to ten years, with the articles considered to be relevant being selected after reading the title and abstract. **Results:** There is a statistically significant positive association between CRC and obesity, with the risk being higher for males and for colon compared with the rectum, for most studies. In spite of body mass index (BMI) being the most widely used measure for obesity estimation in studies in



the CRC area, it was found an increased risk of this neoplasm when using measurements of visceral obesity, such as waist circumference or waist-hip ratio, compared to BMI, reflecting the importance of body fat distribution in this association. The most inconsistent results were observed for the risk of rectal cancer in females. In what concerns the association comparing between proximal and distal colon and the effect of a weight change during adulthood in the risk of colon carcinoma, the evidence is still limited and discordant. **Conclusions:** Although the mechanisms that underlie the observed association between obesity and CRC are not yet fully understood, some hypothesis have been proposed, focusing primarily on metabolic and hormonal activity of visceral adiposity. This study highlights the importance of obesity as a risk factor for CRC, reinforcing the importance of the weight control and the avoidance of excess body fat accumulation. New research approaches may become more relevant in the future and may help to clarify some issues for which the evidence is still limited.

Keywords: obesity; colorectal cancer; risk factors; body mass index; abdominal obesity.

ABREVIATURAS

OMS: Organização Mundial de Saúde
IMC: Índice de massa corporal
CCR: Carcinoma colorretal
PC: Perímetro de cintura
RCA: Razão cintura-anca
IARC: *International Agency for Research into Cancer*
WCRF: *World Cancer Research Fund*
RR: Risco relativo
IC: Intervalo de confiança
IGF-1: *Insulin-like growth factor-1*
IGFBP: *Insulin-like growth factor binding protein*
DM: *Diabetes Mellitus*
PI3K: *phosphatidylinositol 3-kinase*
MAPK: *Mitogen-activated protein kinase*
NF- κ B: *Nuclear factor- κ B*
STAT: *Signal transducers and activators of transcription*
Adipo-R: *Adiponectin-receptor*
COX-2: *Ciclooxigenase-2*
TNF- α : *Tumor necrosis factor- α*
IL: Interleucina
PCR: Proteína C reativa
THS: Terapêutica hormonal de substituição
IGF-1R: *Insulin-like growth factor-1 receptor*
IRS-1: *Insulin receptor substrate-1*

INTRODUÇÃO

A Organização Mundial de Saúde (OMS) define como critério para obesidade um índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 30 Kg/m² ¹.

Globalmente o IMC médio tem aumentado nas últimas 3 décadas², tendo a prevalência de obesidade a nível mundial quase duplicado entre 1980 e 2008¹. Em 2008 a OMS estimou uma prevalência de obesidade a nível mundial de 11% na população adulta (idade \geq 20 anos)¹ e na Europa de cerca de 23% entre as mulheres e 20% entre os homens³, tendo nos EUA sido estimada em 2009-2010 uma prevalência de obesidade de 35.5% entre os homens e 35.8% entre as mulheres⁴. Entre os países com maior prevalência de obesidade estão os EUA, México e Nova Zelândia⁵.

O excesso de peso e a obesidade estão na origem de pelo menos 2.8 milhões de mortes por ano¹, não sendo a obesidade causa de morte por si, mas pelas complicações que acarreta, que diminuem a longevidade⁶. Grande parte da incapacidade e dos custos associados com a obesidade têm sido atribuídos ao aumento do risco de doenças crónicas como a doença cardiovascular e a diabetes tipo 2⁷ bem como de vários tipos de cancro⁸. De facto, até 20% de todos os cancros podem estar relacionados com a obesidade⁹, incluindo-se nestes o carcinoma do endométrio, adenocarcinoma esofágico, carcinoma renal, leucemia, mieloma múltiplo, carcinoma pancreático, linfoma não-Hodgkin, carcinoma do ovário, da mama pós-menopausa, ou carcinoma



colorretal (CCR)^{10,11}. Foi estimado que nos EUA 14 a 20% de todas as mortes por cancro estejam relacionadas com o excesso de peso e a obesidade¹².

Especificamente para o CCR, estima-se um risco cumulativo de 5% na população geral¹³, e é a nível global o terceiro cancro mais incidente no género masculino e o segundo no género feminino, com um total de 694 000 mortes estimadas para os dois géneros em 2012¹⁴. As suas taxas de incidência variam consideravelmente em todo o Mundo, sendo as mais elevadas observadas na Austrália, Nova Zelândia, Europa e América do Norte e as mais baixas na África e Ásia Central e do Sul¹⁵. Nos EUA o CCR é o terceiro cancro mais incidente tanto para o género masculino como para o feminino, com um total de 51 690 mortes estimadas para os dois géneros em 2012, sendo a segunda causa de morte por cancro. É estimada uma taxa de sobrevivência relativa aos 5 anos de 64% para todos os estadios de CCR, variando esta taxa consoante o estadio ao diagnóstico entre 90% para CCR localizados e 12 % para CCR metastizados à distância¹⁵.

A maior parte dos casos de CCR ocorrem esporadicamente (70-80%), e cerca de 15% parecem resultar de mutações germinativas, tais como Carcinoma Colorretal Hereditário Não Polipóide e Polipose Adenomatosa Familiar¹⁶. Estudos de migração, juntamente com as variações nas taxas de incidência de CCR ao longo do tempo nos vários países do Mundo, sugerem que a forma esporádica possa ser atribuível a vários fatores ambientais e do estilo de vida, tais como os hábitos alimentares, sedentarismo e obesidade¹⁷. O facto de a obesidade constituir a segunda principal causa de morte evitável nos EUA, apenas suplantada pelo tabagismo¹⁸, constitui um fator a apoiar a importância do estudo desta associação, nomeadamente tendo em vista estratégias preventivas dos fatores de risco de CCR potencialmente modificáveis. O estudo do impacto da obesidade no CCR tem ganho um interesse crescente nos últimos anos e são vários os estudos que apontam uma associação entre eles¹⁹.

Assim, a realização desta monografia tem como objetivo fazer uma revisão do impacto da obesidade como fator de risco para o desenvolvimento de CCR

e dos mecanismos biológicos que poderão explicar esta associação, bem como enunciar as limitações encontradas na literatura existente sobre o tema.

MÉTODOS

Para a revisão das citações relevantes subjogadas ao tema do impacto da obesidade no CCR, foi efetuada uma pesquisa bibliográfica na base de dados MEDLINE via PubMed, com restrição a artigos de língua portuguesa e inglesa e com limite temporal de dez anos. Foram utilizadas diferentes combinações dos termos *obesity*, *colorectal neoplasms*, *risk factors*, *body mass index* e *abdominal obesity* e feita uma seleção dos artigos considerados relevantes para leitura integral, com base no título e resumo. Foram posteriormente selecionados, de entre esses, aqueles que correspondiam aos objetivos pretendidos nesta abordagem (estudos que avaliassem o risco de CCR, carcinoma do cólon e/ou reto associado à obesidade, bem como mecanismos fisiopatológicos envolvidos). Adicionalmente, foram revistas as listas de referências dos artigos relevantes e incluídos os artigos considerados com pertinência adicional para o trabalho. No total, foram incluídas neste trabalho 108 publicações.

RESULTADOS

Diferentes medidas antropométricas

Ao longo dos anos têm surgido diferentes medidas para quantificação da gordura corporal e da obesidade. Este facto está bem patente nos diferentes estudos que avaliam a associação entre a obesidade e o CCR, daí que seja importante detalhar alguns aspetos relevantes em relação a este tópico.

A medida de gordura corporal mais frequentemente utilizada nos diferentes estudos é o IMC, sendo que a OMS define obesidade para valores de IMC iguais ou superiores a 30 kg/m²¹. Apesar de muito usado, o



IMC tem sido associado a diversas limitações, como sejam a incapacidade de diferenciar massa corporal gorda e magra (variável consoante o género, idade, etnia ou local geográfico), não considerar a distribuição da gordura (subcutânea e visceral) e ainda, a inexistência de valores limite específicos para certos grupos étnicos mais heterogéneos, sobretudo asiáticos, em que se estimam valores habitualmente inferiores aos sugeridos pela OMS²⁰.

Importa ainda referir que muitos estudos se baseiam no auto-relato do IMC (em detrimento da sua medição direta) e que o peso corporal tende a ser sub-relatado, especialmente por indivíduos com excesso de peso e obesidade, culminando em valores de IMC geralmente inferiores aos reais¹⁰.

No que concerne à distribuição da gordura corporal, tem sido cada vez mais reconhecida a sua importância na patogénese das várias co-morbilidades da obesidade. A evidência biológica que sustenta a associação entre a obesidade e o CCR foca-se primariamente na atividade hormonal e metabólica da gordura abdominal⁷, tendo sido demonstrado que a associação entre CCR e obesidade é mais forte utilizando medidas de adiposidade visceral, relativamente ao IMC²¹.

Assim, alguns autores têm vindo a sugerir medidas como o perímetro de cintura (PC) ou a razão cintura-anca (RCA) como marcadores de obesidade visceral, numa tentativa de ultrapassar as limitações do IMC. Pela sua facilidade de medição comparativamente à RCA, o PC é mais comumente utilizado²². Contudo, estas medidas estão mais frequentemente associadas a erros de medição¹⁰, não permitem diferenciar com exatidão gordura subcutânea de visceral⁷ e os seus valores limite têm sido mais estudados nas populações europeias, sendo pouco validados noutras etnias, particularmente em asiáticos, em que se estimam valores inferiores aos sugeridos pela OMS, tal como acontece para o IMC²⁰.

Os valores limite de PC e RCA diferem consoante o género, facto que reflete o padrão de distribuição das reservas de gordura, que é tipicamente diferente entre os dois géneros, e tende a variar com a idade¹⁰. Considera-se que o risco de complicações metabólicas está substancialmente aumentado para valores de PC

superiores a 102 centímetros para o género masculino e superiores a 88 centímetros para o feminino²². Relativamente à RCA, considera-se existir esse mesmo risco para valores iguais ou superiores a 0.90 e 0.85, no género masculino e feminino, respetivamente.

Alguns autores têm vindo a propor outras medidas, como por exemplo a medição da acumulação de gordura visceral diretamente através de ressonância magnética nuclear ou tomografia computadorizada²⁰, contudo, a acrescentar ao custo mais elevado¹⁰ e ao facto de não se ter estabelecido nenhuma técnica ou localização padronizadas para a sua avaliação⁷, estas medidas também mostraram diferentes tendências entre géneros e etnias, sem valores limite universais bem documentados²⁰, sendo rara a sua utilização em estudos epidemiológicos de larga escala¹⁰.

Para sumariar, poder-se-á concluir que não existe uma medida de obesidade amplamente aceite e que possa ser aplicada com rigor a todas as populações, géneros e grupos etários. Não obstante, dada a facilidade e fiabilidade da sua medição e apesar das limitações, o IMC tem sido a medida mais usada para estimativa de obesidade nos vários estudos, na área do CCR(20).

Associação entre a obesidade e o desenvolvimento de CCR

A associação entre a obesidade e o CCR tem sido alvo de um interesse crescente nos últimos anos. A importância da compreensão desta associação tem interesse no rastreio, na prevenção e no tratamento destes tumores. Assim, nos últimos 25 anos têm sido publicados diversos estudos que pretendem investigar o impacto das diferentes medidas de obesidade no risco de desenvolvimento de CCR, a sua relação com o género e a localização tumoral¹⁹.

Em 2001, a *International Agency for Research into Cancer* (IARC) reconheceu o CCR como sendo um dos cancros associados à obesidade²³, e em 2007 o relatório do *World Cancer Research Fund* (WCRF) concluiu haver evidência suficiente para considerar a gordura corporal como fator de risco para o CCR, tendo sido ainda



sugerido neste relatório que a associação entre o IMC e o risco neoplásico poderia diferir entre o carcinoma do cólon e reto e consoante o género¹⁰.

Os resultados obtidos em relação aos riscos relativos (RR), com intervalos de confiança (IC) de 95%, em 7 meta-análises publicadas entre 2007 e 2013²⁴⁻³⁰, são neste trabalho expostos no quadro I, em anexo, que os agrupa segundo medidas antropométricas, género e localização tumoral, de forma a facilitar a interpretação dos mesmos.

Assim, *sem separar por género*, obtiveram-se associações positivas sempre estatisticamente significativas tanto para o CCR no geral, como para o carcinoma do cólon ou do reto isoladamente, considerando quer o IMC, quer o PC. Foi ainda verificado que, para ambas as medidas antropométricas, as associações foram consistentemente mais fortes para carcinoma do cólon em relação ao reto. Adicionalmente, verificaram-se associações positivas mais fortes quando se avaliou para medidas de obesidade visceral (PC) do que obesidade geral (IMC), para as várias localizações tumorais.

Para o *género masculino*, considerando os vários resultados para as diferentes medidas antropométricas, verificaram-se associações positivas sempre com significado estatístico quando se analisou o risco de carcinoma do cólon e de CCR. Para o carcinoma do reto, na maioria das associações considerando o IMC e a RCA obteve-se significado estatístico, tendo sido os resultados menos consistentes quando se considerou o PC, em que não se verificaram associações estatisticamente significativas, ainda que estas tenham sido sempre positivas. Tal como na análise sem divisão por género, verificou-se na análise isolada para o género masculino que as associações obtidas foram no geral mais fortes para carcinoma do cólon comparativamente com carcinoma do reto. Verificou-se ainda que, utilizando o mesmo critério (comparação entre os quantis superior e inferior) para as três medidas antropométricas analisadas, o risco tumoral associado (quando houve significado estatístico) foi superior quando se consideraram medidas de obesidade visceral em relação ao IMC, tendo as associações mais fortes sido obtidas na análise do risco neoplásico segundo a RCA.

Para o *género feminino* verificaram-se resultados menos consistentes do que os encontrados para o género masculino. Verificaram-se associações positivas com significado estatístico quando se analisou o risco de carcinoma do cólon e de CCR associado à obesidade, mas no caso do carcinoma do reto foram bastante frequentes as associações sem significado estatístico, para as várias medidas antropométricas. Adicionalmente, quando se avaliou o risco neoplásico considerando medidas de obesidade visceral, verificaram-se associações mais fortes comparativamente a quando se considerou o IMC, tal como já se tinha verificado para o género masculino ou sem separação dos géneros. No género feminino a diferença entre os resultados considerando medidas de obesidade geral e visceral pareceu ser mais pronunciada do que no género masculino.

Comparando entre os dois géneros, para além da já referida maior inconsistência dos resultados para o género feminino sobretudo para o carcinoma do reto, verificou-se ainda que, entre os resultados que foram estatisticamente significativos, as associações foram mais fortes no género masculino que no feminino, para as diferentes localizações anatómicas tumorais.

Comparação do risco entre carcinoma do cólon proximal e distal

Têm surgido alguns estudos a investigar a associação entre a obesidade e o carcinoma do cólon por localização anatómica (proximal ou distal), no entanto os resultados têm sido discordantes³¹⁻³⁵.

Para a análise por localização anatómica tumoral do carcinoma do cólon, poder-se-á definir como localização proximal, o cólon ascendente (incluindo apêndice e cego) e a metade proximal do cólon transversal (incluindo o ângulo hepático) e como localização distal, a metade distal do cólon transversal (incluindo o ângulo esplênico), o cólon descendente e o cólon sigmóide^{32,34}.

Em dois estudos de meta-análise publicados em 2007²⁷ e 2009²⁵ os autores concluíram não ser possível afirmar que existam diferenças estatisticamente



QUADRO I – Associação entre a obesidade e o CCR, por género e localização tumoral, considerando diferentes medidas antropométricas.

| Riscos Relativos e Intervalos de Confiança a 95% | | | | | | | | | |
|--|---|---|---|--|--|--|--|---|--|
| | M+F | | | M | | | F | | |
| IMC | Carcinoma do cólon | Carcinoma do reto | CCR | Carcinoma do cólon | Carcinoma do reto | CCR | Carcinoma do cólon | Carcinoma do reto | CCR |
| - IMC ≥ 30 Kg/m ² | 1.49 (1.35-1.63) ²⁸ | 1.26 (1.17-1.37) ²⁸ | 1.41 (1.30-1.53) ²⁸ | 1.53 (1.33-1.75) ²⁶ , 1.60 (1.53-1.69) ²⁸ , 1.71 (1.33-2.19) ²⁴ | 1.27 (1.17-1.37) ²⁶ , 1.30 (1.17-1.43) ²⁸ , 1.75 (1.17-2.62) ²⁴ | 1.37 (1.21-1.56) ²⁴ , 1.40 (1.33-1.47) ²⁶ , 1.53 (1.44-1.62) ²⁸ , 1.95 (1.59-2.39) ³⁰ | 1.09* (0.93-1.28) ²⁶ , 1.10* (0.92-1.32) ²⁴ , 1.25 (1.12-1.39) ²⁸ | 1.02* (0.99-1.04) ²⁵ , 1.02* (0.85-1.22) ²⁶ , 1.12* (0.84-1.49) ²⁴ , 1.14 (1.02-1.27) ²⁸ | 1.07* (0.97-1.18) ²⁴ , 1.07* (0.97-1.18) ²⁶ , 1.25 (1.14-1.37) ²⁸ , 1.66 (1.52-1.81) ³⁰ |
| - Aumentos de 5 unidades | 1.21 (1.17-1.26) ²⁸ | 1.11 (1.06-1.16) ²⁸ | 1.18 (1.14-1.21) ²⁸ | 1.24 (1.20-1.28) ²⁵ , 1.30 (1.25-1.35) ²⁷ | 1.09 (1.06-1.12) ²⁵ , 1.12 (1.09-1.16) ²⁷ | 1.25 (1.20-1.30) ²⁸ | 1.09 (1.04-1.14) ²⁵ , 1.12 (1.07-1.18) ²⁷ | 1.02* (0.99-1.04) ²⁵ , 1.03* (0.99-1.08) ²⁷ | 1.12 (1.06-1.16) ²⁸ |
| - Quantil superior Vs inferior | 1.47 (1.348-1.602) ²⁹ | 1.149 (1.099-1.201) ²⁹ | 1.334 (1.253-1.420) ²⁹ | 1.547 (1.467-1.632) ²⁹ , 1.59 (1.35-1.86) ²⁴ | 1.16* (0.93-1.46) ²⁴ , 1.238 (1.112-1.378) ²⁹ | 1.467 (1.363-1.579) ²⁹ | 1.22 (1.08-1.39) ²⁴ , 1.228 (1.097-1.374) ²⁹ | 1.07 (1.006-1.138) ²⁹ , 1.23* (0.98-1.54) ²⁴ | 1.153 (1.078-1.234) ²⁹ |
| PC | | | | | | | | | |
| - Quantil superior Vs inferior | 1.613 (1.417-1.837) ²⁹ | 1.349 (1.114-1.634) ²⁹ | 1.455 (1.32-1.59) ²⁹ | 1.68 (1.36-2.08) ²⁴ , 1.812 (1.464-2.242) ²⁹ | 1.26* (0.90-1.77) ²⁴ , 1.281* (0.99-1.65) ²⁹ | 1.477 (1.300-1.677) ²⁹ | 1.48 (1.19-1.84) ²⁴ , 1.498 (1.253-1.791) ²⁹ | 1.23* (0.81-1.86) ²⁴ , 1.495 (1.025-2.181) ²⁹ | 1.442 (1.296-1.604) ²⁹ |
| - Aumentos de 10 unidades | | | | 1.33 (1.19-1.49) ²⁷ | | | 1.16 (1.09-1.23) ²⁷ | | |
| - PC ≥ 102 cm | | | | | | 2.93 (2.31-3.73) ³⁰ | | | |
| - PC ≥ 88 cm | | | | | | | | | 1.55 (1.27-1.88) ³⁰ |
| RAC | | | | | | | | | |
| - Quantil superior Vs inferior | | | | 1.91 (1.46-2.49) ²⁴ | 1.93 (1.19-3.13) ²⁴ | | 1.49 (1.23-1.81) ²⁴ | 1.20* (0.81-1.78) ²⁴ | |
| - Aumentos de 0,1 unidades | | | | 1.43 (1.19-1.71) ²⁷ | | | 1.20 (1.08-1.33) ²⁷ | | |

* Sem significado estatístico

M- Género masculino; F- Género feminino.

significativas entre as associações para o carcinoma do cólon proximal e cólon distal, em ambos os géneros. Como limitação destas meta-análises, há a referir que entre os estudos incluídos, poucos consideravam a divisão entre cólon proximal e distal e que por isso, foi analisado um reduzido número de estudos, o que pode ter condicionado os resultados.

Efeito da variação do peso no risco de carcinoma do cólon

Apesar da associação entre a obesidade e o risco de carcinoma do cólon estar relativamente bem estudada, o efeito da variação do peso no risco de desenvolver esta neoplasia tem sido menos explorado e talvez esta



limitação explique a existência de estudos que apontam para resultados contraditórios.

Assim, têm-se verificado algumas associações positivas, estatisticamente significativas, entre um ganho ponderal na idade adulta e carcinoma do cólon para o género masculino^{32,36-39}. Todavia, destes estudos, aqueles que incluíram também participantes do género feminino, não encontraram associações estatisticamente significativas entre o ganho ponderal e o risco de carcinoma do cólon neste género^{32,38,39}. Em oposição, há estudos que, estratificando por género, encontraram associações positivas com significado estatístico entre um aumento ponderal na idade adulta e o risco de carcinoma do cólon no género feminino, mas não no masculino, e que este aumento de risco no género feminino teria uma magnitude diferente consoante a década de vida em que o aumento ponderal ocorresse⁴⁰. Por sua vez, foi também relatada evidência a favor de um aumento de risco de carcinoma do cólon associado a um ganho ponderal na idade adulta em ambos os géneros⁴¹.

Em relação ao efeito de uma perda ponderal durante a idade adulta, foi descrita evidência de uma redução estatisticamente significativa do risco de carcinoma do cólon no género masculino mas não no feminino⁴², enquanto outros estudos apontam para uma ausência de significado estatístico para esta associação não apenas para o género feminino, mas também para o masculino^{32,43}. Por sua vez, um outro estudo sugeriu uma redução do risco de desenvolvimento de CCR em doentes obesos de ambos os géneros submetidos a cirurgia bariátrica comparativamente a doentes obesos não submetidos a qualquer cirurgia de redução de peso, mas este resultado não apresentou significado estatístico⁴⁴.

DISCUSSÃO

Os mecanismos biológicos que permitem explicar a associação observada entre a obesidade e o CCR não estão ainda completamente esclarecidos, pelo que se torna importante a sua discussão. Assim, têm sido sugeridas

várias hipóteses, que se focam fundamentalmente na atividade metabólica e hormonal da adiposidade visceral, o que está de acordo com o achado observado de que a associação entre a obesidade e o CCR é, no geral, mais forte quando se consideram medidas desta adiposidade do que quando se usa o IMC. As razões pelas quais o risco de CCR é maior para o género masculino e para o cólon em relação ao reto, ainda não são totalmente compreendidas, mas apontam-se de seguida alguns aspetos que podem ajudar a explicar essas diferenças. Os principais agentes (adipocinas, hormonas, etc.) que parecem estar envolvidos nesta associação, assim como os mecanismos de ação propostos para cada um e a evidência demonstrada, encontram-se expostos resumidamente no quadro II, em anexo.

Uma das hipóteses que tem sido avançada para explicar a associação entre a obesidade e o CCR relaciona-se com a *insulina*, o *fator de crescimento semelhante à insulina-1 (IGF-1)* e as *proteínas de ligação ao IGF (IGFBPs)*. A obesidade, sobretudo a visceral, está associada com insulinoresistência, hiperinsulinemia e desenvolvimento de Diabetes *Mellitus* (DM) tipo 2⁴⁵⁻⁴⁸, estando a concentração plasmática de insulina aumentada em indivíduos obesos comparativamente a não obesos, independentemente de serem ou não diabéticos⁴⁹. A insulina pode estimular a proliferação celular quer através da ativação direta dos recetores da insulina ou do IGF-1 (via menos importante), quer através da inibição das proteínas de ligação ao IGF (via mais importante), com consequente aumento do IGF-1 livre e biodisponível e mudanças concomitantes no ambiente celular (proliferação celular aumentada e inibição da apoptose), favorecendo assim a formação neoplásica⁵⁰⁻⁵³. Evidência epidemiológica indica que concentrações elevadas de insulina, de peptídeo C (um marcador da secreção pancreática de insulina)^{54,55}, assim como a DM tipo 2⁵¹ e a carga glicémica dietética⁵⁶, estão associadas com um risco aumentado de CCR.

Também se têm verificado níveis mais elevados de IGF-1 livre e biodisponível em obesos comparativamente com não obesos⁴⁹ e que a ligação do IGF-1 ao seu recetor, consequentemente ativando-o, estimula duas vias de sinalização principais (PI3K-AKT e Ras-Raf-MAPK)



QUADRO II – Principais agentes (adipocinas, hormonas, etc.) envolvidos na associação entre a obesidade e o CCR, mecanismos de ação propostos e evidência associada.

| Agentes envolvidos | Mecanismo de ação | Evidência |
|---|---|---|
| Insulina | <ul style="list-style-type: none"> – Estimula a proliferação celular por 2 vias: <ul style="list-style-type: none"> • Por ativação direta dos recetores da insulina ou do IGF-1 • Por inibição das IGFBP's (com aumento consequente do IGF-1 livre e biodisponível) | <ul style="list-style-type: none"> – Concentração plasmática de insulina está aumentada em indivíduos obesos face a não obesos – Concentrações plasmáticas elevadas de insulina associam-se a risco aumentado de CCR |
| IGF-1 | <ul style="list-style-type: none"> – Mostrou-se capaz de: <ul style="list-style-type: none"> • Inibir a apoptose • Facilitar a progressão celular em linhagens celulares normais e neoplásicas • Promover a angiogénese – Seus efeitos resultam principalmente da estimulação de 2 vias de sinalização: <ul style="list-style-type: none"> • PI3K-AKT • Ras-Raf-MAPK | <ul style="list-style-type: none"> – Concentração plasmática mais elevada de IGF-1 livre e biodisponível em indivíduos obesos face a não obesos – Concentração de IGF-1 total circulante diretamente associada com um risco aumentado de CCR – Células no carcinoma do cólon parecem sobre-expressar os recetores do IGF-1 » o seu silenciamento mostrou-se capaz de inibir a proliferação celular <i>in vitro</i> |
| Hormona de Crescimento | <ul style="list-style-type: none"> – É o regulador primário da produção hepática de IGF-1 – Insulina pode regular parcialmente os seus recetores, aumentando o seu número | <ul style="list-style-type: none"> – Acromegalia (caracterizada por hipersecreção sustentada de hormona de crescimento e de IGF-1) resulta na proliferação das células epiteliais do cólon – Acromegalia tem sido associada a um risco aumentado de CCR |
| Adiponectina | <ul style="list-style-type: none"> – Tem ações como agente: <ul style="list-style-type: none"> • Insulino-sensibilizante • Regulador negativo da angiogénese • Indutor da infiltração tumoral pelos macrófagos – As suas ações resultam da ativação de várias vias de sinalização intracelular, sendo a via MAPK a mais importante | <ul style="list-style-type: none"> – Concentração plasmática diminuída em indivíduos obesos – Obesidade parece diminuir a expressão dos seus recetores (adipoR1 e adipoR2), diminuindo a sensibilidade à adiponectina – Expressão dos seus recetores inversamente associada com a concentração plasmática de insulina – Adiponectina inibe o crescimento tumoral no CCR em modelos animais |
| Leptina | <ul style="list-style-type: none"> – Tem como ações: <ul style="list-style-type: none"> • Efeitos mitogénicos • Ação anti-apoptótica • Ação pró-angiogénica • Ação pró-inflamatória – Os seus efeitos resultam da estimulação de duas vias de sinalização (MAPK e NF-Kβ), podendo ainda estar envolvidas outras, como a via do STAT-3 | <ul style="list-style-type: none"> – Concentração plasmática superior em indivíduos obesos face a não obesos – Mostrou-se capaz de estimular o crescimento tumoral no CCR <i>in vivo</i> e <i>in vitro</i> – Parece capaz de estimular a capacidade invasiva das células epiteliais do cólon em estádios precoces da neoplasia, aumentando o seu potencial metastático |
| Citocinas pró-inflamatórias (como sejam o TNF-α ou a IL-1) | <ul style="list-style-type: none"> – Ativam a via do NF-Kβ, induzindo a expressão dos genes pró-inflamatórios que codificam a síntese do óxido nítrico e a COX-2: <ul style="list-style-type: none"> • Promovem a sobrevivência das células e, a longo-prazo, a carcinogénese | <ul style="list-style-type: none"> – Obesidade tem sido associada a um estado inflamatório crónico sistémico de baixo grau (em que há uma produção anormalmente elevada de citocinas pró-inflamatórias) |
| Testosterona | <ul style="list-style-type: none"> – Expressão de recetores androgénicos membranares no cólon, predominantemente em linhagens celulares tumorais – Ativação desses recetores resultou numa indução de respostas anti-tumorais <i>in vitro</i> e numa redução marcada da incidência de tumores do cólon em modelos murinos | <ul style="list-style-type: none"> – Concentração plasmática inversamente associada com a adiposidade no género masculino e diretamente associada no feminino – No género masculino o bloqueio farmacológico da produção androgénica resultou numa redução da sensibilidade à insulina e a terapêutica com testosterona resultou no efeito oposto |
| Estrogénios | <ul style="list-style-type: none"> – Efeito direto: pela inibição competitiva da ligação da insulina e do IGF-1 aos seus recetores membranares, podendo reduzir o risco de carcinoma do cólon – Efeito indireto: através da regulação positiva dos recetores da IGF-1 e do substrato do recetor de insulina –1, aumentando a suscetibilidade ao IGF-1 | <ul style="list-style-type: none"> – Na menopausa verificou-se uma associação positiva entre o IMC e a concentração plasmática de estradiol – O risco de CCR associado à obesidade parece estar significativamente aumentado em mulheres pré-menopáusicas, mas não em mulheres pós-menopáusicas. |



com múltiplos efeitos na regulação genética e na expressão, ativação e translocação proteicas⁵⁷, resultando entre outros efeitos, em inibição da apoptose e facilitação da progressão do ciclo celular tanto em linhagens celulares normais como neoplásicas⁴⁹, para além de promover a angiogénese⁵⁸. As concentrações de IGF-1 total circulante têm sido diretamente associadas com um risco aumentado de CCR⁵⁹, ao passo que as concentrações de IGF-1 têm-se associado inversamente com este risco⁶⁰. A acrescentar a isto, as células no carcinoma do cólon parecem sobre-expressar os recetores do IGF-1⁶¹ e o silenciamento desta expressão mostrou-se capaz de inibir a proliferação celular *in vitro* e aumentar a sensibilidade das células humanas do carcinoma do cólon à quimioterapia⁶², podendo portanto a perturbação destas vias levar ao desenvolvimento de malignidade.

A hormona de crescimento é o regulador primário da produção hepática de IGF-1 e a insulina tem a capacidade de regular parcialmente os recetores desta hormona, aumentando o seu número⁵³. Um dado interessante relacionado com esta hormona é a observação de que a acromegalia, que se caracteriza por hipersecreção sustentada de hormona de crescimento e consequentemente de IGF-1, e que serve como um modelo para os efeitos de um aumento das concentrações de IGF-1 livre, resulta na proliferação das células epiteliais do cólon e tem sido associada com um risco aumentado de CCR⁶³.

Adicionalmente, importa ainda realçar que as concentrações médias de IGF-1 circulante são mais elevadas no género masculino comparativamente com o feminino⁶⁴, o que pode contribuir para explicar as diferenças por género observadas a nível de risco de CCR associado com a obesidade.

Uma outra hipótese proposta para explicar a associação estudada atribui importância ao tecido adiposo e às adipocinas por ele produzidas, nomeadamente a leptina e a adiponectina. Assim, os *adipócitos e pré-adipócitos* por si têm-se mostrado capazes de promover a proliferação de várias linhagens celulares tumorais no carcinoma do cólon, numa via em parte regulada pela leptina, mas não completamente dependente desta⁶⁵. Adicionalmente, a

adiposidade associa-se a níveis plasmáticos aumentados de leptina e diminuídos de adiponectina⁶⁶⁻⁶⁹.

A adipocina mais abundante é a *adiponectina*, que é secretada sobretudo pelo tecido adiposo visceral, e cujos níveis plasmáticos na obesidade se encontram, como já referido, diminuídos⁶⁹. A obesidade parece diminuir a expressão dos seus recetores, adipoR1 e adipoR2, diminuindo consequentemente a sensibilidade à adiponectina, o que por sua vez leva a um ciclo vicioso de insulinoresistência (a expressão destes recetores associa-se de forma inversa com a concentração plasmática de insulina)⁷⁰. Através da ligação a estes recetores principais, esta adipocina ativa diversas vias de sinalização intracelular (a mais importante sendo a via MAPK)⁷⁰, resultando na sua ação como agente insulino-sensibilizante, regulador negativo da angiogénese e indutor de infiltração tumoral pelos macrófagos, tendo-se verificado que inibe o crescimento tumoral no CCR em modelos animais^{69,71-74}. Vários estudos verificaram uma associação inversa entre os seus níveis plasmáticos e o risco de CCR no género masculino⁷⁵⁻⁷⁷ mas não no feminino^{76,77}, o que é mais um facto que pode ajudar a explicar a diferença de resultados por género na associação entre a obesidade e o CCR. Contudo, a associação entre a adiponectina e o risco de CCR permanece controversa devido a alguns resultados díspares, nomeadamente ausência de associação⁷⁸ bem como uma associação positiva, embora os autores apontem como possível explicação para este resultado o facto do grupo patológico ter apenas incluído doentes com CCR num estadio precoce, podendo isto ter condicionado os resultados⁷⁹.

Outra adipocina que parece ser muito relevante para a associação abordada é a *leptina*, cujas concentrações plasmáticas parecem ser cerca de 5 vezes superiores nos indivíduos obesos comparativamente aos não obesos⁶⁷. Foi evidenciado que os recetores da leptina se expressam nas células epiteliais normais do cólon humano e que estes recetores são também expressos e funcionais nas células do carcinoma do cólon humano, tendo-se comprovado estarem associados ao crescimento destas células neoplásicas⁸⁰. De facto, esta hormona parece exercer efeitos mitogénicos



através da estimulação de duas vias de sinalização nas linhagens celulares do carcinoma do cólon, MAPK e NF- κ B (49), podendo ainda ativar outras vias de transdução de sinal, nomeadamente a via do STAT-3⁸¹. Para além do seu efeito mitogénico, tem ação anti-apoptótica, pró-angiogénica e pró-inflamatória em vários sistemas celulares, tendo demonstrado estimular o crescimento tumoral no CCR *in vivo* e *in vitro*^{49,80,82}. Adicionalmente, a leptina parece estimular a capacidade invasiva de células do epitélio do cólon em estadios precoces da neoplasia, aumentando o seu potencial metastático^{67,83}.

Um outro aspeto que vai de encontro aos achados encontrados de que as associações observadas entre a obesidade e o CCR são no geral mais fortes para o género masculino e para o carcinoma do cólon em relação ao reto, é o facto de se terem observado associações positivas mais fortes entre concentrações plasmáticas de leptina e o risco de carcinoma do cólon comparativamente ao reto, tendo sido estatisticamente significativas apenas no género masculino^{82,84}. Contudo, uma vez mais se observam disparidades entre os estudos, uma vez que também no género feminino foram verificadas associações positivas significativas^{85,86} e outros estudos descreveram níveis normais de leptina em indivíduos com CCR^{87,88}, apontando os autores que o facto de a leptina não ter sido medida usando um método de rotina padronizado pode ter contribuído para as discrepâncias dos resultados.

A obesidade tem sido associada também a um *estado inflamatório crónico sistémico de baixo grau*, em que ocorre uma produção anormalmente elevada de citocinas pró-inflamatórias^{20,21} e que parece envolver a via do NF- κ B. Assim, verifica-se que este fator nuclear, ao ser ativado por uma variedade de citocinas pró-inflamatórias (como o TNF- α e a IL-1), induz a expressão dos genes pró-inflamatórios que codificam a síntese do óxido nítrico e a COX-2, promovendo assim a sobrevivência das células e, a longo-prazo, a carcinogénese^{49,89,90}. Para além disso, através da formação de espécies reativas de oxigénio, este estado inflamatório poderá afetar a regulação de genes que codificam proteínas que desempenham um papel na carcinogénese colorretal,

tais como a p53, proteínas de reparação do DNA, entre outras⁹¹. Tem sido ainda sugerido que a flora intestinal humana pode estar envolvida no desenvolvimento da inflamação de baixo grau associada com a obesidade⁹², contudo ainda são necessários mais estudos neste campo⁹³.

A investigação acerca de uma relação direta entre os marcadores inflamatórios circulantes e o CCR tem encontrado resultados controversos. Tem sido observado um aumento na concentração plasmática de proteína C reativa (PCR) na obesidade, achado que se tem associado a um risco aumentado de CCR, e variações no gene da PCR parecem influenciar o risco de desenvolvimento desta neoplasia⁴⁹. Contudo, num outro estudo, apesar de se ter associado a concentração plasmática de receptor-2 solúvel do TNF (um marcador alternativo para o TNF- α) com um risco aumentado de CCR, não se verificou associação significativa com as concentrações nem de IL-6 nem de PCR⁹⁴. Verificou-se ainda que o uso de fármacos anti-inflamatórios reduziu o risco de CCR entre as mulheres com concentrações mais elevadas de receptor-2 solúvel do TNF mas não naquelas com concentrações reduzidas, sugerindo que subgrupos populacionais definidos por marcadores inflamatórios poderão obter dos agentes anti-inflamatórios benefícios diferentes⁹⁴.

Torna-se importante acrescentar ainda que existe evidência a sugerir que a ingestão energética excessiva seja por si só pró-inflamatória, mesmo na ausência de obesidade, e que concentrações plasmáticas elevadas de ácidos gordos não esterificados (que estão presentes na circulação após uma refeição, bem como na obesidade) levam a um aumento da inflamação sistémica. Assim, torna-se difícil separar o impacto da ingestão calórica total e da obesidade, visto que ambos estão associados com uma inflamação sistémica aumentada⁹⁵.

Por último, será importante abordar também o papel dos esteróides sexuais (androgénios e estrogénios) na associação entre a obesidade e o CCR, sendo que estes poderão ter grande relevância na diferença de risco observada nesta associação por género.

Em relação à *testosterona*, verificou-se que as suas concentrações se associam inversamente com a



adiposidade no género masculino⁹⁶ e diretamente no feminino⁹⁷. Adicionalmente, verificou-se que no género masculino o bloqueio (farmacológico) da produção androgénica resultou numa redução da sensibilidade à insulina⁹⁸ e a terapêutica com testosterona resultou no efeito oposto⁹⁹, estando concentrações elevadas de testosterona associadas a um risco inferior de DM tipo 2 no género masculino e superior no género feminino¹⁰⁰. A acrescentar a estes achados, um estudo evidenciou a expressão de recetores androgénicos membranares no cólon, predominantemente em linhagens celulares tumorais, tendo a sua ativação resultado numa indução de respostas anti-tumorais *in vitro* (pró-apoptóticas e de reorganização do citoesqueleto) e numa redução marcada da incidência de tumores do cólon em modelos murinos¹⁰¹.

Assim, partindo do pressuposto de que a insulinoresistência parece ser um dos mecanismos que ajudam a explicar a associação entre a obesidade e o risco de CCR, propõe-se que a obesidade possa induzir uma redução das concentrações de testosterona no género masculino e que isso possa contribuir para explicar o porquê de o risco de CCR associado à obesidade ser mais marcado no género masculino comparativamente ao feminino²⁷.

Por sua vez, relativamente aos *estrogénios*, poderá ser útil assumir uma divisão entre mulheres estrogénio-positivas [pré-menopáusicas e submetidas a terapêutica hormonal de substituição (THS)] e estrogénio-negativas (mulheres pós-menopáusicas sem THS). Nas primeiras, independentemente do IMC, os estrogénios circulantes estão em níveis elevados e a sua fonte predominante são os ovários (ou exógena, no caso da THS). Nas segundas, em oposição, estes níveis estão diminuídos e são mais afetados pela obesidade, pelo facto do tecido adiposo constituir a principal fonte de estrogénios após a menopausa¹⁰², período em que se demonstrou haver uma associação positiva entre o IMC e a concentração plasmática de estradiol⁹⁶. Neste âmbito, têm sido propostos para os estrogénios quer um efeito direto (pela inibição competitiva da ligação da insulina e do IGF-1 aos seus recetores membranares, podendo reduzir o risco de carcinoma do cólon), quer um efeito indireto

[através da regulação positiva dos recetores do IGF-1 (IGF-1R) e do substrato do recetor de insulina-1 (IRS-1), aumentando a suscetibilidade ao IGF-1]^{49,102,103}.

O risco de CCR associado à obesidade parece estar significativamente aumentado em mulheres pré-menopáusicas, mas não em mulheres pós-menopáusicas^{103,104}, em que já se mostrou até diminuído¹⁰⁴, não tendo contudo nestes estudos sido especificada a proporção de utilizadoras de THS. Num outro estudo que considerou este fator, separando as mulheres em estrogénio-positivas e estrogénio-negativas, foi demonstrado que as segundas tinham um risco aumentado de carcinoma do cólon independentemente do IMC, mas que o risco nas mulheres estrogénio-positivas aumentava mais de duas vezes para um IMC igual ou superior a 30Kg/m²(102). Face a estes achados, foi colocada a hipótese que nas mulheres estrogénio-positivas exista uma regulação positiva do IGF-1R e do IRS-1 por haver abundância de estrogénios, e que em contexto de obesidade o efeito protetor destas hormonas esteja atenuado. Tal facto tem-se proposto poder ser explicado pela existência de elevadas concentrações de insulina e de IGF-1 circulante na obesidade, que se podem ligar a estes recetores (presentes em número aumentado) e assim aumentar o risco de carcinoma do cólon^{102,103}. Em oposição, as mulheres estrogénio-negativas que haviam perdido o efeito protetor dos estrogénios após a menopausa, em contexto de obesidade têm mais estrogénio disponível para inibir os recetores do IGF-1 e da insulina (que não estão regulados positivamente como no grupo anterior), pelo que este efeito benéfico da obesidade se sobrepõe neste contexto ao seu efeito nefasto (relacionado com a insulina e o IGF-1) e assim não se verifica o aumento do risco de carcinoma do cólon associado à obesidade verificado nas mulheres estrogénio-positivas.

Posto isto, verifica-se que o efeito da obesidade no risco de CCR pode estar modificado nas mulheres devido à influência dos estrogénios, fator que nem sempre é tido em conta nos estudos realizados, podendo isto estar na base dos resultados mais inconsistentes e fracos no género feminino comparativamente ao masculino¹⁰³.



Torna-se ainda importante fazer referência neste trabalho a algumas limitações relacionadas em parte com a falta de uniformização encontrada na literatura existente, nomeadamente em relação às medidas antropométricas e categorias de obesidade utilizadas^{25,29,105}, às características sociodemográficas dos participantes como sejam as suas faixas etárias^{24,28,29}, à duração dos períodos de *follow-up*²⁹, ou ao método de verificação do diagnóstico de CCR²⁶, o que por vezes dificulta a comparação entre os resultados dos vários estudos.

A acrescentar a esta dificuldade, entre os estudos cresce a multifatoriedade do CCR, que pode influenciar a sua associação com a obesidade. De entre esses fatores, poderão ser referidos a atividade física, o consumo de ácido acetilsalicílico e outros anti-inflamatórios não esteróides (pela inibição da expressão da COX-2), o tabagismo, consumo de álcool, história familiar, padrões dietéticos específicos (como por exemplo consumo de carnes vermelhas, dieta hiperlipídica, consumo de fibras ou ácido fólico), entre outros^{19,25-29,39,95,105,106,107}.

Futuramente, dado que este trabalho confirma existirem diferenças nos resultados obtidos por género e localização anatómica tumoral (entre cólon e reto) e consoante as medidas antropométricas utilizadas, é importante que esses parâmetros sejam considerados em novas investigações. Terá ainda interesse clarificar melhor os resultados mais inconsistentes observados nas mulheres, designadamente através de estudos que entrem em consideração com o estado pré ou pós-menopausa e/ou o uso de terapia hormonal de substituição. Também a nível da associação entre a obesidade e o carcinoma do cólon por localização anatómica (proximal ou distal), uma vez que ainda existe pouca evidência e que esta é discordante, deverão ser realizados novos estudos. Nestes deverão ser adotadas as mesmas definições para a localização proximal e distal no cólon. Por sua vez, no que se refere ao efeito de um ganho ponderal no risco de carcinoma do cólon, dada a pouca investigação e os resultados contraditórios encontrados, será útil um maior esclarecimento deste efeito no futuro através da realização de mais estudos, estratificando por género e pela variação ponderal nas

várias décadas de vida. Similarmente, uma vez que a evidência em relação ao impacto de uma redução ponderal na vida adulta nesse risco neoplásico é ainda limitada, deverão ser realizados também mais estudos nesta matéria, nomeadamente acerca do impacto da redução ponderal conseqüente a intervenções cirúrgicas bariátricas no risco de desenvolvimento deste tipo de neoplasia, assunto que ainda está pouco estudado.

Por fim, uma vez que existem bastantes resultados discordantes relativamente aos mecanismos biológicos e que estes não são totalmente compreendidos, assim como a razão para o risco ser maior para o género masculino e para o carcinoma do cólon em relação ao reto, mais estudos são necessários. A flora intestinal humana e as células estromais mesenquimatosas¹⁰⁸ parecem ser fatores também implicados nesta associação, o que merece investigação adicional no futuro.

CONCLUSÕES

Da revisão da literatura é possível concluir que existe uma associação estatisticamente significativa entre a obesidade e o risco de CCR. Este risco é, na maioria dos estudos, maior para o género masculino, e para o carcinoma do cólon comparativamente ao reto. No género feminino verificam-se resultados mais inconsistentes, sobretudo para carcinoma do reto. As medidas de obesidade visceral mostraram ser preditores de risco de CCR mais sensíveis do que o IMC, particularmente no género feminino.

Relativamente à associação entre a obesidade e o carcinoma do cólon por localização anatómica (proximal ou distal), a evidência existente é ainda reduzida e discordante, sendo insuficiente para se poderem extrair conclusões, o mesmo se verificando para o efeito de uma variação ponderal na vida adulta.

Apesar dos mecanismos biológicos que podem ajudar a explicar esta associação não serem atualmente completamente esclarecidos, sugere-se que possam envolver a insulina, o IGF-1 e as IGFbps, o tecido adiposo e a adiponectina e leptina, a inflamação crónica



sistêmica de baixo grau presente na obesidade, bem como os esteróides sexuais.

No futuro, será fundamental a realização de mais estudos com o objetivo de clarificar as razões para as variações encontradas no risco de CCR por gênero e localização tumoral, assim como compreender melhor os mecanismos biológicos subjacentes a esta associação, ultrapassando algumas das limitações dos estudos publicados até à data.

Em conclusão, dada a prevalência crescente da obesidade e as elevadas incidência e mortalidade do CCR, a sua prevenção é essencial e pode contribuir para o aumento da sobrevivência. A verificação da existência de uma associação entre a obesidade e o CCR vem reforçar a importância do controlo do peso corporal e da acumulação de gordura em excesso no organismo.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. WHO: Obesity and Overweight. 2011; Fact sheet N°311. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en>.
2. Finucane MM, Stevens GA, Cowan MJ, et al.: National, regional, and global trends in body-mass index since 1980: systematic analysis of health examination surveys and epidemiological studies with 960 country-years and 9.1 million participants. *Lancet* 2011;377(9765)557-67.
3. WHO. Obesity: data and statistics: WHO Regional Office for Europe. Disponível em: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/obesity>
4. Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL: Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA* 2012;307(5)491-7.
5. OECD. Obesity Update 2012. Disponível em: <http://www.oecd.org/health/49716427.pdf>
6. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB: Years of life lost due to obesity. *JAMA* 2003;289(2)187-93.
7. Rickles AS, Iannuzzi JC, Mironov O, et al.: Visceral obesity and colorectal cancer: are we missing the boat with BMI? *J Gastrointest Surg*. 2013;17(1)133-43;
8. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M: Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008;371(9612)569-78.
9. Wolin KY, Carson K, Colditz GA: Obesity and cancer. *Oncologist* 2010;15(6)556-65.
10. WCRF. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: A Global Perspective. Washington: American Institute for Cancer research; 2007.
11. Reeves GK, Pirie K, Beral V, et al.: Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. *BMJ* 2007 Dec 1; 335(7630): 1134 – Epub 2007 Nov 6.
12. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ: Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348(17)1625-38.
13. Andrieu N, Launoy G, Guillois R, Ory-Paoletti C, Gignoux M: Familial relative risk of colorectal cancer: a population-based study. *Eur J Cancer* 2003;39(13)1904-11.
14. IARC. Globocan 2012 Cancer Fact Sheets. 2012. Disponível em http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.
15. Siegel R, Naishadham D, Jemal A: Cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2012;62(1)10-29.
16. Souglakos J: Genetic alterations in sporadic and hereditary colorectal cancer: implementations for screening and follow-up. *Dig dis* 2007;25(1)9-19.
17. Johnson IT, Lund EK: Review article: nutrition, obesity and colorectal cancer. *Aliment Pharmacol Ther* 2007;26(2)161-81.
18. Mokdad AH, Marks JS, Stroup DF, Gerberding JL: Actual causes of death in the United States, 2000. *JAMA* 2004;291(10)1238-45.
19. Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, et al.: BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham Study adults. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2004;28(4)559-67.
20. Gribovskaja-Rupp I, Kosinski L, Ludwig KA: Obesity and colorectal cancer. *Clin Colon Rectal Surg* 2011;24(4)229-43.
21. De Pergola G, Silvestris F: Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes* 2013;2013:291546.
22. WHO. Waist Circumference and Waist-Hip Ratio: Report of a WHO Expert Consultation. Geneva: 2008. Disponível em: http://whqlibdoc.who.int/publications/2011/9789241501491_eng.pdf
23. IARC. Handbooks of Cancer Prevention. In: Weight Control and Physical Activity. Lyon: 2002.
24. Dai Z, Xu YC, Niu L: Obesity and colorectal cancer risk: a meta-analysis of cohort studies. *World J Gastroenterol* 2007;13(31)4199-206.
25. Harriss DJ, Atkinson G, George K, et al.: Lifestyle factors and colorectal cancer risk (1): systematic review and meta-analysis of associations with body mass index. *Colorectal Dis* 2009;11(6)547-63.
26. 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.



27. Larsson SC, Wolk A: Obesity and colon and rectal cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Am J Clin Nutr* 2007;86(3)556-65.
28. Ning Y, Wang L, Giovannucci EL: A quantitative analysis of body mass index and colorectal cancer: findings from 56 observational studies. *Obes Rev* 2010;11(1)19-30.
29. Ma Y, Yang Y, Wang F, et al.: Obesity and risk of colorectal cancer: a systematic review of prospective studies. *PloS One* 2013;8(1)e53916.
30. Guh DP, Zhang W, Bansback N, Amarsi Z, Birmingham CL, Anis AH: The incidence of co-morbidities related to obesity and overweight: a systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 2009;988.
31. Le Marchand L, Wilkens LR, Mi MP: Obesity in youth and middle age and risk of colorectal cancer in men. *Cancer Causes Control* 1992;3(4)349-54.
32. Laake I, Thune I, Selmer R, Tretli S, Slattery ML, Veierod MB: A prospective study of body mass index, weight change, and risk of cancer in the proximal and distal colon. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(6)1511-22.
33. Caan BJ, Coates AO, Slattery ML, Potter JD, Quesenberry CP, JR., Edwards SM: Body size and the risk of colon cancer in a large case-control study. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1998;22(2)178-84.
34. Macinnis RJ, English DR, Hopper JL, Haydon AM, Gertig DM, Giles GG: Body size and composition and colon cancer risk in men. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13(4)553-9.
35. Matsuo K, Mizoue T, Tanaka K, et al.: Association between body mass index and the colorectal cancer risk in Japan: pooled analysis of population-based cohort studies in Japan. *Ann Oncol* 2012;23(2)479-90.
36. Nomura A, Heilbrun LK, Stemmermann GN: Body mass index as a predictor of cancer in men. *J Natl Cancer Inst* 1985;74(2)319-23.
37. Thygesen LC, Gronbaek M, Johansen C, Fuchs CS, Willett WC, Giovannucci E: Prospective weight change and colon cancer risk in male US health professionals. *Int J Cancer* 2008;123(5)1160-5.
38. Campbell PT, Cotterchio M, Dicks E, Parfrey P, Gallinger S, McLaughlin JR: Excess body weight and colorectal cancer risk in Canada: associations in subgroups of clinically defined familial risk of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16(9)1735-44.
39. Bassett JK, Severi G, English DR, et al.: Body size, weight change, and risk of colon cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;19(11)2978-86.
40. Nock NL, Thompson CL, Tucker TC, Berger NA, LI L: Associations between obesity and changes in adult BMI over time and colon cancer risk. *Obesity* 2008;16(5)1099-104.
41. Aleksandrova K, Pischon T, Buijsse B, et al.: Adult weight change and risk of colorectal cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Eur J Cancer* 2013;49(16)3526-36.
42. Rapp K, Klenk J, Ulmer H, et al.: Weight change and cancer risk in a cohort of more than 65,000 adults in Austria. *Ann Oncol* 2008;19(4)641-8.
43. Steins Bisschop CN, Van Gils CH, Emaus MJ, et al.: Weight change later in life and colon and rectal cancer risk in participants in the EPIC-PANACEA study. *Am J Clin Nutr* 2014;99(1)139-47.
44. Adams TD, Stroup AM, Gress RE, et al.: Cancer incidence and mortality after gastric bypass surgery. *Obesity* 2009;17(4)796-802.
45. Kahn BB, Flier JS: Obesity and insulin resistance. *J Clin Invest* 2000;106(4)473-81.
46. Giovannucci E: Insulin and colon cancer. *Cancer Causes Control* 1995;6(2)164-79.
47. McKeown-Eyssen G: Epidemiology of colorectal cancer revisited: are serum triglycerides and/or plasma glucose associated with risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3(8)687-95.
48. Kahn SE, Hull RL, Utzschneider KM: Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature* 2006;444(7121)840-6.
49. Sikalidis AK, Varamini B: Roles of hormones and signaling molecules in describing the relationship between obesity and colon cancer. *Pathol Oncol Res* 2011;17(4)785-90.
50. Renehan AG, Frystyk J, Flyvbjerg A: Obesity and cancer risk: the role of the insulin-IGF axis. *Trends Endocrinol Metab* 2006;17(8)328-36.
51. Larsson SC, Orsini N, Wolk A: Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(22)1679-87.
52. Giovannucci E: Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. *Horm Metab Res* 2003;35(11-12)694-704.
53. Giovannucci E: Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr* 2001;131(11)3109S-20S.
54. Kaaks R, Toniolo P, Akhmedkhanov A, et al.: Serum C-peptide, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding proteins, and colorectal cancer risk in women. *J Natl Cancer Inst* 2000;92(19)1592-600.
55. Schoen RE, Tangen CM, Kuller LH, et al.: Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999;91(13)1147-54.
56. Michaud DS, Fuchs CS, Liu S, Willett WC, Colditz GA, Giovannucci E: Dietary glycemic load, carbohydrate, sugar, and colorectal cancer risk in men and women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1)138-47.
57. Donohoe CL, Doyle SL, Reynolds JV: Visceral adiposity, insulin resistance and cancer risk. *Diabetol Metab Syndr* 2011;3:12.
58. Warren RS, Yuan H, Matli MR, Ferrara N, Donner DB: Induction of vascular endothelial growth factor by insulin-like growth factor 1 in colorectal carcinoma. *J Biol Chem* 1996;271(46)29483-8.
59. 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(9418)1346-53.
60. Wei EK, Ma J, Pollak MN, et al.: A prospective study of C-peptide, insulin-like growth factor-I, insulin-like growth factor binding protein-1, and the risk of colorectal cancer in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(4)850-5.
61. Ouban A, Muraca P, Yeatman T, Coppola D: Expression and distribution of insulin-like growth factor-1 receptor in human carcinomas. *Hum Pathol* 2003;34(8)803-8.



62. Yavari K, Taghikhani M, Ghannadi Maragheh M, Mesbah-Namin SA, Babaei MH: Downregulation of IGF-IR expression by RNAi inhibits proliferation and enhances chemosensitization of human colon cancer cells. *Int J Colorectal Dis* 2010;25(1)9-16.
63. Rokkas T, Pistiolas D, Sechopoulos P, Margantinis G, Koukoulis G: Risk of colorectal neoplasm in patients with acromegaly: a meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2008;14(22)3484-9.
64. Juul A, Bang P, Hertel NT, et al.: Serum insulin-like growth factor-I in 1030 healthy children, adolescents, and adults: relation to age, sex, stage of puberty, testicular size, and body mass index. *J Clin Endocrinol Metab* 1994;78(3)744-52.
65. Amemori S, Ootani A, Aoki S, et al.: Adipocytes and preadipocytes promote the proliferation of colon cancer cells in vitro. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2007;292(3)G923-9.
66. Gonullu G, Kahraman H, Bedir A, Bektas A, Yucel I: Association between adiponectin, resistin, insulin resistance, and colorectal tumors. *Int J Colorectal Dis* 2010;25(2)205-12.
67. Jaffe T, Schwartz B: Leptin promotes motility and invasiveness in human colon cancer cells by activating multiple signal-transduction pathways. *Int J Cancer* 2008;123(11)2543-56.
68. Laughlin GA, Barrett-Connor E, May S: Sex-specific association of the androgen to oestrogen ratio with adipocytokine levels in older adults: the Rancho Bernardo Study. *Clin endocrinol* 2006;65(4)506-13.
69. Shehzad A, Iqbal W, Shehzad O, Lee YS: Adiponectin: regulation of its production and its role in human diseases. *Hormones* 2012;11(1)8-20.
70. Dalamaga M, Diakopoulos KN, Mantzoros CS: The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocr Rev* 2012;33(4)547-94.
71. Renehan AG, Roberts DL, Dive C: Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem* 2008;114(1)71-83.
72. Moon HS, Liu X, Nagel JM, et al.: Salutary effects of adiponectin on colon cancer: in vivo and in vitro studies in mice. *Gut* 2013;62(4)561-70.
73. Sugiyama M, Takahashi H, Hosono K, et al.: Adiponectin inhibits colorectal cancer cell growth through the AMPK/mTOR pathway. *Int J Oncol* 2009;34(2)339-44.
74. Sun Y, Lodish HF: Adiponectin deficiency promotes tumor growth in mice by reducing macrophage infiltration. *PloS one* 2010; 5(8)e11987.
75. Wei EK, Giovannucci E, Fuchs CS, Willett WC, Mantzoros CS: Low plasma adiponectin levels and risk of colorectal cancer in men: a prospective study. *J Natl Cancer Inst* 2005;97(22)1688-94.
76. Song M, Zhang X, Wu K, et al.: Plasma adiponectin and soluble leptin receptor and risk of colorectal cancer: a prospective study. *Cancer Prev Res* 2013;6(9)875-85.
77. Xu XT, Xu Q, Tong JL, et al.: Meta-analysis: circulating adiponectin levels and risk of colorectal cancer and adenoma. *J Dig Dis* 2011;12(4)234-44.
78. Lukanova A, Soderberg S, Kaaks R, Jellum E, Stattin P: Serum adiponectin is not associated with risk of colorectal cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006;15(2)401-2.
79. Svobodova S, Topolcan O, Holubec L, JR., Levy M, Pecan L, Svacina S: Parameters of biological activity in colorectal cancer. *Anticancer res* 2011;31(1)373-8.
80. Hardwick JC, Van Den Brink GR, Offerhaus GJ, Van Deventer SJ, Peppelenbosch MP: Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells. *Gastroenterol* 2001;121(1)79-90.
81. Kelesidis T, Kelesidis I, Chou S, Mantzoros CS: Narrative review: the role of leptin in human physiology: emerging clinical applications. *Ann Intern Med* 2010;152(2)93-100.
82. Stattin P, Lukanova A, Biessy C, et al.: Obesity and colon cancer: does leptin provide a link? *Int J Cancer* 2004;109(1)149-52.
83. Attoub S, Noe V, Pirola L, et al.: Leptin promotes invasiveness of kidney and colonic epithelial cells via phosphoinositide 3-kinase-, rho-, and rac-dependent signaling pathways. *FASEB journal* 2000;14(14)2329-38.
84. Stattin P, Palmqvist R, Soderberg S, et al.: Plasma leptin and colorectal cancer risk: a prospective study in Northern Sweden. *Oncol rep* 2003;10(6)2015-21.
85. Tamakoshi K, Toyoshima H, Wakai K, et al.: Leptin is associated with an increased female colorectal cancer risk: a nested case-control study in Japan. *Oncology* 2005;68(4-6)454-61.
86. Ho GY, Wang T, Gunter MJ, et al.: Adipokines linking obesity with colorectal cancer risk in postmenopausal women. *Cancer research* 2012;72(12)3029-37.
87. Wallace AM, Sattar N, McMillan DC: Effect of weight loss and the inflammatory response on leptin concentrations in gastrointestinal cancer patients. *Clin cancer res* 1998;4(12)2977-9.
88. Arpacı F, Yılmaz MI, Ozet A, et al.: Low serum leptin level in colon cancer patients without significant weight loss. *Tumori* 2002;88(2)147-9.
89. John BJ, Irukulla S, Abulafi AM, Kumar D, Mendall MA: Systematic review: adipose tissue, obesity and gastrointestinal diseases. *Aliment Pharmacol Ther* 2006;23(11)1511-23.
90. Dalgleish AG, O'Byrne K: Inflammation and cancer: the role of the immune response and angiogenesis. *Cancer treat res* 2006;1301-38.
91. Ullman TA, Itzkowitz SH: Intestinal inflammation and cancer. *Gastroenterol* 2011;140(6)1807-16.
92. Cani PD, Osto M, Geurts L, Everard A: Involvement of gut microbiota in the development of low-grade inflammation and type 2 diabetes associated with obesity. *Gut microbes* 2012;3(4)279-88.
93. Serino M, Luche E, Gres S, et al.: Metabolic adaptation to a high-fat diet is associated with a change in the gut microbiota. *Gut* 2012;61(4)543-53.
94. Chan AT, Ogino S, Giovannucci EL, Fuchs CS: Inflammatory markers are associated with risk of colorectal cancer and chemopreventive response to anti-inflammatory drugs. *Gastroenterol* 2011;140(3)799-808.



95. Lund EK, Belshaw NJ, Elliott GO, Johnson IT: Recent advances in understanding the role of diet and obesity in the development of colorectal cancer. *Proc Nutr Soc* 2011;70(2)194-204.
96. Muller M, Den Tonkelaar I, Thijssen JH, Grobbee DE, Van Der Schouw YT: Endogenous sex hormones in men aged 40-80 years. *Eur J Endocrinol* 2003;149(6)583-9.
97. Bezemer ID, Rinaldi S, Dossus L, et al.: C-peptide, IGF-I, sex-steroid hormones and adiposity: a cross-sectional study in healthy women within the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Cancer causes control* 2005;16(5)561-72.
98. Smith MR, Lee H, Nathan DM: Insulin sensitivity during combined androgen blockade for prostate cancer. *J Clin Endocrinol Metab* 2006;91(4)1305-8.
99. Marin P, Holmang S, Jonsson L, et al.: The effects of testosterone treatment on body composition and metabolism in middle-aged obese men. *Int J Obes Relat Metab Disord* 1992;16(12)991-7.
100. Ding EL, Song Y, Malik VS, Liu S: Sex differences of endogenous sex hormones and risk of type 2 diabetes: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2006;295(11)1288-99.
101. Gu S, Papadopoulou N, Gehring EM, et al.: Functional membrane androgen receptors in colon tumors trigger pro-apoptotic responses in vitro and reduce drastically tumor incidence in vivo. *Mol cancer* 2009;8:114.
102. Slattery ML, Ballard-Barbash R, Edwards S, Caan BJ, Potter JD: Body mass index and colon cancer: an evaluation of the modifying effects of estrogen (United States). *Cancer causes control* 2003;14(1)75-84.
103. Terry PD, Miller AB, Rohan TE: Obesity and colorectal cancer risk in women. *Gut* 2002;51(2)191-4.
104. Hou L, Ji BT, Blair A, et al.: Body mass index and colon cancer risk in Chinese people: menopause as an effect modifier. *Eur J Cancer* 2006;42(1)84-90.
105. Bardou M, Barkun AN, Martel M: Obesity and colorectal cancer. *Gut* 2013;62(6)933-47.
106. Sinicrope FA, Foster NR, Sargent DJ, O'Connell MJ, Rankin C: Obesity is an independent prognostic variable in colon cancer survivors. *Clin cancer res* 2010;16(6)1884-93.
107. Shtivelband MI, Juneja HS, Lee S, Wu KK: Aspirin and salicylate inhibit colon cancer medium- and VEGF-induced endothelial tube formation: correlation with suppression of cyclooxygenase-2 expression. *J Thromb Haemost* 2003; 1(10):2225-33.
108. Bellows CF, Zhang Y, Chen J, Frazier ML, Kolonin MG: Circulation of progenitor cells in obese and lean colorectal cancer patients. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2011;20(11)2461-8.

Correspondência:

MARIA LEONOR TÁBOAS SIMÕES
e-mail: m.leonor.simoes17@gmail.com

Data de recepção do artigo:

09/04/2014

Data de aceitação do artigo:

02/08/2017



