

Cáncer y obesidad

Karla Sánchez-Lara,* Laura Morales-Graf,^a Dan Green,^a Ricardo Sosa-Sánchez^a
y Nahum Méndez-Sánchez^b

^aCentro Oncológico Integral "Diana Laura Riojas de Colosio" y ^bDirección de Investigación Biomédica,
Fundación Clínica Médica Sur, México D.F., México

Recibido en su versión modificada: 20 de septiembre de 2010

Aceptado: 24 de septiembre de 2010

RESUMEN

La prevalencia de la obesidad se está incrementando en el mundo. Se ha descrito que dicho padecimiento es un factor de riesgo importante para el desarrollo de enfermedades crónicas, incluyendo neoplasias malignas como el cáncer de mama, de endometrio, de colon, de próstata y de riñón. Los mecanismos asociados con la obesidad, como la resistencia a la insulina, la regulación hormonal y los factores pro inflamatorios, entre otros, participan también en los procesos neoplásicos, como la proliferación celular, carcinogénesis, vascularización y angiogénesis. Además de contribuir en la patogénesis del cáncer, la obesidad se asocia con comorbilidad y mal pronóstico en pacientes oncológicos. El objetivo de esta revisión es describir algunos mecanismos involucrados en la asociación de obesidad y neoplasias malignas.

Palabras clave:

Obesidad, cáncer, resistencia a la insulina

SUMMARY

The prevalence of obesity is increasing worldwide. Obesity is also a major risk factor for developing chronic diseases, including malignancies thereby increasing the risk of several types of tumors such as breast, endometrium, colon, prostate and kidney cancer. The mechanisms associated with obesity and insulin resistance, hormonal regulation and other proinflammatory factors are also involved in neoplastic processes including: cell proliferation, carcinogenesis, and angiogenesis vascularization. In addition to contributing to cancer pathogenesis obesity is associated with comorbidities and poor prognosis in cancer patients. The aim of this review is to describe some of the mechanisms involved in the association of obesity and malignancies.

Key words:

Obesity, cancer, insulin resistance

Introducción

La prevalencia de la obesidad se está incrementando en el mundo. En México, 70 % de la población mexicana entre 30 y 60 años tiene sobrepeso u obesidad, factores de riesgo importantes para el desarrollo de enfermedades crónicas, incluyendo el cáncer.¹⁻⁵ Varios estudios epidemiológicos han mostrado evidencia concreta de que la obesidad incrementa el riesgo de padecer cáncer según el sitio de tumor,^{6,7} como mieloma, cáncer de hígado y de vías biliares.⁸⁻¹⁰ Un incremento de 10 unidades del índice de masa corporal (IMC) incrementa el riesgo relativo (RR) a 2.3 en adenocarcinoma de esófago, 1.5 en cáncer de colon en hombres, 1.2 en mujeres, 1.4 en cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas, 2.9 en cáncer de endometrio y > 1.5 en cáncer de riñón.¹¹

Asimismo, la obesidad se considera un factor de mal pronóstico en pacientes con neoplasias malignas.¹² En un

estudio de cohorte de 16 años de seguimiento realizado por Calle y colaboradores¹³ se observó relación directa entre el incremento del IMC y la mortalidad en pacientes oncológicos. Comparados con pacientes con peso normal, los hombres con IMC > 35 tuvieron un RR = 1.23 en mortalidad por cualquier tipo de tumor (IC 95 % = 1.11-1.36) y hasta un RR = 4.52 (IC 95 % = 2.94-6.94) de cáncer hepático. En las mujeres los resultados fueron similares: aquellas con IMC > 40 tuvieron un RR = 1.52 en mortalidad por cualquier neoplasia (IC 95 % = 1.13-2.05), comparadas con aquellas con peso normal, observándose la asociación más fuerte en cáncer cervicouterino (RR = 6.25, IC 95 % = 3.75-10.4) (Figuras 1 y 2). El peso corporal y la actividad física son factores modificables en la prevención y pronóstico de las patologías neoplásicas. En esta revisión se describen algunos de estos factores y su participación en la patogénesis de la obesidad asociada con neoplasias malignas.

*Correspondencia y solicitud de sobretiros: Karla Sánchez-Lara. Centro Oncológico Integral "Diana Laura Riojas de Colosio", Fundación Clínica Médica Sur, Puente de Piedra 150, Col. Toriello Guerra, Del. Tlalpan, 14050 México D.F., México. Tel.: (55) 5424 7200, extensiones 4216 y 7232. Fax: (55) 5424 7210. Correo electrónico: ksanchez@medicasur.org.mx

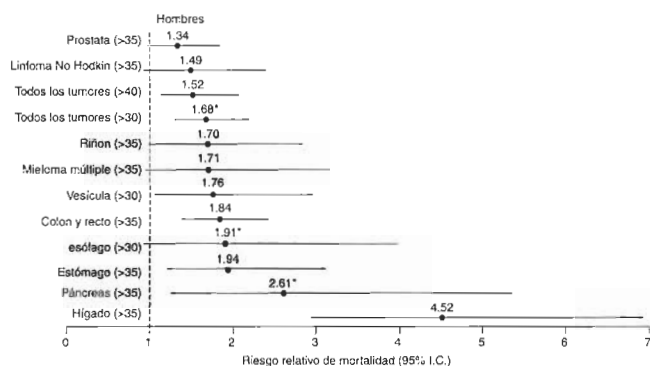


Figura 1. Mortalidad en cáncer de acuerdo con el índice de masa corporal en hombres estadounidenses. Adaptado de *Cancer Prevention Study II*.¹³

IMC = índice de masa corporal, IC = intervalo de confianza.

Para cada riesgo relativo la comparación se realizó entre sujetos en la categoría de mayor IMC (en paréntesis) y los sujetos en categoría de referencia (18.5 a 24.9).

* RR para sujetos no fumadores. Todos los resultados presentaron significancia estadística ($p \leq 0.05$) para todos los sitios de tumor.

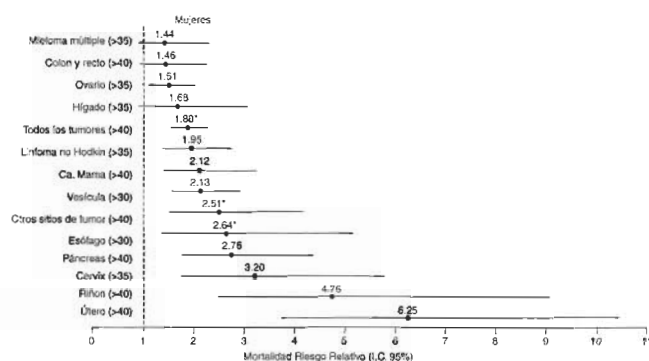


Figura 2. Mortalidad en cáncer de acuerdo con el índice de masa corporal en mujeres estadounidenses. Adaptado de *Cancer Prevention Study II*.¹³

IMC = índice de masa corporal, IC = intervalo de confianza.

Para cada riesgo relativo, la comparación se realizó entre sujetos en la categoría de mayor IMC (en paréntesis) y los sujetos en categoría de referencia (18.5 a 24.9).

* RR para mujeres no fumadoras. Todos los resultados presentaron significancia estadística ($p \leq 0.05$) para todos los sitios de tumor.

Procesos celulares en carcinogénesis y consumo calórico

Proliferación celular y carcinogénesis

Entre los principales factores involucrados en la génesis del cáncer se encuentran las alteraciones en el ciclo celular, que pueden propiciar proliferación descontrolada.^{14,15} En modelos murinos se ha observado que el consumo calórico elevado se asocia con el incremento de la proliferación celular y de la carcinogénesis;¹⁶ en cambio, un bajo consumo calórico favorece una tasa baja de proliferación celular, por la interrupción del cambio de la fase G1 a S del ciclo celular.^{17,18} Se han propuesto y probado algunos mecanismos patogénicos de dicha inhibición, como la desregulación de la activación de caspasas y la supresión de sus inhibidores. Zhu y colaboradores¹⁹ observaron que las caspasas 9 y 3 se encuentran elevadas aproximadamente al doble en carcinomas de ratas con bajo consumo calórico en comparación con ratas con alto consumo calórico. En otro estudio, los mismos autores describieron que los modelos murinos con bajo consumo calórico tuvieron niveles significativamente más altos de las proteínas Bax y Apaf1 a nivel tumoral en comparación de aquellos con consumo calórico elevado.²⁰ Los hallazgos en modelos murinos sugieren que el bajo consumo calórico promueve mayor activación de las vías de apoptosis, proceso asociado con un bajo consumo calórico en la patología mamaria premaligna y maligna.²¹

El consumo calórico elevado establece las condiciones necesarias para favorecer la expansión clonal de células malignas, por medio de la estimulación del paso de la fase G0 del ciclo celular a la mitosis y proliferación celular. El consumo calórico elevado favorece esta progresión propiciando la fosforilación del gen supresor del retinoblastoma

(Rb), separándolo del complejo E2F1, miembro de la familia de factores de transcripción E2F, que se transloca al núcleo celular activándolo como factor de transcripción el inicio de la síntesis de las proteínas. También puede existir una fosforilación acelerada de la proteína del Rb secundaria a la actividad aumentada de las cinasas dependientes de ciclina D (CDK) 4 y 2. En ratones con bajo consumo calórico se observó que los carcinomas mamarios tenían aproximadamente 15 % del tamaño observado en aquellos con alto consumo calórico cuando eran pareados por edad; además, los niveles de Rb fosforilado y E2F1 estuvieron significativamente reducidos en el grupo con bajo consumo calórico.²²

La actividad antiapoptótica puede mantenerse induciendo cambios en el metabolismo de las familias de proteínas Bcl-2 y de inhibidores de apoptosis, reguladores de procesos endógenos de permeabilización mitocondrial. Se especula que los efectos de un consumo calórico elevado sobre la proliferación celular y apoptosis estimulan la expansión de clones y la capacidad de las células endoteliales de responder a los factores angiogénicos de crecimiento. Es así como el consumo calórico elevado parece tener un papel importante en la regulación de la proliferación y la apoptosis de las células tumorales.²³

Vascularización

Las células neoplásicas tienen la capacidad de inducir la formación de nuevas redes vasculares; se sabe que las células vasculares endoteliales tienen actividades endócrinas muy importantes. Existe evidencia múltiple de que el desarrollo y expansión tumoral depende de procesos de angiogénesis a su vez dependientes de factores de crecimiento con actividad endócrina, que actúan a nivel de los receptores del factor de crecimiento endotelial vascular

(VEGF), una proteína que interviene en la vasculogénesis. Las concentraciones séricas de dicho factor correlacionan directamente con la masa grasa visceral y el tejido adiposo.²⁴ Estudios recientes han mostrado que los niveles plasmáticos elevados de VEGF se asocian significativamente con el grado de extensión y agresividad tumoral y las manifestaciones clínicas de algunas neoplasias.^{25,26}

Un estudio que comparó el consumo calórico elevado con bajo consumo calórico en ratones con adenocarcinoma de mama, mostró que la densidad de los vasos sanguíneos en lesiones mamarias premalignas y la densidad de los vasos en el tejido próximo a los carcinomas fueron menores en animales con bajo consumo calórico.²⁷

Metabolismo

Las moléculas de alta energía son esenciales para la vida celular; la glucosa, formada durante el metabolismo, es la fuente primaria de compuestos energéticos. Existe evidencia bien establecida pero subestimada de los efectos del balance energético positivo derivado del consumo calórico elevado en la homeostasis de la glucosa. En general se ha propuesto que el bajo consumo calórico reduce la disponibilidad de hidratos de carbono,¹² lo que limita el crecimiento intracelular y los factores de supervivencia tisular, mientras que el consumo calórico elevado asociado con dietas altas en hidratos de carbono aumenta los niveles de leptina, insulina, factor de crecimiento similar a la insulina (IGF) y corticosteroides adrenales,²³ asociados con procesos cancerígenos.

Resistencia a la insulina

Se ha indicado que los individuos obesos con resistencia a la insulina, niveles incrementados de leptina y de IGF tienen más riesgo de padecer neoplasias malignas,²⁸ sobre todo cáncer de colon, de mama, de endometrio y de próstata.²⁹⁻³³ El incremento crónico de las concentraciones de insulina reduce la síntesis de proteína ligadora del factor de crecimiento similar a la insulina (IGFBP1 y IGFBP2), lo que incrementa los niveles de IGF1 libre, con los concomitantes cambios en el entorno celular,³⁴ promoviendo así la estimulación de la proliferación celular y la diferenciación y crecimiento neoplásico en órganos como colon, mama, próstata y pulmón.^{35,36} Experimentos *in vitro* mostraron que el incremento en las concentraciones de IGF1 inducía la proliferación en líneas celulares de cáncer de mama con un efecto dosis-dependiente.³⁷ Modelos *in vivo* con mutaciones asociadas con bajos niveles de IGF1 o de sus ligandos mostraron que el crecimiento tumoral está influido por la fisiología del IGF1 del huésped.³⁸

Hormonas sexuales

Las hormonas sexuales esteroideas, incluyendo estrógenos, andrógenos y progesterona, tienen un papel primordial en la relación entre obesidad y cáncer. El tejido adiposo es el principal sitio de síntesis de estrógenos en hombres y mujeres posmenopáusicas.³⁹ El aumento en los niveles del IGF1 y de la insulina causado por el exceso de masa grasa,

provoca aumento en los niveles de estradiol, tanto en mujeres como en hombres.⁴⁰ El desajuste hormonal provocado por el exceso de tejido adiposo está fuertemente asociado con el riesgo de desarrollar cáncer de endometrio y mama en mujeres posmenopáusicas.^{41,42} En estos dos tipos tumorales se ha descrito el papel importante de los estrógenos y la progesterona en la regulación de la diferenciación, proliferación e inducción de la apoptosis.⁴³

Otros factores

El exceso de tejido adiposo disminuye la secreción de adiponectina y promueve la inflamación crónica promotora de neoplasias malignas. Las adipocinas podrían ligarse a diferentes mecanismos carcinogénicos incluyendo diferenciación celular, apoptosis y angiogénesis. En el individuo obeso, el exceso de adipocitos origina elevadas concentraciones de VEGF y leptina.⁴⁴

Durante el desarrollo tumoral se incrementan las concentraciones de citoquinas pro inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF α), interleucina-6 (IL6) y proteína C reactiva. Los estados pro inflamatorios afectan a los tejidos tisulares normales al transformar las células, tal es el caso de la infección por el virus de hepatitis B o C (que participa en la patogénesis del hepatocarcinoma) y de la colitis ulcerativa crónica, que incrementa el riesgo de padecer cáncer colorectal.⁴⁵ En individuos obesos existe un mayor reclutamiento de macrófagos, citoquinas pro inflamatorias de factor nuclear kappa B (NF-kappaB), asociado con los procesos de carcinogénesis.⁴⁶

Obesidad y sitio de desarrollo tumoral

Obesidad y cáncer de endometrio

En el Reporte Mundial de Cáncer publicado por la Organización Mundial de la Salud se describe que la asociación más fuerte entre el IMC y las neoplasias malignas se observa en el cáncer de endometrio. El riesgo aumenta dos a seis veces en mujeres obesas comparadas con mujeres con IMC < 25, tanto en mujeres premenopáusicas como en posmenopáusicas.⁴⁷⁻⁵¹ Un estudio estimó que la obesidad contribuyó 39 % al desarrollo de cáncer de endometrio en mujeres europeas.⁵² Una posible explicación biológica para esta relación es que el tejido adiposo es rico en aromatasa, la cual convierte la androstenediona a estrona, con lo que aumenta la acumulación de estrógenos, con efecto en la mucosa endometrial.⁵³ El exceso de peso también se ha asociado con la disminución de la concentración plasmática de la globulina portadora de hormonas sexuales, proteína que transporta testosterona y estradiol en el plasma y que contribuye a un aumento en la cantidad de esteroides libres bioactivos.^{33,54} En un estudio multicéntrico realizado en mujeres posmenopáusicas se encontró una asociación positiva en los niveles de estrógenos y andrógenos y el riesgo de padecer cáncer de endometrio, y una asociación inversa con la concentración plasmática de la globulina portadora de hormonas sexuales.⁵⁵

Aproximadamente 20 estudios han examinado el papel de la actividad física en el riesgo de desarrollar cáncer endometrial. Los resultados sugieren asociación entre la actividad física y la incidencia de este cáncer: las mujeres físicamente activas tienen posibilidad de 20 a 40 % de reducir el riesgo del cáncer endometrial. La actividad física junto con una alimentación correcta contribuye a disminuir el porcentaje de grasa corporal y el peso, lo que promueve cambios en el metabolismo estrogénico y la prevención de este tipo de neoplasias.³³

Obesidad y cáncer de colon

Varios estudios han demostrado que la obesidad aumenta el riesgo de padecer cáncer de colon, tomando en cuenta indicadores como el IMC y la circunferencia de cintura.⁵⁶⁻⁵⁸ Se ha observado mayor relación entre obesidad y cáncer de colon en hombres que en mujeres.⁴¹ Sin embargo, mujeres premenopáusicas o posmenopáusicas con alto IMC y que reciben estrógenos exógenos tienen dos veces más riesgo de padecer cáncer de colon comparadas con las mujeres que no toman terapia de reemplazo hormonal.⁵⁹

El mecanismo biológico entre obesidad y cáncer de colon aún no está bien descrito, sin embargo, se conoce que alteraciones en el metabolismo de las hormonas endógenas (insulina, IGF, leptina y adiponectina) y niveles séricos elevados de insulina, de péptido-C y estados comórbidos como diabetes, tienen fuerte impacto en el aumento del riesgo de cáncer de colon.⁶⁰⁻⁶³

Obesidad y cáncer de mama

La asociación entre obesidad y cáncer de mama ha sido ampliamente descrita, sobre todo en mujeres posmenopáusicas,^{41,52} debido a que la obesidad no ha mostrado asociación con cáncer de mama en mujeres premenopáusicas.^{48,64-69} Varios estudios han encontrado que las mujeres obesas presentan etapas más avanzadas de crecimiento tumoral al momento del diagnóstico.⁷⁰⁻⁷³ La ganancia de peso después de la menopausia parece ser el factor de riesgo más consistente para desarrollar cáncer de mama, como se observa en estudios de cohorte y de casos y controles.⁷⁴⁻⁷⁶ En un estudio que incluyó a 105 pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama, se encontró que las pacientes tenían un promedio de IMC = 28.3, 87 % tenía obesidad central y 39 % síndrome metabólico.⁷⁷

Después de la menopausia, la obesidad tiene un efecto negativo sobre la producción de hormonas sexuales ya que el tejido adiposo se convierte en el principal productor de estrógenos.⁷⁸ Los niveles séricos estrogénicos en mujeres posmenopáusicas son 50 a 100 % más elevados en mujeres obesas que en mujeres delgadas. Los tejidos sensibles a estrógenos están expuestos a mayor estímulo en mujeres obesas, lo cual provoca crecimiento más rápido de los tumores mamarios.⁷⁹ Asimismo, en estudios *in vitro* y con modelos animales se ha mostrado que los niveles de leptina proporcionales a la cantidad de grasa corporal promueven el crecimiento celular de tumores de mama.⁸⁰

La resistencia a la insulina se encuentra específicamente ligada con el desarrollo del cáncer de mama. Niveles elevados de insulina aumentan los niveles del IGF1 y de hormonas como la progesterona, los estrógenos y los andrógenos. La combinación de efectos hormonales tiene como consecuencia la disminución de la apoptosis y la promoción de la división celular.⁸¹ Debido a dichos mecanismos en las pacientes con cáncer de mama, durante la prevención y el tratamiento se recomienda el mantenimiento adecuado de peso y la realización de actividad física.⁸² Un estudio reciente de la *Women's Health Initiative* encontró que la actividad física (30 minutos de caminata al día) en mujeres posmenopáusicas se asociaba con reducción de 20 % del riesgo de padecer cáncer de mama. Dicho efecto era mayor (37 %) en mujeres que tenían peso normal. El efecto protector de la actividad física no se encontró en mujeres con sobrepeso u obesidad.⁸³

Obesidad y cáncer de riñón

Varios estudios han mostrado asociación positiva entre el carcinoma renal y la obesidad.^{64,84} En Estados Unidos, al sobrepeso y a la obesidad se ha atribuido 27 y 29 % más riesgo de padecer cáncer renal en hombres y mujeres, respectivamente. El riesgo de desarrollar cáncer renal en sujetos obesos es dos a cuatro veces mayor que en los sujetos con IMC < 25.⁸⁵

Obesidad y cáncer de próstata

Algunos estudios de cohorte indican asociación moderada entre obesidad y cáncer de próstata^{86,87} y otros no han mostrado dicha asociación.^{48,87-89} A pesar de estas inconsistencias^{87,90-93} se ha descrito que un IMC elevado se asocia con tumores de próstata de mayor grado, progresión y pobre pronóstico.^{94,95}

Estudios recientes sugieren que la ingestión de alimentos hipercalóricos y ricos en grasas saturadas que alteran el perfil lipídico influye en el desarrollo del cáncer de próstata,⁹⁶ así mismo, como se mencionó, los niveles elevados de insulina e IGF1 actúan como factores promotores de dicho padecimiento.^{97,98} Específicamente el IGF1 *in vitro* estimula el crecimiento de líneas celulares prostáticas andrógeno-independientes al ejercer un efecto mitótico y antiapoptótico sobre estas células.⁹⁹

Las células cancerígenas prostáticas poseen receptores de leptina, que estimulan el crecimiento de líneas andrógeno independientes *in vitro* y promueven la angiogénesis y la proliferación de las células vasculares.¹⁰⁰

Conclusiones

La obesidad es un problema mundial que crece día con día; es una epidemia que tiene comorbilidades importantes, como el cáncer, que ocasionan altas tasas de mortalidad. El exceso de tejido adiposo tiene implicaciones en el metabolismo de hormonas como la insulina, el IGF, la progesterona y el estrógeno, y se ha asociado con un ambiente que

propicia la carcinogénesis y deshabilita la apoptosis; además estimula la respuesta inflamatoria orgánica que puede contribuir al crecimiento y progresión tumorales.

Referencias

- Fair AM, Montgomery K. Energy balance, physical activity, and cancer risk. *Methods Mol Biol* 2009;472:57-88.
- Percik R, Stumvoll M. Obesity and cancer. *Exp Clin Endocrinol Diabetes* 2009;117:563-566.
- Pischoon T, Nothlings U, Boeing H. Obesity and cancer. *Proc Nutr Soc* 2008;67:128-145.
- Samanic C, Chow WH, Gridley G, Jarvholm B, Fraumeni JF Jr. Relation of body mass index to cancer risk in 362,552 Swedish men. *Cancer Causes Control* 2006;17:901-909.
- Anderson AS, Caswell S. Obesity management—an opportunity for cancer prevention. *Surgeon* 2009;7:282-285.
- Rehnan 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;371:569-578.
- Ballard-Barbash R, Swanson CA. Body weight: estimation of risk for breast and endometrial cancers. *Am J Clin Nutr* 1996;63(3 Suppl):437S-441S.
- Peto J. Cancer epidemiology in the last century and the next decade. *Nature* 2001;411:390-395.
- Saunders D, Seidel D, Allison M, Lyratzopoulos G. Systematic review: the association between obesity and hepatocellular carcinoma—epidemiologic evidence. *Aliment Pharmacol Ther* 2010;31:1051-1063.
- Larsson SC, Wolk A. Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. *Br J Cancer* 2007;96:1457-1461.
- Key TJ, Spencer EA, Reeves GK. Symposium 1: Overnutrition: consequences and solutions: Obesity and cancer risk. *Proc Nutr Soc* 2010;69:86-90.
- Hershcopf RJ, Bradlow HL. Obesity, diet, endogenous estrogens, and the risk of hormone-sensitive cancer. *Am J Clin Nutr* 1987;45(1 Suppl):283-289.
- Calle EE, Rodríguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *NEJM* 2003;348:1625-1638.
- Thompson HJ, Strange R, Schend PJ. Apoptosis in the genesis and prevention of cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1992;1:597-602.
- Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000;100:57-70.
- Lok E, Scott FW, Mongeau R, Nera EA, Malcolm S, Claydon DB. Calorie restriction and cellular proliferation in various tissues of the female Swiss Webster mouse. *Cancer Letters* 1990;51:67-73.
- Zhu Z, Jiang W, Thompson HJ. Effect of energy restriction on the expression of cyclin D1 and p27 during premalignant and malignant stages of chemically induced mammary carcinogenesis. *Mol Carcinog* 1999;24:241-245.
- Björntorp P. Obesity. *Lancet* 1997;350:423-426.
- Zhu Z, Haegele AD, Thompson HJ. Effect of caloric restriction on premalignant and malignant stages of mammary carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1997;18:1007-1012.
- Zhu Z, Jiang W, Thompson HJ. An experimental paradigm for studying the cellular and molecular mechanisms of cancer inhibition by energy restriction. *Mol Carcinog* 2002;35:51-56.
- Zhu Z, Jiang W, Thompson HJ. Effect of energy restriction on tissue size regulation during chemically induced mammary carcinogenesis. *Carcinogenesis* 1999;20:1721-1726.
- Jiang W, Zhu Z, Thompson HJ. Effect of energy restriction on cell cycle machinery in 1-methyl-1-nitrosourea-induced mammary carcinomas in rats. *Cancer Res* 2003;63:1228-1234.
- Thompson HJ, Zongjian Z. Obesity as a cancer risk factor: potential mechanisms of action. In: Awad AB, Bradford PG, editors. *Nutrition and Cancer Prevention*. US: CRC Press; 2006. pp. 565-577.
- Mistry T, Digby JE, Desai KM, Randeva HS. Obesity and prostate cancer: a role for adipokines. *Eur Urol* 2007;52:46-53.
- Green MM, Hiley CT, Shanks JH, Bottomley IC, West C, McCowan RA, et al. Expression of vascular endothelial growth factor (VEGF) in locally invasive prostate cancer is prognostic for radiotherapy outcome. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2007;67:84-90.
- Delongchamps NB, Peyromaure M. The role of vascular endothelial growth factor in kidney and prostate cancer. *Can J Urol* 2007;14:3669-3677.
- Thompson HJ, McGinley JN, Spoelstra NS, Jiang W, Zhu Z, Wolfe P. Effect of dietary energy restriction on vascular density during mammary carcinogenesis. *Cancer Res* 2004;64:5643-5650.
- Rehnan AG, Roberts DL, Dive C. Obesity and cancer: pathophysiological and biological mechanisms. *Arch Physiol Biochem* 2008;114:71-83.
- Hankinson SE, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Michaud DS, Deroo B, et al. Circulating concentrations of insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer. *Lancet* 1998;351:1393-1396.
- Cleary MP, Phillips FC, Getzin SC, Jacobson TL, Jacobson MK, Christensen TA, et al. Genetically obese MMTV-TGF- α /Lep(ob)/Lep(ob) female mice do not develop mammary tumors. *Breast Cancer Res Treat* 2003;77:205-215.
- Hursting SD, Lavigne JA, Berrigan D, Perkins SN, Barrett JC. Calorie restriction, aging, and cancer prevention: mechanisms of action and applicability to humans. *Annu Rev Med* 2003;54:131-152.
- Keown-Eyssen G. Epidemiology of colorectal cancer revisited: are serum triglycerides and/or plasma glucose associated with risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 1994;3:687-395.
- Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1531-1543.
- Giovannucci E. Nutrition, insulin, insulin-like growth factors and cancer. Hormone and metabolic research. *Horm Metab* 2003;35:694-704.
- Khandwala HM, McCutcheon IE, Flyvbjerg A, Friend KE. The effects of insulin-like growth factors on tumorigenesis and neoplastic growth. *Endocrin Rev* 2000;21:215-244.
- Lawlor MA, Alessi DR. PKB/Akt: a key mediator of cell proliferation, survival and insulin responses? *J Cell Sci* 2001;114:2903-2910.
- Myal Y, Shiu RP, Bhaumick B, Bala M. Receptor binding and growth-promoting activity of insulin-like growth factors in human breast cancer cells (T-47D) in culture. *Cancer Res* 1984;44:5486-5490.
- Wu Y, Cui K, Miyoshi K, Green JE, Setser J, LeRoith D, et al. Reduced circulating insulin-like growth factor I levels delay the onset of chemically and genetically induced mammary tumors. *Cancer Res* 2003;63:4384-4388.
- Tchernof A, Despres JP. Sex steroid hormones, sex hormone-binding globulin, and obesity in men and women. *Horm Metab* 2000;32:526-536.
- Montazeri A, Sadighi J, Farzadi F, Maftoon F, Vahdaninia M, Ansari M. Weight, height, body mass index and risk of breast cancer in postmenopausal women: a case-control study. *BMC Cancer* 2008;8:278.
- Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk. *Lancet Oncol* 2002;3:565-574.
- Wolk A, Gridley G, Svensson M, Maftoon F, Vahdaninia M, Ansari MA, et al. Prospective study of obesity and cancer risk (Sweden). *Cancer Causes Control* 2001;12:13-21.
- Key TJ, Allen NE, Verkasalo PK, Banks E. Energy balance and cancer: the role of sex hormones. *Proc Nutr Soc* 2001;60:81-89.
- Baillargeon J, Rose DP. Obesity, adipokines, and prostate cancer. *Int J Oncol* 2006;28:737-745.
- Balkwill F, Mantovani A. Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet* 2001;357:539-545.
- Osorio-Costa F, Rocha GZ, Dias MM, Carvalheira JB. Epidemiological and molecular mechanisms aspects linking obesity and cancer. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2009;53:213-226.
- Møller H, Møllemaard A, Lindvig K, Olsen JH. Obesity and cancer risk: a Danish record-linkage study. *Eur J Cancer* 1994;30A:344-350.
- Jonsson F, Wolk A, Pedersen NL, Lichtenstein P, Terry P, Ahlborn A, et al. Obesity and hormone-dependent tumors: cohort and co-twin control studies based on the Swedish Twin Registry. *Int J Cancer* 2003;106:594-599.
- Furberg AS, Thune I. Metabolic abnormalities (hypertension, hyperglycemia and overweight), lifestyle (high energy intake and physical inactivity) and endometrial cancer risk in a Norwegian cohort. *Int J Cancer* 2003;104:669-676.
- Baanders-van Halewyn EA, Blankenstein MA, Thijssen JH, de Ridder CM, de Waard F. A comparative study of risk factors for hyperplasia and cancer of the endometrium. *Eur J Cancer Prev* 1996;5:105-112.
- Horn-Ross PL, John EM, Canchola AJ, Stewart SL, Lee MM. Phytoestrogen intake and endometrial cancer risk. *J Nat Cancer Inst* 2003;95:1158-1164.
- Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer* 2001;91:421-430.
- Goodman MT, Hankin JH, Wilkens LR, Lyu LC, McDuffie K, Liu L, et al. Diet, body size, physical activity, and the risk of endometrial cancer. *Cancer Res* 1997;57:5077-5085.
- Pugeat M, Crave JC, Elmidani M, Nicolas MH, Garosio-Cholet M, Lejeune H, et al. Pathophysiology of sex hormone binding globulin (SHBG): relation to insulin. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1991;40:841-849.
- Lukanova A, Lundin E, Micheli A, Arslan A, Ferrari P, Rinaldi S, et al. Circulating levels of sex steroid hormones and risk of endometrial cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer* 2004;108:425-432.
- 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;13:553-559.
- Shimizu N, Nagata C, Shimizu H, Kametani M, Takeyama N, Ohnuma T. Height, weight, and alcohol consumption in relation to the risk of colorectal cancer in Japan: a prospective study. *Br J Cancer* 2003;88:1038-1043.
- Terry PD, Miller AB, Rohan TE. Obesity and colorectal cancer risk in women. *Gut* 2002;51:191-194.
- Slatery 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;14:75-84.

60. 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;22:178-184.
61. Wolin KY, Lee IM, Colditz GA, Glynn RJ, Fuchs C, Giovannucci E. Leisure-time physical activity patterns and risk of colon cancer in women. *Int J Cancer* 2007;121:2776-2781.
62. Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL. Insulin, insulin-like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Nat Cancer Inst* 2002;94:972-980.
63. Wolpin BM, Meyerhardt JA, Chan AT, Ng K, Chan JA, Wu K, et al. Insulin, the insulin-like growth factor axis, and mortality in patients with nonmetastatic colorectal cancer. *J Clin Oncol* 2009;27:176-185.
64. Pan SY, Johnson KC, Ugnat AM, Wen SW, Mao Y. Association of obesity and cancer risk in Canada. *Am J Epidemiol* 2004;159:259-268.
65. Stephenson GD, Rose DP. Breast cancer and obesity: an update. *Nutr Cancer* 2003;45:1-16.
66. Lam PB, Vacek PM, Geller BM, Muss HB. The association of increased weight, body mass index, and tissue density with the risk of breast carcinoma in Vermont. *Cancer* 2000;89:369-375.
67. Wenten M, Gilliland FD, Baumgartner K, Samet JM. Associations of weight, weight change, and body mass with breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic white women. *Ann Epidemiol* 2002;12:435-444.
68. Feigelson HS, Jonas CR, Teras LR, Thun MJ, Calle EE. Weight gain, body mass index, hormone replacement therapy, and postmenopausal breast cancer in a large prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:220-224.
69. Li CI, Stanford JL, Daling JR. Anthropometric variables in relation to risk of breast cancer in middle-aged women. *Inter J Epidemiol* 2000;29:208-213.
70. Cui Y, Whitman MK, Flaws JA, Langenberg P, Tkaczuk KH, Bush TL. Body mass and stage of breast cancer at diagnosis. *Int J Cancer* 2002;98:279-283.
71. Moorman PG, Jones BA, Millikan RC, Hall LJ, Newman B. Race, anthropometric factors, and stage at diagnosis of breast cancer. *Am J Epidemiol* 2001;153:284-291.
72. Hall HI, Coates RJ, Uhler RJ, Brinton LA, Gammon MD, Brogan D, et al. Stage of breast cancer in relation to body mass index and bra cup size. *Int J Cancer* 1999;82:23-27.
73. Healy LA, Ryan AM, Rowley S, Boyle T, Connolly E, Kennedy MJ, et al. Obesity increases the risk of postmenopausal breast cancer and is associated with more advanced stage at presentation but no impact on survival. *Breast J* 2010;16:95-97.
74. Folsom AR, Kaye SA, Prineas RJ, Potter JD, Gapstur SM, Wallace RB. Increased incidence of carcinoma of the breast associated with abdominal adiposity in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1990;131:794-803.
75. Friedenreich CM, Courneya KS, Bryant HE. Case-control study of anthropometric measures and breast cancer risk. *Int J Cancer* 2002;99:445-452.
76. Hirose K, Tajima K, Hamajima N, Takezaki T, Inoue M, Kuroishi T, et al. Effect of body size on breast-cancer risk among Japanese women. *Int J Cancer* 1999;80:349-355.
77. Healy LA, Ryan AM, Carroll P, Ennis D, Crowley V, Boyle T, et al. Metabolic syndrome, central obesity and insulin resistance are associated with adverse pathological features in postmenopausal breast cancer. *Clin Oncol* 2010;22:281-288.
78. Brown KA, Simpson ER. Obesity and breast cancer: progress to understanding the relationship. *Cancer Res* 2010;70:4-7.
79. Huang Z, Hankinson SE, Colditz GA, Stampfer MJ, Hunter DJ, Manson JE, et al. Dual effects of weight and weight gain on breast cancer risk. *JAMA* 1997;278:1407-1411.
80. Cleary MP, Grossmann ME, Ray A. Effect of obesity on breast cancer development. *Vet Pathol* 2010;47:2002-2013.
81. Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *Am J Clin Nutr* 2007;86:s823-s835.
82. Romieu I, Lajous M. The role of obesity, physical activity and dietary factors on the risk for breast cancer: Mexican experience. *Salud Publica Mex* 2009;51(Suppl 2):s172-s180.
83. Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control* 2002;13:741-751.
84. Chow WH, Gridley G, Fraumeni JF Jr, Jarvholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *NEJM* 2000;343:1305-1311.
85. Bergstrom A, Hsieh CC, Lindblad P, Lu CM, Cook NR, Wolk A. Obesity and renal cell cancer—a quantitative review. *Br J Cancer* 2001;85:984-990.
86. Amling CL, Riffenburgh RH, Sun L, Sexton WJ, Soderdahl DW, Donahue TF, et al. Pathologic variables and recurrence rates as related to obesity and race in men with prostate cancer undergoing radical prostatectomy. *J Clin Oncol* 2004;22:439-445.
87. Giovannucci E, Rimm EB, Liu Y, Leitzmann M, Wu K, Stampfer MJ, et al. Body mass index and risk of prostate cancer in U.S. health professionals. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1240-1244.
88. Lee IM, Sesso HD, Paffenbarger RS. A prospective cohort study of physical activity and body size in relation to prostate cancer risk (United States). *Cancer Causes Control* 2001;12:187-193.
89. Habel LA, Van Den Eeden SK, Friedman GD. Body size, age at shaving initiation, and prostate cancer in a large, multiracial cohort. *Prostate* 2000;43:136-143.
90. Engeland A, Tretli S, Borge T. Height, body mass index, and prostate cancer: a follow-up of 950000 Norwegian men. *Br J Cancer* 2003;89:1237-1242.
91. Rodríguez C, Patel AV, Calle EE, Jacobs EJ, Chao A, Thun MJ. Body mass index, height, and prostate cancer mortality in two large cohorts of adult men in the United States. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001;10:345-353.
92. Putnam SD, Cerhan JR, Parker AS, Bianchi GD, Wallace RB, Cantor KP, et al. Lifestyle and anthropometric risk factors for prostate cancer in a cohort of Iowa men. *Ann Epidemiol* 2000;10:361-369.
93. MacInnis RJ, English DR, Gertig DM, Hopper JL, Giles GG. Body size and composition and prostate cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2003;12:1417-1421.
94. Neugut AI, Chen AC, Petrylak DP. The "skinny" on obesity and prostate cancer prognosis. *J Clin Oncol* 2004;22:395-398.
95. Furuya Y, Akimoto S, Akakura K, Ito H. Smoking and obesity in relation to the etiology and disease progression of prostate cancer in Japan. *Int J Urol* 1998;5:134-137.
96. Buschemeyer WC 3rd, Freedland SJ. Obesity and prostate cancer: epidemiology and clinical implications. *Eur Urol* 2007;52:331-343.
97. Rowlands MA, Gunnell D, Harris R, Vatten LJ, Holly JM, Martin RM. Circulating insulin-like growth factor peptides and prostate cancer risk: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer* 2009;124:2416-2429.
98. Nandeesha H, Koner BC, Dorairajan LN. Altered insulin sensitivity, insulin secretion and lipid profile in non-diabetic prostate carcinoma. *Acta Physiol Hung* 2008;95:97-105.
99. Frasca F, Pandini G, Sciacca L, Pezzino V, Squatrito S, Belfiore A. The role of insulin receptors and IGF-I receptors in cancer and other diseases. *Arch Physiol Biochem* 2008;114:23-37.
100. Gade-Andavolu R, Cone LA, Shu S, Morrow A, Kowshik B, Andavolu MV. Molecular interactions of leptin and prostate cancer. *Cancer J* 2006;12:201-206.