

Cambios en composición corporal. Obesidad y Riesgo de Cáncer”



Fundación Española para el
Estudio de la Menopausia



R. Comino Delgado

**Catedrático Honorario de Obstetricia y Ginecología.
Facultad de Medicina. Cádiz**

Composición corporal: Modelo de cinco niveles.

En este modelo se considera la masa corporal total como la suma de todos los componentes a escala: Atómica, Molecular, Celular, Tisular u orgánica y Total

Modelo de Drinkwater, DT. et al, 1984; , Kerr, DA, 1988; y Berral, FJ. 1992

Compartimentos corporales.

El cuerpo está constituido por múltiples sustancias (agua, grasa, hueso, músculo, etc.), que pueden agruparse en tres componentes fundamentales:

1) El agua constituye más de la mitad (55-65%) del peso del cuerpo. En su mayor parte (80%) se encuentra en los tejidos metabólicamente activos, por ello su cantidad depende de la composición corporal y, en consecuencia, de la edad y del sexo, de tal manera que disminuye con la edad, y es menor en las mujeres.

2) Masa libre de grasa (Masa magra), cuyo componente fundamental es el músculo (40 % del peso total), que tiene un 73 % de agua.

3) Tejido adiposo, o grasa de almacenamiento (18-20%). Según su localización:

a) Grasa subcutánea, debajo de la piel, y b) Grasa interna o visceral.

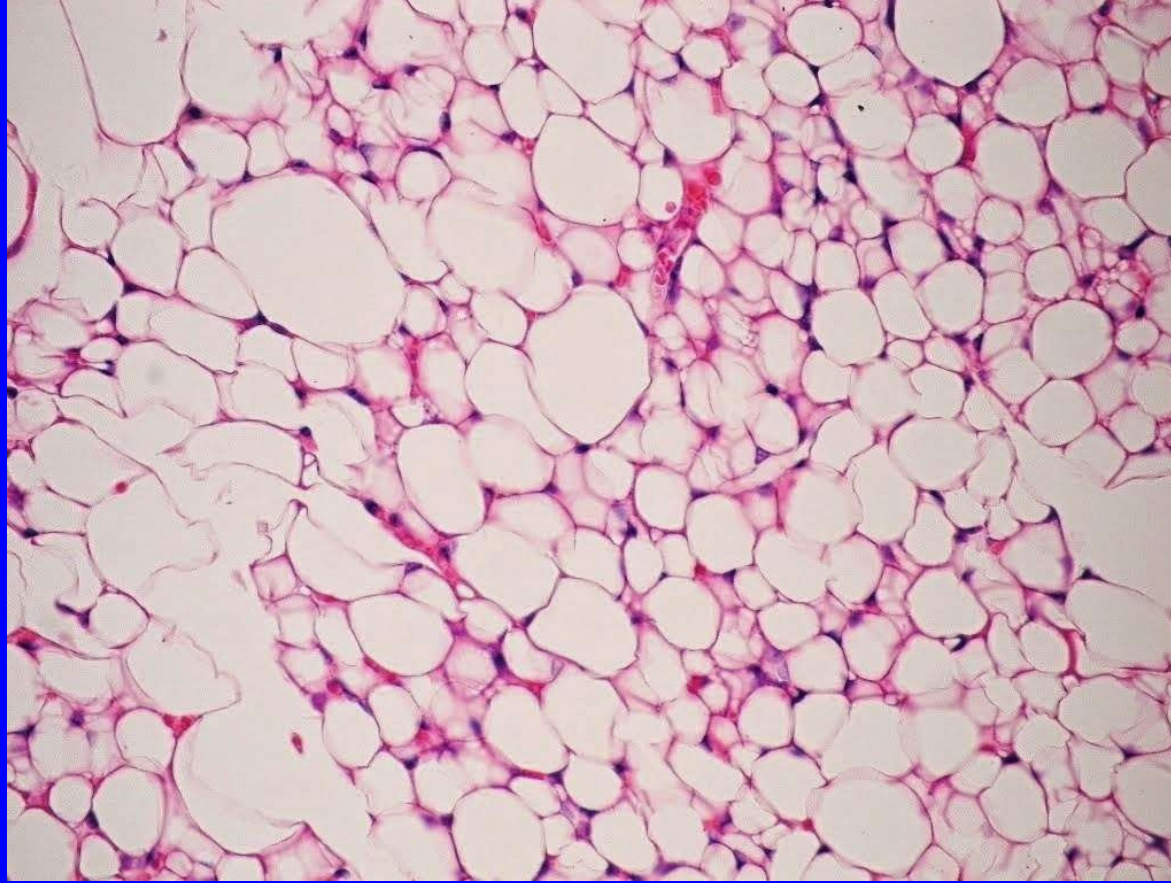
Tipos de Tejido adiposo

Tejido adiposo blanco es, fundamentalmente, lo que se conoce como *grasa subcutánea*, es decir, el tejido adiposo que se acumula debajo de la piel. **Funciona como reserva energética**, y cuando se incrementa por encima de ciertos niveles, se asocia con un peor funcionamiento del organismo.

Tejido adiposo pardo se encuentra, sobre todo, en los bebés (el 5 % de toda su grasa), aunque también en adultos, especialmente en las zonas de clavículas, escápulas, mediastino, alrededor de arterias renales, carótidas, etc. Su nombre se debe al color de los adipocitos que la forman..

La función principal de este tejido es **garantizar la correcta termorregulación del organismo**. Incrementa la oxidación de los lípidos para la génesis de calor cuando esto es necesario.

Mientras la **grasa blanca** se relaciona con un peor estado de salud cuando se acumula en exceso, **la parda** se asocia con un mejor estado de composición corporal.



En la ultraestructura del tejido adiposo hay un 18% agua, 80% triglicéridos (grasas) y 2% proteínas, aproximadamente.

Los adipocitos blancos (de la grasa blanca) son más grandes pero sobre todo hay una diferencia morfológica fundamental con los pardos: Los blancos tienen una gran gota lipídica que ocupa casi todo el citoplasma, son uniloculares; Los pardos, en cambio, son multiloculares, están compuestos por pequeñas gotitas de grasa en su interior.

Los dos tipos clásicos de adipocitos como componentes de los TAB y TAM

Adipocito blanco

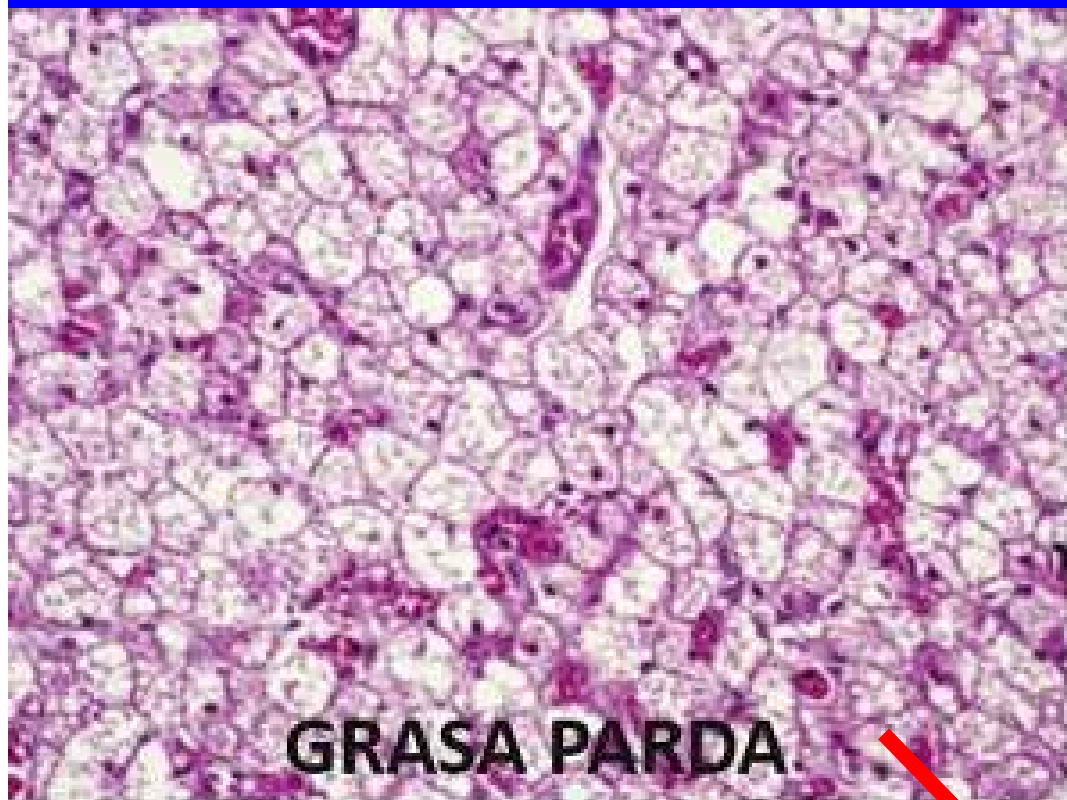


Univacuolar grande pocas
mitocondrias

Adipocito marrón



Polivacuolar pequeño
muchas mitocondrias



La composición corporal expresa los porcentajes de GRASA, HUESOS, AGUA y MÚSCULOS en el cuerpo humano.

AGUA: Representa el 55-65% del peso del cuerpo.

RESTO:

-Grasa	:	18-20 %	40 %
-Proteínas	:	15 %	
-Minerales:		7 %	

Porcentaje y distribución de la grasa según sexo

Una vez alcanzada la adolescencia las mujeres acumulan más grasa que los hombres, lo que se mantiene en la edad adulta:

**-En mujeres es el 20-25 %
(preferentemente zonas periféricas:
caderas, glúteos)**

**-En hombres es ≤ 15 %
(preferentemente zona central)**

Como media 6 %-11 % más las mujeres

Tipos de grasas y cuales son saludables

1. Grasas mono insaturadas

2.-Grasas poliinsaturadas

G. Saludables

3.-Grasas Saturadas

4.-Grasas Trans (aceites
líquidos a grasa sólida)

G. No Saludables

El objetivo es tomar más grasas saludables, y mantenerse dentro de la cantidad normal de grasa

La composición corporal

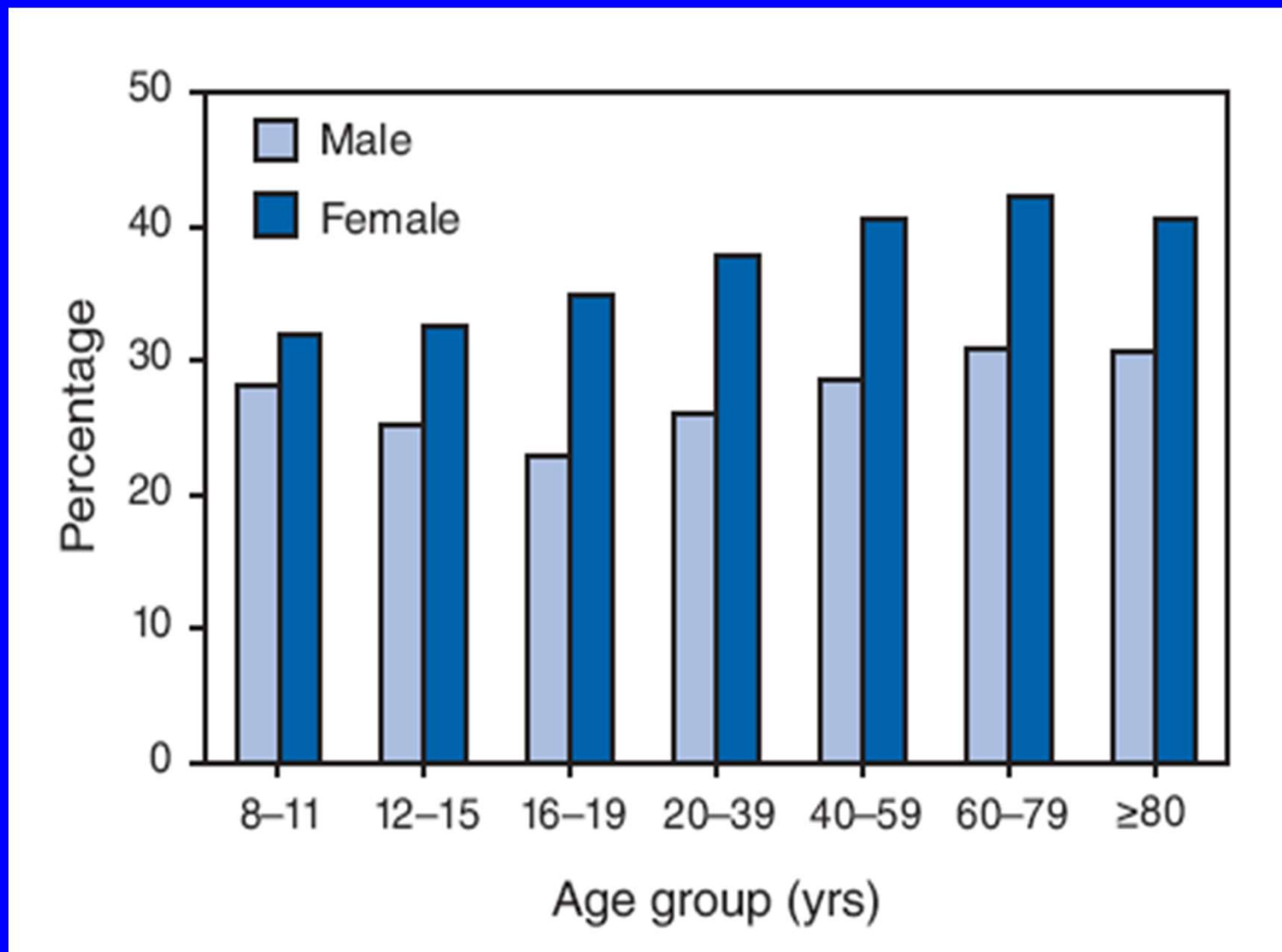
El peso total del cuerpo es el reflejo del peso conjunto de todos los tejidos, y la composición corporal mide la proporción relativa de todos los componentes, que pueden reducirse a dos: a)de masa grasa y b)masa no grasa (huesos, tejidos, órganos y músculos)

La masa grasa es el componente mas variable del organismo: oscila entre el 6% y el 60% .

-En individuos sanos, el tejido adiposo supone entre un 10 y un 30% de la masa total.

-En recién nacidos el 10-15 % de su masa es grasa, que aumenta hasta un 30% a los 6 meses, edad a la que empieza a descender.

-Entre los 5 y 8 años se produce un nuevo aumento de adiposidad, que continua, en adolescencia, a razón de 1,4 Kg/año en niñas y 0,6 Kg/año en niños o incluso descende.



Estadísticas rápidas: porcentaje medio de grasa corporal, por grupo de edad y sexo --- Encuesta nacional de examen de salud y nutrición, Estados Unidos, 1999-2004 (NHANES)

Porcentajes normales de grasa según **SEEDO (2016)**, por edad y sexo.

Edad en años	Mujer (%)	Hombre (%)
15-20	18-22	15-18
21-25	21-23	16-20
26-30	22-24	19-21
31-35	24-26	20-21
36-45	25-27	21-23
46-50	28-30	22-23
51-60	29-31	23-24
Más de 60	29-31	24-25

Cambios en la Transición menopáusica

- Durante la transición menopáusica y menopausia se producen cambios hormonales y de estilo vida que influyen en la acumulación y distribución de la grasa corporal.**
- Durante la transición menopáusica y menopausia aumenta la masa grasa, y disminuye la masa magra (comienza 2-3 años antes de la menopausia hasta 10 años después) El KHOUDARY, SR et al. Menopause, 2019.(estudio SWAN, 2019).**
- Aproximadamente el 43-45 % de las mujeres posmenopáusicas presentan obesidad y casi el 70 % tienen obesidad central o peso excesivo en la sección media.-SAMARGANDY, S., et al. Menopause, 2021 (estudio SWAN, 2021)**

Obesidad como "Enfermedad Inflamatoria"

- Algunas evidencias consideran a la Obesidad una **“Enfermedad Inflamatoria Crónica”** basándose en:
 - Se detecta un aumento de factores de inflamación en la circulación de personas obesas
 - Se ha demostrado un infiltrado de macrófagos en el tejido adiposo blanco
 - La pérdida de peso se sigue de una disminución de los factores inflamatorios circulantes y de los macrófagos en el tejido adiposo

CANCELO y CLEMENT, 2006

Definición de Obesidad

“Enfermedad crónica, de origen multifactorial, que se caracteriza por el acúmulo excesivo de grasa en el cuerpo. Se exige aumento de peso a expensas del tejido adiposo”. The Obesity Society., 2008; 2017.

AACE y ACE proponen llamarle “Adiposity-Based Chronic Disease”: ABCD), 2016.

Definición de Obesidad

La obesidad, pues, se caracteriza por exceso tejido adiposo en el cual hay una **inflamación de bajo grado que da lugar a una disfunción de los adipocitos:**

- Se encuentra hipertrofia de los mismos
- Exceso de secreción de **adipokinas con efectos proinflamatorios**
- Alteración de la relación Adipokinas cardioprotectoras/ Adipokinas no cardioprotectoras.**

Etiología de la Obesidad

Puede ser:

-Endógena: Hay alteraciones metabólicas-endocrinas

-Exógena: Debida a un régimen alimenticio inadecuado.

-Vida sedentaria. Inactividad física

**The
Big
Two**

“Gut brain axis”. Microbioma intestinal) (MULDERS et al., 2018; SCRIVEN et al., 2018; NICCOLAI et. al, 2019)

Microbiota y Obesidad

La composición de la microbiota puede causar Obesidad y viceversa, la Obesidad puede condicionar la Microbiota.

En obesos la ratio *Firmicutes/Bacteroidetes* (F/B) es más alta que en normopesos. Cuando un obeso pierde peso la ratio F/B disminuye.

(WOLF, KJ. LORENZ, RG., 2012

MATHUR, R. et al., 2015; HJORTH, MF, et al, 2019)

Relación Obesidad y Microbiota

Individuos con Obesidad tienen mayor ratio Firmicutes/Bacteroidetes y **MÁS Firmicutes, Fusobacteria, Proteobacteria, Mollicutes, Lactobacillus(reuteri) y **MENOS** Verrucomicrobia, Faecalibacterium (prausnitzii), Bacteroidetes, Methanobrevibacter smithii, Lactobacillus plantarum y paracasei.**

Por tanto algunas bacterias tienen una correlación positiva con la obesidad y otras negativa.

CROVESY, L et la., Eur. J Clin Nutr., 2020. (Univ. Rio Janeiro)

Valoración de la obesidad.

A) Métodos antropométricos (IMC, PC). (poco exactos).

B) Técnicas imagen

C) Métodos eléctricos (Impedancia)

D) Técnicas físicas

E) Técnicas biológicas

Clasificación de la Obesidad según el IMC (Peso/ Talla(m)²)

Clasificación	IMC (kg/m ²)
Bajo peso	< 18.5
Normal	18.5 – 24.9
Sobrepeso	25 – 29.9
Obesidad	30 – 34.9 (Clase I)
	35 – 39.9 (Clase II)
	≥ 40 (Clase III)

A pesar de sus limitaciones, el IMC es el mejor método subrogado para medir la masa grasa.

Se recomienda mantener el IMC entre 21 y 23 Kg/m² (WRCF,2007)

Valores normales de la circunferencia cintura.

Circunferencia cintura: (Cms)

Hombres >40 años: Normal hasta 102

A >35 en asiáticos hasta 90

Mujeres >35 años: Normal hasta 88

A > 31 en asiáticas hasta 80

OMS, 2011

JENSEN et al., AHA, ACC, TOS, 2014

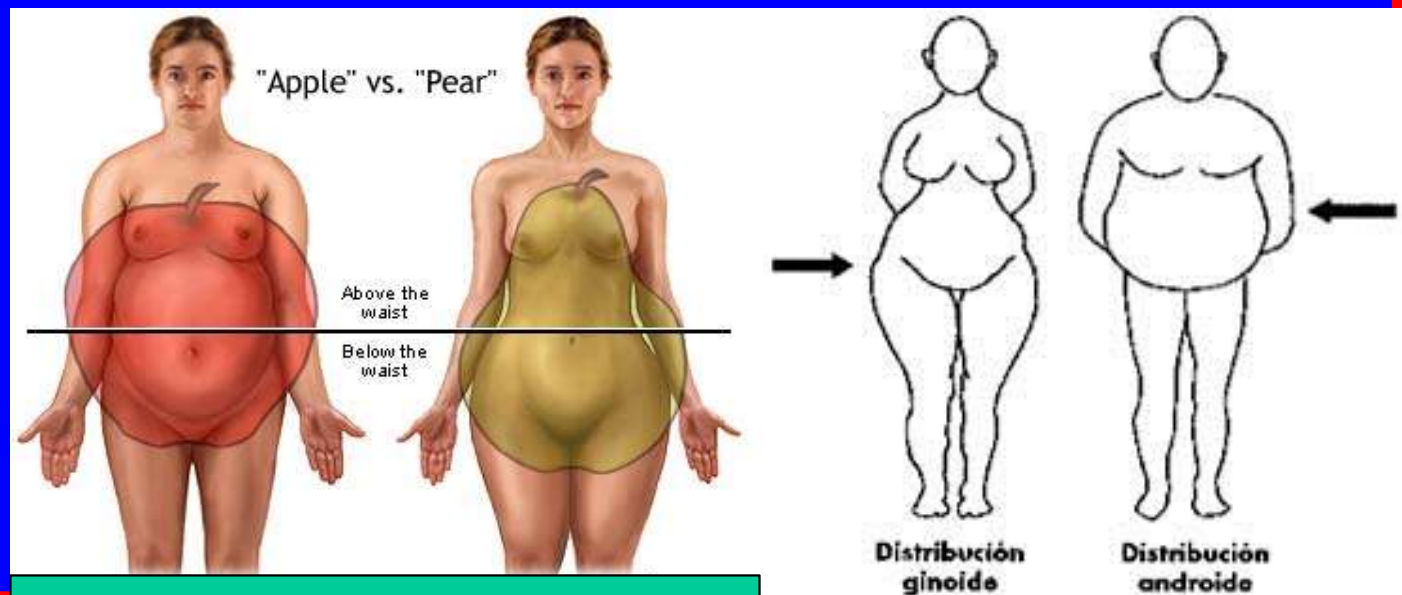
	Criterio según la OMS	
Sobrepeso	IMC $\geq$ 25 kg/m ²	
Obesidad	IMC $\geq$ 30 kg/m ²	
Obesidad abdominal	Perímetro de cintura :	> 102 cm en hombres
		> 88 cm en mujeres
OMS: Organización Mundial de la Salud; IMC: índice de masa corporal		

Tipos de Obesidad según distribución de la Grasa

ANDROIDE (central o abdominal) (en cara , tórax y abdomen).

GINECOIDE o periférica (Gluteo-femoral).

HOMOGENEA



Tipos de Obesidad según perfil metabólico.

-“Obesos metabólicamente anormales”

-“Obesos metabólicamente normales” ??

-“Síndrome de Obeso con peso normal”

“Obesidad paradójica”

Obesos metabólicamente sanos

**Los obesos
“metabólicamente
sanos” presentan un
riesgo de alteraciones
similar al del resto de
Obesos.**

**FRÜHBECK, G. et al., Diabetes
Care., 2014**

Obesos metabólicamente sanos

**“No existe ninguna obesidad
saludable”**

SEEDO, 2016

**“NO HAY OBESIDAD
METABÓLICAMENTE SANA”**

**(solo que aún no han aparecido
las alteraciones metabólicas)**

**(GONZÁLEZ CLAVIJO, AM. et al, 2018. Univ
Nacional de Colombia. Bogotá)**

Prevalencia de la Obesidad

- La Obesidad viene aumentando desde mediados del siglo XX.**
- A partir de 1980, dicho aumento, sufrió una aceleración. En 70 países ha doblado su prevalencia (GBD 2015 Obesity Collaborators., 2017.)**
- Desde 1975 casi se ha triplicado en el mundo.(OMS, 2020).**
 - (En países desarrollados es una EPIDEMIA)**
 - "Epidemia no Infecciosa del siglo XXI"**

Obesidad: Prevalencia

-En 2016 el 39 % de adultos tenían sobrepeso y el 13 % eran obesos (Hombres =11 %; Mujeres=15 %). Equivale a más de 1900 millones de personas adultas con exceso de peso, de las cuales 650 millones eran obesos.

Y 108 millones de niños eran obesos.

En el mundo el 10 % de los niños ya tienen Sobrepeso o son Obesos.

(OMS, 2019)

Se prevé que la obesidad aumente un 3 % anual entre 2014 y 2030 **(ONU, 2015)**

Consecuencias de la Obesidad

Sobrepeso y Obesidad incrementan significativamente el riesgo de contraer y favorecer el desarrollo de más de 230 enfermedades y discapacidades (RUEDA-CLAUSEN, CF, et al., 2015. Univ. Alberta)

Entre ellas:

Diabetes tipo II, cardiovasculares, Hipertensión, Dislipemia, Apnea de sueño, Asma, Piedras en la vesícula, SOP, Hígado graso, osteoartritis, cáncer, patología psiquiátrica, etc (Counsil of the Obesity Society., 2008)

Consecuencias de la Obesidad

Se estima que el impacto del Sobrepeso-Obesidad ya ha superado al Tabaco como número uno en causar enfermedades y discapacidades prevenibles. (PERREAULT, L. LAFERRÈRE, B, 2021)

Expectativa de Vida: Disminuida unos 7 años a los 40 años

PEETERS et al, 2003



Consecuencias de la Obesidad

Neurológicas: ACV, Hipertensión intracraneal

-Cardiovasculares:

Hipercolesterolemia, HTA, Hipertrofia VI, Cardiomiopatía, EC, IM, Hipertensión pulmonar.

-Respiratorias: Apnea de sueño, asma

-Endocrinas: Diabetes tipo 2

-Gastrointestinales: Patología biliar, esteatohepatitis, Hígado graso, Reflujo gastroesofágico.

CHARO, L, LaCOURSIERE, DY., 2014) Univ. California)

Consecuencias de la Obesidad

-Locomotor: Osteoartritis, Lumbalgias

-Obstétrico ginecológicas

-Complicaciones Quirúrgicas: Infección incisión, TVP, Embolia pulmonar, Atelectasias, Neumonía.

-Piel: Celulitis, Acantosis nigricans.

-Oncología: Aumento riesgo cáncer (endometrio, mama, colon, etc.)

CHARO, L, LaCOURSIERE, DY., 2014)

Obesidad en Ginecología.

Documento Consenso

SEGO.- COMINO, R. et al, 2010

POTENCIALES EFECTOS ADVERSOS DE LA OBESIDAD EN LA ADOLESCENCIA, GINECOLOGÍA, ENDOCRINOLOGÍA, FERTILIDAD Y EMBARAZO

Adolescencia	Menarquia precoz Pubarquia, telarquia y adrenarquia precoces
Alteraciones ginecológicas	Oligo/amenorrea Trastornos menstruales Síndrome de ovario poliquístico Hirsutismo Cánceres hormonodependientes
Alteraciones endocrinas	Hiperinsulinemia Hiperandrogenismo Disminución SHBG Intolerancia glucosa/ Diabetes Mellitus tipo 2
Fertilidad	Infertilidad Anovulación Peor calidad ovocitaria/embrionaria Afectación calidad endometrial Mayor consumo de gonadotropinas en TRA Menor tasa de éxito con TRA (menor tasa de gestación, implantación y recién nacido vivo)
Embarazo	Mayor tasa de abortos clínicos y preclínicos Aumento de complicaciones en 2º y 3º trimestre

Obesidad: Consecuencias

En estudio que incluye **más de 30 millones de personas**(metaanálisis de 230 estudios de cohortes), el exceso de peso se asoció **con aumento de todas las causas de mortalidad**. Y exceso de peso y obesidad central con riesgo de fallo cardíaco **(AUNE et al, 2016) (Unv. de Trondheim. Noruega)**

Metaanálisis de 239 estudios observacionales (más de 10 millones de personas) el riesgo de mortalidad incrementó con el IMC **(Di ANGELANTONIO, et al., 2016. Lancet)**

La mortalidad más baja se da en IMC entre 22,5 y 25,0. Se estima que un aumento en 5 Kg/m² en el IMC supone un 30 % de aumento en la mortalidad total. **(WHITLOCK et al., 2009).**

Obesidad: Mortalidad

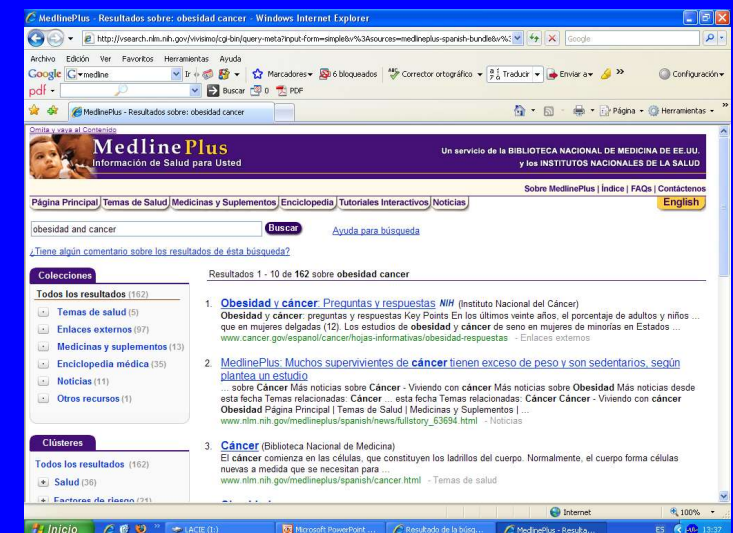
El 8 % de las muertes anuales, en el mundo, están relacionadas con el exceso de peso(AFSHIN, A, et al, 2017)

-Cada año mueren en el mundo 4.5 millones de personas debido al exceso de peso (OMS, 2019).

Cada año mueren en España más de 130.000 personas debido a sobrepeso y obesidad (2019).

Obesidad y Cáncer

- En los últimos años se está prestando especial atención a la relación Obesidad / Cáncer
- Pero no es un problema nuevo, ya que en **1979 (hace más de 40 años)** la **SAC** publicó el primer gran estudio al respecto
- Desde entonces la bibliografía sobre el tema ha ido creciendo notablemente



American Cancer Society (SAC)

Obesidad y Cáncer

- Estudio Prospectivo:
 - 750.000 casos (hombres y mujeres)
- Edad: Entre 30 y 90 años.
 - Seguimiento = 13 años
- Resultados

En el grupo con Peso $\geq 140\%$ de la media, el Índice de Mortalidad por Cáncer fue 1,55 en mujeres y 1,33 en hombres, en comparación a no obesos

Obesidad y Cáncer

EN RESUMEN: **Según la IARC**

- **Cánceres relacionados con la Obesidad:**
 - Colo-Rectal, Mama (Postmenopáusicas), Endometrio, Riñón (“cell cancer”), Adenocarcinoma de Esófago
- **Cánceres probablemente relacionados con la Obesidad:**
 - Páncreas, Hígado, Vías Biliares, Gástrico (Cardias)
- **Otros cánceres posiblemente relacionados con la Obesidad:**
 - De cérvix uterino, Ovario, Próstata, Linfoma no Hodgkin, Mieloma múltiple, Leucemia

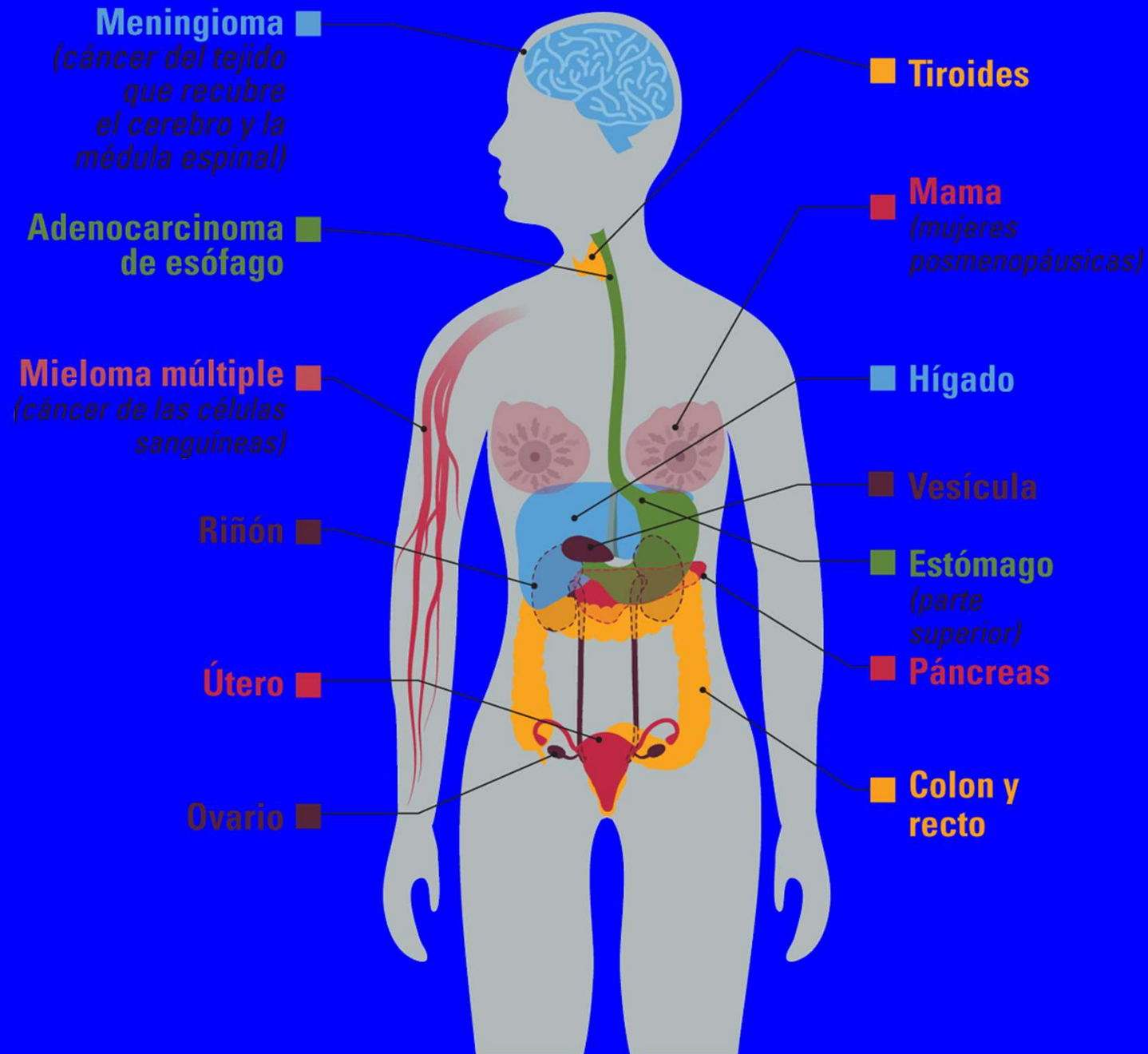
Obesidad y Cáncer

Diversos estudios hallan una fuerte asociación entre obesidad y los siguientes cánceres :

-Endometrio, riñón, Estomago, Colon, Recto, Vías biliares, Páncreas, Mama, Esófago, Ovario, Mieloma múltiple Hepatocelular, Meningioma

(KYRGIU, M et al., 2017; FANG, X et al., 2018(metaanalysis)(Imperial College London)

13 tipos de cáncer se asocian con el sobrepeso y la obesidad:



Obesidad y Cáncer

Hay evidencias científicas de que el sobrepeso y la obesidad aumentan el riesgo de cáncer incluso en personas jóvenes.

Así mismo, la evidencia indica que los cánceres se desarrollan de forma más rápida en personas con exceso de peso que en las que tienen peso normal.

BERGER, NA et al., 2018 (revisión sistemática. Univ. de Cleveland)

En pacientes con cáncer la obesidad se asocia a mayor mortalidad, mayor tasa de recidivas y menor supervivencia, excepto para cáncer de pulmón, renal y melanoma.

PETRELLI, F. et al., 2021 (revisión sistemática. Italia)

Consecuencias de la Obesidad

AUMENTA el riesgo de CÁNCER:

-El 20 % de todos los Cánceres son causados por exceso de peso. (REEVES et al., 2007).

-Pero en Estados Unidos el Sobrepeso y la Obesidad causan el 40 % de todos los cánceres (Wolin et al., 2010 STEELE et al., 2017;

-En postmenopáusicas el 50% son causados por exceso de peso. (REEVES et al., 2007)



Obesidad y Cáncer

“La Obesidad es un factor de riesgo para padecer Cáncer, en general, universalmente reconocido. Así lo recoge la AEEM (NIETO, L. et. al., 2020)

-La tasa de cánceres causados por la obesidad es más alta en mujeres que en hombres.

STEELE, CB et al., MMWR, 2017

Obesidad y Cáncer: Comienzo del efecto oncogénico

- N = 8335 H y 2349 M
 - Seguimiento = durante 41 años
 - Resultados
 - Desde el comienzo, un aumento de 5 puntos en el IMC aumenta el riesgo de cáncer
- OKASKA et al, 2002 (Glasgow)

Resultados parecidos en el NHS (FAIRFIELD et al, 2002)

Estudio de cohortes: 5.240.000 personas.

1kg/m² de aumento en IMC ya aumentó el riesgo de Cáncer un 2.27 %

BHASKARAN et al., 2014 (UK)

Obesidad y Cáncer

- Un aumento 5 puntos en el IMC conlleva un aumento relativo de cáncer del 80 %.
- Las mujeres obesas, especialmente con $IMC \Rightarrow 40$, tienen 60 % más riesgo de morir de cáncer que las de peso normal.

Factores de Riesgo de Cáncer

"Nueve de cada diez personas ignoran que beber o fumar aumenta el riesgo de desarrollar un cáncer.

Y 15 de cada 20 no saben que la obesidad está asociada a varios tipos de tumores".

Lo afirmaba la doctora Ruth Vera, presidente de la SEOM. 2018.

Mecanismos de carcinogénesis en obesos (No están claros)

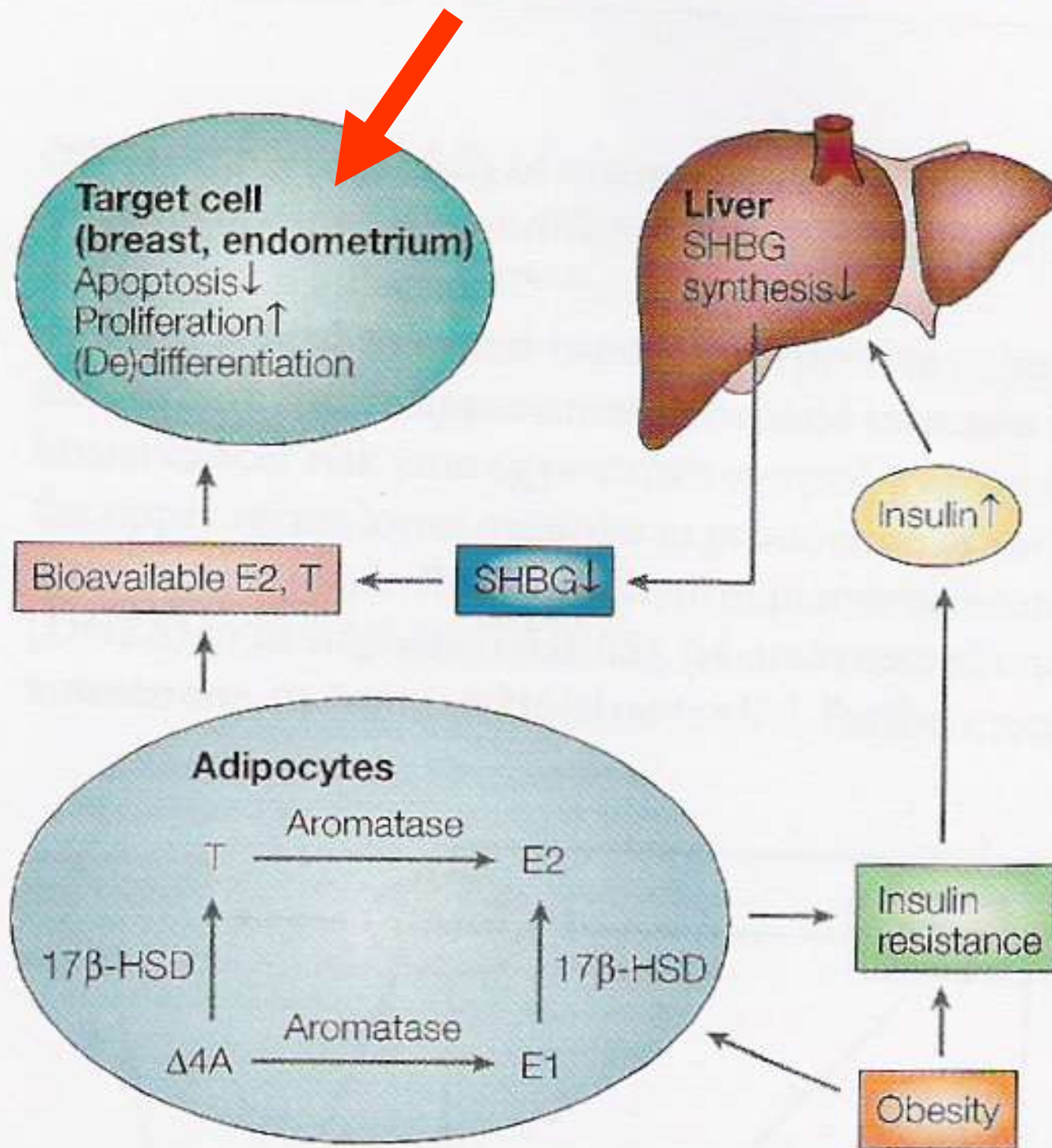
1) Teoría endocrino-metabólica.

Algunos cánceres relacionados con la obesidad son estrógeno-dependientes.

En obesas aumentan los estrógenos que se originan en el tejido adiposo, al aromatizarse la Testosterona → I → IGF
SINAGRA et al, 2002

En premenopáusicas que no ovulan hay más estrógenos (SOP).

Effects of obesity on hormone production



CALLE y
KAAKS, 2004

Mecanismos de carcinogénesis en obesos (No están claros)

2)Teoria genética.

Es posible que ciertos polimorfismos de los receptores de hormonas esteroides puedan facilitar, por una parte la obesidad y por otra la carcinogénesis, en algunos tumores.

(WASSERMAN et al, 2004)

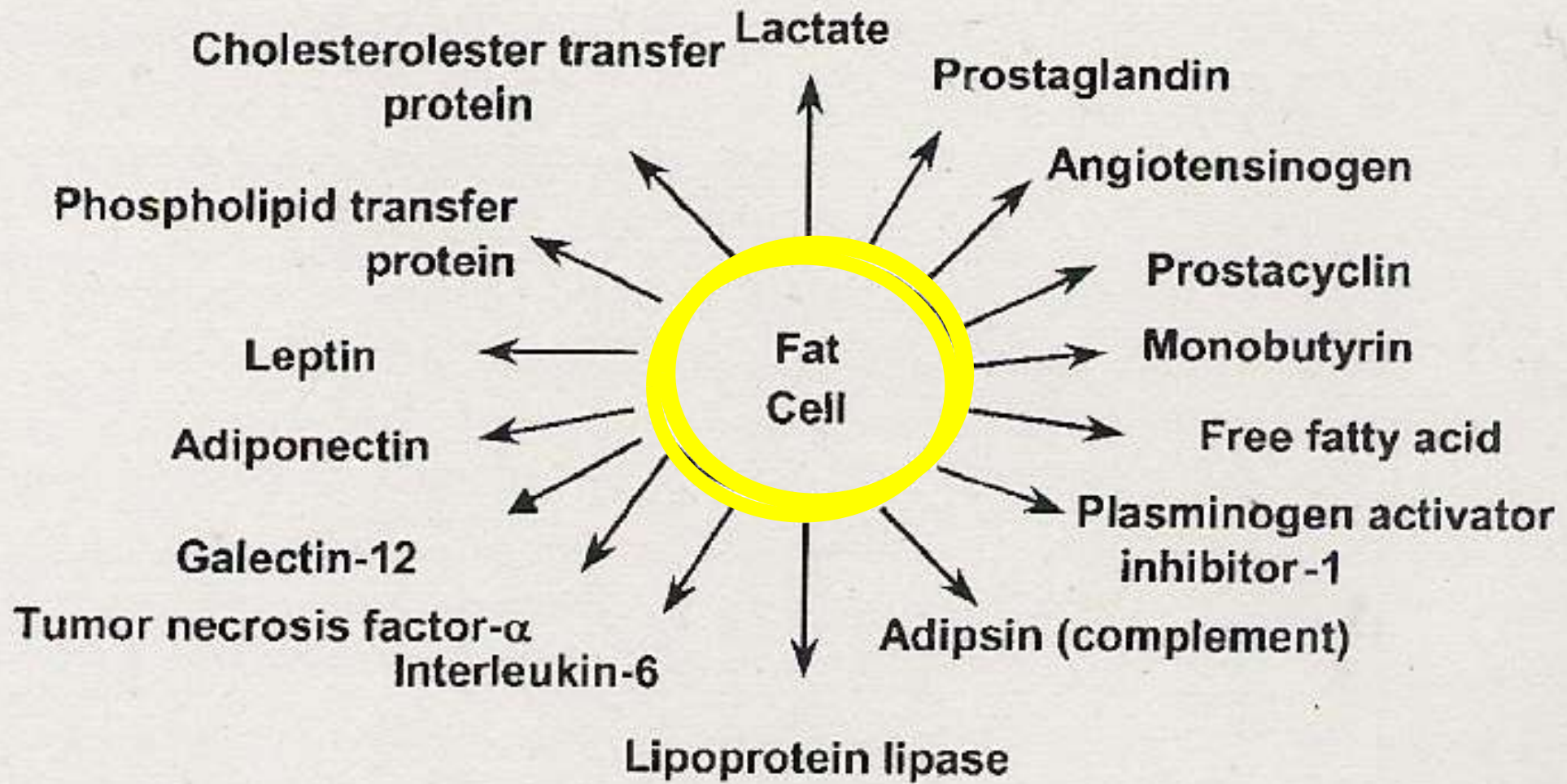
Mecanismos de carcinogénesis en obesos

(No están claros)

3) Teoría basada en productos secretados por tejido adiposo.

En el tejido adiposo se sintetizan y secretan múltiples péptidos o metabolitos que podrían favorecer el crecimiento celular del cáncer de mama y de endometrio, y activar las tasas de aromatasa, con lo que aumentaría el nivel de estrógenos circulantes.

Estos péptidos secretados en el tejido graso (adipokinas**) podrían tener acción carcinógena, al intervenir en la respuesta inmune (Leptina) e inflamatoria (TNF-alfa; IL-6, etc) angiogénesis, matriz extracelular (Colágeno IV)**



The fat cell as an endocrine cell. The fat cells generate and release a wide variety of peptides and metabolites that provide a signal to distant parts of the body.

BRAY, 2002

Mecanismos de carcinogénesis en obesos (No están claros)

4)Teoría inmunológica

En obesidad mórbida se ha encontrado sobreexpresión del antígeno CD95 (familia del TNF), de linfocitos T y , al mismo tiempo reducción de la expresión de la L-selectina (molécula de adhesión-CD62). (COTTAM et al., 2003)

-En los obesos hay alteración de la respuesta inmune humoral (producción de anticuerpos) y de la celular.

Todo lo cual expresaría tolerancia inmunológica para el desarrollo de cánceres

En obesos tratados quirúrgicamente esta situación se regularizó.

Mecanismos de carcinogénesis en obesos (No están claros)

5) Teoría inflamatoria

-La obesidad es considerada una enfermedad inflamatoria crónica. Aunque los mecanismos por los que la inflamación crónica podría inducir o estimular la carcinogénesis son complejos, **es posible, que los múltiples factores de inflamación, persistiendo largo tiempo, favorezcan la malignización celular.**

-Así, **el estado inflamatorio crónico sería un medio adecuado y permisivo para el desarrollo del cáncer,** y en la relación obesidad-cáncer podría estar implicados *Insulina-(IGF-1/protein -kinasas (AKT)*

Mecanismos de carcinogénesis en obesos (No están claros)

5) Teoría inflamatoria

Recientemente cada vez se da más importancia a la teoría inflamatoria.

Se piensa que la inflamación induciría activación de la **via Kynurenina** y su papel en el metabolismo por activación y *modulación de la actividad receptor de NMDA(N methyl-D-aspartate)*.

STONE, WT., et. al., 2018 (Unv. de Oxford)

Mecanismos de carcinogénesis en obesos (No están claros)

6) Teoría de la alteración de la Microbiota

“Hay evidencia de una asociación microbiota intestinal y obesidad” (ABENAVOLI, L., et al., 2019. Revisión)(Catanzaro, Italia).

“La microbiota intestinal pudiese estar alterada y por ello **causar obesidad, y al mismo tiempo la aparición de cáncer a través de la producción de sustancias tóxicas”.**

6) Teoría de la alteración de la Microbiota

“La dieta puede condicionar la microbiota intestinal, y esta, a su vez, un estado inflamatorio crónico. Una dieta muy rica en grasas facilita la absorción de los liposacáridos bacterianos del intestino” (DJURIC, Z.- 2016 (Univ de Michigan). (revisión)

“La microbiota es un poderoso factor modulador de la carcinogénesis. La microbiota intestinal influencia el desarrollo de cáncer y su respuesta terapéutica, a través de actividades específicas (respuesta inmune, metabolitos, estructura microbial y toxinas”(POPE, JL. et al., 2016. (Unv. de Florida).(revisión)

6) Teoría de la alteración de la Microbiota

“La detección de *Atopobium vaginae* y *Porphyromonas sp.* en el tracto genital, junto a un pH vaginal elevado se asocia a AE”. (MARINA, RS. et al., 2016. Clínica Mayo)

“Un *E. Coli* puede causar alteraciones del ADN celular que conducen al cáncer de colon”.

PLEGUEZUELOS-MANZANO, C. et. al., Nature, 2020 (Instituto Hubrecht de Holanda)

6) Teoría de la alteración de la Microbiota

Sin duda hay una relación entre las células huésped y la composición de la MV, que puede favorecer o proteger frente a la infección HPV y sus consecuencias, pero no es bien conocida dicha relación (**Kirgiou, M. et al, 2017. Hospital Imperial. Londres**).

Es posible que solo determinadas especies de *Lactobacilos iners* sean favorecedoras de la infección HPV, y que solo ciertas especies de *Lactobacilos crispatus* sean protectoras frente a la misma. **COMINO; R., 2020(revisión)**

Oncogénesis en la obesidad

En resumen:

Podemos decir que el exceso de peso conlleva **alteraciones hormonales** (aumento de estrógenos, de insulina), **inflamatorias** (estado inflamatorio crónico) y **metabólicas**, todo lo cual modifica la homeostasis fisiológica, y como resultado se **estimulan procesos anabólicos e inhibe la apoptosis**, lo que conlleva proliferación celular. También induce alteraciones en la composición lipídica de la membrana celular y las organelas.

“Todo ello, finalmente conduce al cáncer”.

**WICHMANN, IA. CUELLO, MA, Int. J. Gynecol. Obstet., 2021.
Univ.Cat. Chile**

Obesidad y Cáncer Ginecológico

**Nosotros nos ocuparemos
exclusivamente de los Cánceres
Ginecológicos:**

Adenocarcinoma de Endometrio

Cáncer de ovario

Cáncer de cérvix

Cáncer de vulva

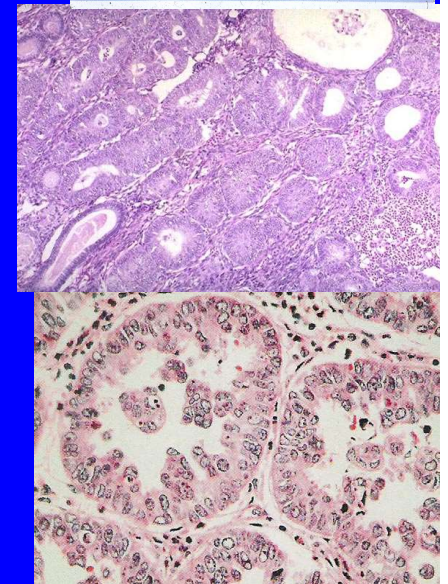
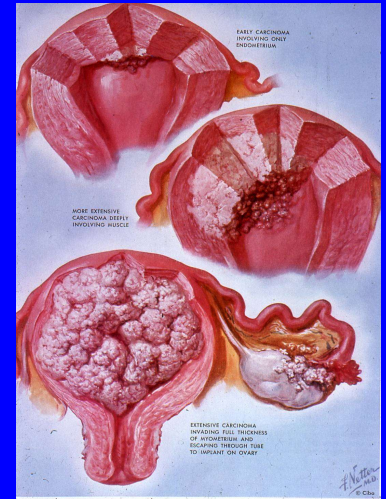
Cáncer de Mama

Adenocarcinoma de Endometrio

En el primer mundo, el 1º de los cánceres genitales

Clasificación Histopatológica

- Tipo I (80%) = AC Endometriode
 - Con diferenciación escamosa
 - Villoglandular
 - Secretor
 - Con células ciliadas
- Tipo II (20%) = Otros
 - Mucinoso, seroso, de células claras, Mixto, Carcinoma de células escamosas
 - Carcinoma de células de transición
 - Carcinoma de pequeñas células
 - Carcinoma indiferenciado



Obesidad y Cáncer: Endometrio

- El 70-90 % de las pacientes con AE tipo I son obesas. (Niveles de Estrógenos más altos)

- El AE ha sido clásicamente relacionado con la obesidad, de tal manera que **dicha asociación se acepta unánimemente**, y no hay demasiados estudios específicos al respecto.

No obstante algunos estudios de cohortes, revisiones amplias y meta-análisis lo confirman claramente.

(BERGSTROM et al, 2001 KURIYAMA et al, 2005; REEVES et al, 2007; RENEHAN et al, 2008; FADER et al, 2009; CONROY et al., 2009; REEVES et al., 2011)

Obesidad y Cáncer: Endometrio

-En una revisión de diez estudios de cohortes y uno de casos-contróles, con más de 14.000 AE y más de 35.000 controles, a medida que aumentaba el IMC por encima de 25 Kg/m² aumentó la OR de desarrollar AE tipo I, hasta una OR de 7,1 en obesidad mórbida.

-Para el tipo II ocurrió igual, pero el aumento fue menor, llegando la OR a 3.1 para obesidad mórbida.

(SETIAWAN, V.W et al., 2013 (Unv Soudthern California))

Obesidad y Cáncer: Endometrio

En mujeres con IMC $\Rightarrow$ de 40 que desarrollan AE, este suele ser de **tipo menos agresivo** histológicamente (endometrioides 87 % vs seroso y células claras el 75 %) comparado con las que tienen IMC $<$ de 30 kg/m.

EVERETT, E. et al., 2003. Univ de Washington.

Las mujeres con obesidad severa presentan más frecuentemente **AE estadio I** frente a las que solo muestran sobrepeso (77 % vs 61 %), y **tipo histológico de más bajo grado** (44 % vs 24 %).

CALLE, EE et al., 2003. Atlanta,

Obesidad y Cáncer: Endometrio

Un IMC elevado se asocia con AE en mujeres menores de 45 años.

PELLERIN, GP. FINAN, MA, 2005. New Orleans.

Y por otra parte, la distribución de la grasa no parece ser un factor importante en el riesgo de AE.

LINDEMANN K. et al.,2008. Lørenskog,Norway.

Obesidad y AE: Pronóstico

-Algunos estudios encuentran que el riesgo de muerte postratamiento por AE es mayor en obesas, lo que se explicaría por la comorbilidad de dichas pacientes.(BU-ABID et al, 2002; KAAS et al, 2002).

La obesidad al diagnostico de AE se asocia a mayor riesgo de recurrencia y mayor mortalidad por todas las causas

KOKTS-PORIETIS, RL et al . Obes.Rev, 2021. Unv.

Calgary. CIHR. Canadá (revisión sistemática)

Obesidad y Cáncer: Cervix

- Hay muy poca bibliografía al respecto.
- Y los resultados son contradictorios.
- Algunos estudios encuentran aumento de los **adenocarcinomas de cérvix** en obesas pero no de los epidermoides (MOLLER et al, 1999; LACEY et al, 2003; WEE et al, 2008)
- También algunos estudios consideran que los CC, en obesas, **tienen peor pronóstico** (OKASHA et al 2002); CALLE et al, 2003.

Obesidad y Cáncer: Cervix

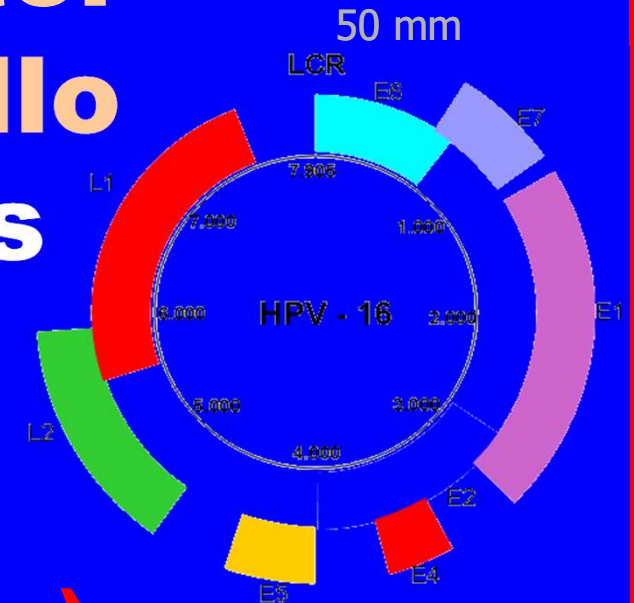
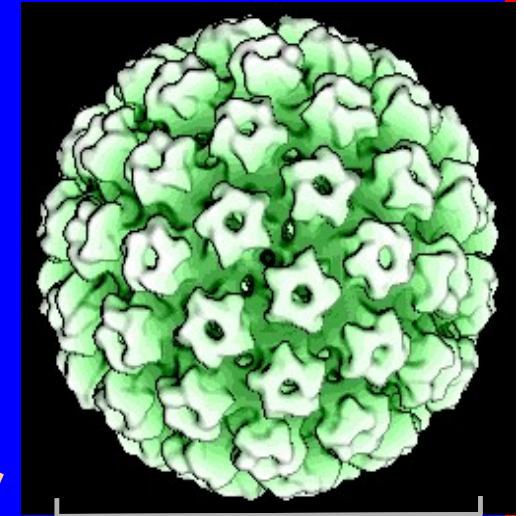
En mujeres con sobrepeso y obesas se encontró, frecuentemente, **déficit de micronutrientes: retinol, ácido fólico, zinc, vitaminas C y E.** Y este déficit se asocia a aumento de riesgo de CCU.

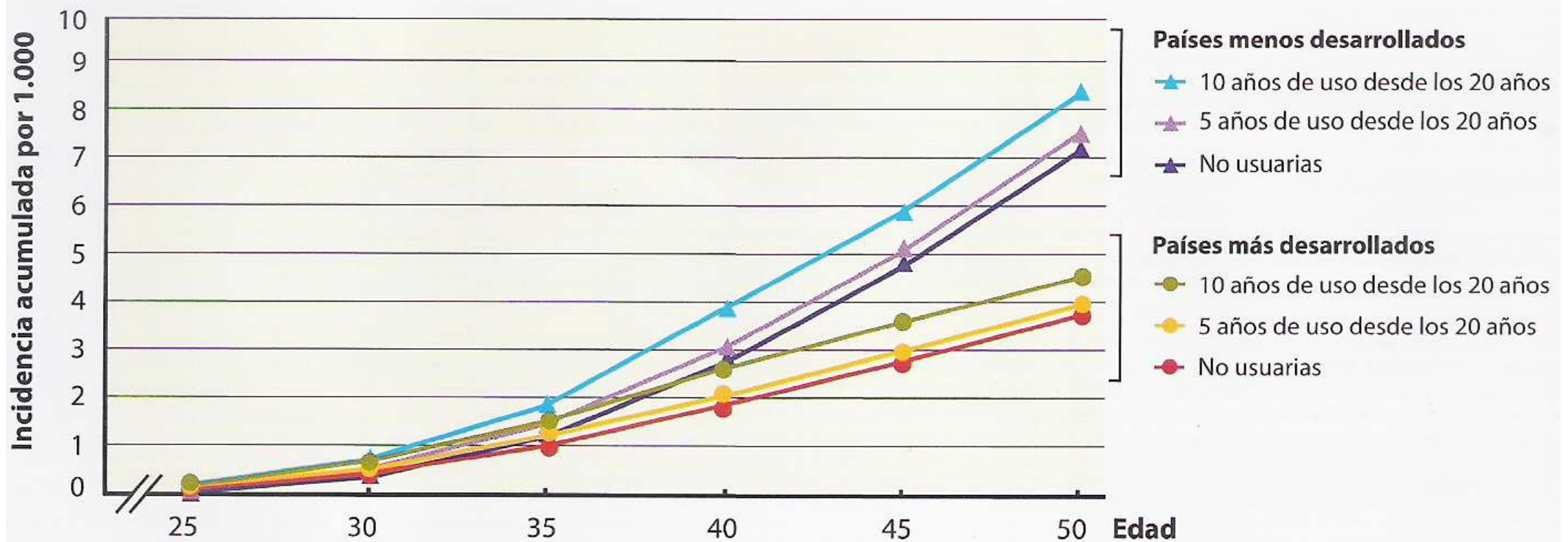
Arellano, AL. et al. 2016(Univ Ciudad Juárez)

Obesidad y Cáncer: Cervix

Pero lo que si está claro es que las hormonas esteroideas (estrógenos) son un importante cofactor con el VPH en el desarrollo del CCU. Y los estrógenos están amentados en las mujeres obesas.

COMINO, R., 2002; 2019 (revisión)





Incidencia acumulada de Cáncer invasivo de cuello uterino respecto al uso de AO combinados. Tomado de **FRANCESCHI, S. 2009 (basado en datos de IARC)**

Obesidad y Cáncer: Cervix

-Estudio de Cohortes:

-De 2006 a 2012; 1125 mujeres de 18 a 65 años

Conclusiones:

El IMC se asoció positivamente con el riesgo de cáncer cervical uterino, e inversamente con la actividad física.

LEE, JK et al., 2013 (Corea)

“Habría que conocer hábitos sexuales, fumadoras, Contraceptivos hormonales, etc., de cada grupo”

Obesidad y Cáncer: Cervix

-La incidencia del AdCC ha aumentado mucho en los últimos años, especialmente en mujeres jóvenes. SMITH, HO, et al. 2000 (Unv de New Mexico).

-Actualmente representa el 20-25 % de todos los CCU.

-Otros tipos más infrecuentes (<5%) incluyen al carcinoma neuroendocrino de cérvix, adenosarcoma y leiomiomas entre otros.

ZU, et al., 2015; IARC, 2018.

-Se piensa que debido, además de al HPV, a la exposición a hormonas esteroides endógenas (Obesidad) como exógenas(CH. THM).

Del Carmen, MG. Schorge, JO., 2020 (Unv. de Harvard).

Obesidad y Cáncer: Vulva

- Clásicamente se ha considerado a la obesidad como factor de riesgo de padecer Cáncer de Vulva pero ello no se ha podido confirmar en estudios posteriores (**BRINTON et al, 1990, PARAZZI et al, 1993**).
- La supervivencia en pacientes obesas tratadas de Cáncer de vulva es menor (**KOUVARIS et al, 2001**)
- Pero hoy sabemos que el 46 % de los CV se deben al HPV, por tanto podemos aplicar el mismo razonamiento que al Cáncer de cervix.

Obesidad y Cáncer: Ovario

**-Metaanálisis de 15 estudios caso-control
(13.548 casos y 17.913 controles).**

Conclusión.

**Un IMC alto se asoció, significativamente, con mayor riesgo de Ca. de Ovario: Bordeline, invasivo endometriode, mucinoso y seroso de bajo grado.
(OLSEN et al., 2007. Australia)**

**-Hubo una muy ligera correlación positiva entre IMC y riesgo de cáncer de ovario.
(LAUBY-SECRETAN, et al., IARC, 2016. (revisión)-**

**-Otra revisión sistemática no lo confirma.
Foong KW, Bolton H., 2017(Unv. Cambridge)**

Obesidad y Cáncer: Ovario

Estudio de cohortes: 94.525 mujeres (De 1996 a 2003)

Conclusiones

La obesidad se asocia a un modesto aumento de riesgo de padecer Cáncer de ovario. **TANHA, K et al., J.Ovarian., 2021.**

Sobrepeso y obesidad se asocian a aumento de riesgo de CO:

Ello se puede explicar por.

- Aumento de estrógenos , que inducirían proliferación en el epitelio ovárico
- Hiperinsulinemia y consiguiente aumento de IGF-1, que son mitogénicos
- Aumento de Leptina que también tiene efecto mitogénico y angiogénico

LEITZMANN et al., Cancer, 2009; (USA)

Obesidad y CO:Pronóstico

- Se sugiere que la Obesidad determina, de forma independiente, una menor supervivencia en pacientes con CO (PAVEUKA et al, 2006)
- No hay evidencias serias de que la Obesidad influya en el pronóstico del CO (MÜNSTEDT et al, 2007)

El IMC al diagnóstico se asocia positivamente a mayor mortalidad por Cáncer de ovario. (ZHOU et al., 2013. Yale)

Obesidad y Cáncer de Mama

Muy abundante bibliografía confirma la asociación obesidad (exceso de peso) y el aumento de riesgo de CM en la postmenopausia. Así mismo una ganancia excesiva de peso en la Perimenopausia conlleva aumento de riesgo de CM.

ALSAKER, MD, et al., 2013; EMAUS, MJ, et. al., 2014; HAN, X. et al, 2014.

Obesidad y CM

“Carolina Breast Cancer Study”:

La Obesidad se asoció a mayor riesgo de CM- RH-positivo en postmenopáusicas y premenopáusicas, pero a triple negativo en afroamericanas (MILLIKAN e al., 2008)

“Japan Collaborative Cohort Study.(36.164 mujeres entre 40 y 79 años)

Los hallazgos apoyan la hipótesis de que el Sobrepeso/Obesidad son factores de riesgo combinados para el CM, en la postmenopausa, especialmente a partir de los 60 años.

SUZUKI, et al., 2013

Obesidad y Cáncer de Mama

-Un metaanálisis de 11 estudios (24.479 mujeres/ 3.845 CM triple negativos).

La Obesidad se asoció a CM triple negativo, pero solo en premenopáusicas (OR=1.43; 1.23-1.65).

PIEROBON, M. FRANKENFELD, C L, 2013(USA)

“La obesidad se asocia a CM triple negativo, en premenopáusicas afroamericanas”

DIETZE, EC. et al., 2018 (California)

Obesidad y Cáncer de Mama

Un metaanálisis de más de 1000 estudios las mujeres postmenopáusicas, sin THM o muy poco, con IMC más alto, mostraron mayor riesgo de CM, a razón de una OR 1,10 por cada 5 puntos de aumento del IMC. LAUBY-SECRETAN, B. et al., 2016. Grupo Trabajo IARC)

En un metaanálisis de 50 estudios la mujeres postmenopáusicas, sin THM, e IMC mas alto mostraron mas riesgo de CM, especialmente para CM RE+. El incremento fue de 1.11 por cada 5 Kg de ganancia de peso.

KEUM, et al., 2015. Univ de Harvard

Obesidad y Cáncer de Mama

A diferencia de lo que ocurre en postmenopáusicas, un metaanálisis de **19 estudios de cohortes, con más de 760.000 mujeres premenopáusicas**, se encuentra que a mayor IMC(mayor masa grasa) hay **menor riesgo de CM**, especialmente **RH +.**

La explicación de este hallazgo no es bien conocida.

SCHOEMAKER, MJ. et al, metaanálisis. (PBCCG), 2018

Aunque pudiera explicarse porque a dicha edad las obesas tienen frecuentemente ciclos anovulatorios y por tanto déficit de progesterona, necesaria para la multiplicación celular; por otra parte los estrógenos, sin el efecto contrapuesto de la progesterona, acelerarían la diferenciación celular del epitelio mamario , disminuyendo así el riesgo de CM.

KEY, TJ. PIKE, MC., 1988; BERKEY; CS. et. al., 1999; CABANES, A. et al., 2004; MAGNUSSON, C. RODDAM, A., 2005; MAGNUSSON, CMK. et al., 2005.

Obesidad y Cáncer de Mama

- Estudio de Cohortes

- **N = 85.917 Mujeres (WHIOS)**
- Entre 1993 y 1998; 40 clínicas
- Edad = 50 – 79 años

- Resultados

- RR de CM = 2,52 (1,62 – 2,93)
IMC >31kg/m² vs < 22,6 (no THS)

- La Obesidad no se asoció a CM en usuarias de THM

- El Índice CC no se asoció a CM, pero ambos parámetros por separado sí

Obesidad y Cáncer de Mama

- Estudio de Cohortes
 - 40.429 Prem. y 57.923 Postm.
 - Seguimiento = 5,8 años
- Resultados
 - En Premenopáusicas los cambios de peso no se asocian a mayor riesgo de CM
 - En Postmenopáusicas sin THM el aumento de peso se asoció a aumento de CM ($p < 0,0002$)
 - Ello no ocurrió en Postmenopáusicas con THM
 - RR de CM = 1,08 (1,04 – 1,12) por cada 5 kg de peso ganados

Obesidad y CM: Pronóstico

- Los CM en obesas tienen peor pronóstico
(CHLEBOWSKI et al, 2002. Revisión;) (RYU et al, 2001. Metaanálisis)

Las mujeres obesas tienen 2,5 veces más riesgo de morir del CM en los 5 años siguientes al diagnóstico (DALING et al, 2001)

- A similares conclusiones llegan otros autores
(PETRELLI et al, 2002; BERCLAZ et al, 2004; KROENKE et al, 2005)

**-Pacientes obesas, premenopausicas, con CM:
Aumentó un 75 % la mortalidad.**

-En postmenopausicas: Aumenta la mortalidad un 35 %.

CHAN et al., 2014(meta-análisis de 82 estudios)

Obesidad y CM: Pronóstico

- Algunos artículos encuentran **peor pronóstico del CM en mujeres con Obesidad** (más mortalidad, estadio más avanzado, peor respuesta a la QT y menor tiempo libre de enfermedad, especialmente en triple negativo)
(HARBORG, S et al., NPJ Breast Cancer, 2021.Univ. Aarhus. Dinamarca)
- **Similares resultados para AE, CV, CO y CCU.**

Cribado de cáncer de cérvix uterino y de Mama en obesas

Diversos estudios encuentran que las mujeres con obesidad acuden con menos frecuencia (o retrasan el control) al cribado de ambos cánceres (citología y/o mamografía), especialmente las de raza blanca.

WEE, CC. et al., 2005; FERRANTE, JM et al., 2006; MITCHELL, RS et al., 2008; NELSON, W., et al., 2009; KIM, BH, et al., 2009; LUDMAN, EJ et al., 2010; COHEN, SS., et. al., 2008(metaanálisis). MARATHUR, NM, et al., 2009 (metaanálisis)

Key points (Mensajes clave)

- Obesity is associated with increased cancer incidence and mortality.**
- Substantial changes occur within the adipose tissue microenvironment (ATME) with body-weight gain.**
- Metabolic and inflammatory changes related to the obese ATME contribute to cancer development and progression.**
- Targeting adipose tissue dysfunction through pharmacological or lifestyle interventions might be useful for the prevention and treatment of cancer.**
- Given the limitations of BMI as a measurement of adiposity, finding novel ways to identify individuals who are metabolically unhealthy with excess adipose tissue will be critical to pinpoint those at risk who might benefit from weight loss or other personalized interventions.**

QUAIL, DF. DANNENBERG, AJ., The obese adipose tissue microenvironment in cancer development and progression. Nat Rev Endocrinol., 2019. Univ. Montreal

Obesidad y Cáncer ginecológico: Conclusiones

- La obesidad es muy prevalente, y tiene consecuencias negativas para la Salud en general.
- Se asocia a múltiples procesos patológicos en Ginecología, aunque incide en todo el organismo.

“La obesidad mata”

Obesidad y Cáncer ginecológico: Conclusiones

- La obesidad se asocia a un mayor riesgo para varios cánceres, entre los que están **Adenocarcinoma de endometrio, Mama,** probablemente **ovario** y posiblemente **otros cánceres ginecológicos.**
- El pronóstico de dichos cánceres probablemente es peor que en no obesas, tal vez debido a la obesidad y no al tumor en si, o tal vez debido al tumor y a la obesidad.

Obesidad y Cáncer ginecológico: Recomendaciones

El exceso de peso, debido a exceso de masa grasa, es nocivo para su organismo:

1) Logre y mantenga un peso adecuado durante toda su vida.

2) Manténgase físicamente activa. Hacer, al menos, 150 minutos de actividad física moderada o 75 de actividad vigorosa a la semana en adultos, y en adolescentes al menos 1 hora de actividad moderada-vigorosa diaria. Al menos 3 días de actividad vigorosa.

3) Tome una dieta saludable con énfasis en alimentos de origen vegetal (Elija productos integrales).

