



Cáncer y **SÍNDROME METABÓLICO** dos patologías convergentes

Por **V. LÓPEZ-MIRANDA, R. ABALO, E. HERRADÓN, G. VERA, R. GIRÓN, C. GONZÁLEZ.** Departamento de Ciencias Básicas de la Salud, Área de Farmacología y Nutrición. Facultad de Ciencias de la Salud. Universidad Rey Juan Carlos. Alcorcón (Madrid). Unidad asociada I+D+i CSIC-IQM y CSIC-CIAL. Email: visitacion.lopezmiranda@urjc.es. **J.A. URANGA.** Departamento de Ciencias Básicas de la Salud. Área de Histología y Anatomía Patológica, Universidad Rey Juan Carlos, Alcorcón (Madrid). **M. MIGUEL, S. MORENO, F. FERNÁNDEZ.** Instituto de Investigación en Ciencias de Alimentación (CIAL) (CSIC-UAM), Madrid.

Durante los últimos cincuenta años, hemos experimentado cambios drásticos en nuestro entorno, comportamiento y estilo de vida. Estos cambios han derivado en un alarmante incremento de la prevalencia del denominado Síndrome Metabólico (SM). En la actualidad, alrededor del 31 por ciento de la población adulta presenta este trastorno multifactorial. Desde hace relativamente poco tiempo, los componentes del SM también han sido relacionados con un incremento en la incidencia de algunos tipos de cáncer, tales como cáncer de colon, páncreas, hígado, próstata o mama, entre otros. En la actualidad, aunque muchos datos epidemiológicos sugieren una relación entre obesidad, alteraciones endocrino-metabólicas, Diabetes Mellitus tipo 2 y cáncer, no existen datos definitivos sobre las bases moleculares de estas relaciones, sobre todo en casos como cáncer de páncreas, hígado o colorrectal que son los más frecuentes en estos pacientes. En este sentido, un mejor conocimiento de los procesos fisiopatológicos comunes entre estas patologías nos permitiría identificar dianas tanto desde el punto de vista diagnóstico como terapéutico para prevenir el posible desarrollo de procesos tumorales en situaciones de SM.

Según el último informe *La situación del Cáncer en España 2014* (Sociedad Española de Oncología Médica) se prevé un incremento en la incidencia de cáncer respecto a los datos del 2013, estimándose que uno de cada tres hombres y una de cada cinco mujeres padecerá cáncer en España.

Las cifras publicadas por la Fundación para la Diabetes tampoco son demasiado esperanzadoras: cerca del 13 por ciento de la población adulta española es diabética. Además, la diabetes avanza mucho más deprisa que las previsiones de la OMS y España es uno de los países que ha presentado un mayor



incremento de Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2). Por otra parte, una revisión reciente de estudios poblacionales, con más de 24.000 personas analizadas, ha revelado que el 31 por ciento de la población adulta española padece síndrome metabólico (SM), una agrupación no casual de diferentes factores de

riesgo o alteraciones que aumenta la probabilidad de padecer DM2^[1] y otras patologías.

El cáncer supone un gasto en nuestro país de casi 9.000 millones de euros anuales, entre gastos médicos, productividad perdida y cuidados informales (Congreso ESMO 2012 Sociedad Euro-

pea de Oncología Médica). La DM2 no se queda atrás y los estudios más exhaustivos calculan un coste de entre 2.400 y 2.675 millones de euros al año entre gastos hospitalarios, consumibles y coste de insulina y antidiabéticos orales [2]. Por tanto, el cáncer y el SM son enfermedades frecuentes de enorme impacto sanitario y económico en nuestra sociedad.

Además, recientes datos epidemiológicos sugieren una asociación entre la incidencia de cáncer y la DM2 y/o la obesidad, patologías habituales en el SM. Así, los riesgos relativos inducidos por la DM2 son aproximadamente el doble o más para el cáncer de hígado, páncreas y endometrio y, aproximadamente 1,2-1,5 veces más para el cáncer de colorrectal, mama y vejiga [3].

Este trabajo tiene como objetivo hacer una revisión de las diferentes bases moleculares que relacionan dieta, cambios metabólico-endocrinos y cáncer, para ayudar en la identificación de nuevas dianas.

Páncreas, hígado y colon: órganos diana en situaciones de Síndrome Metabólico

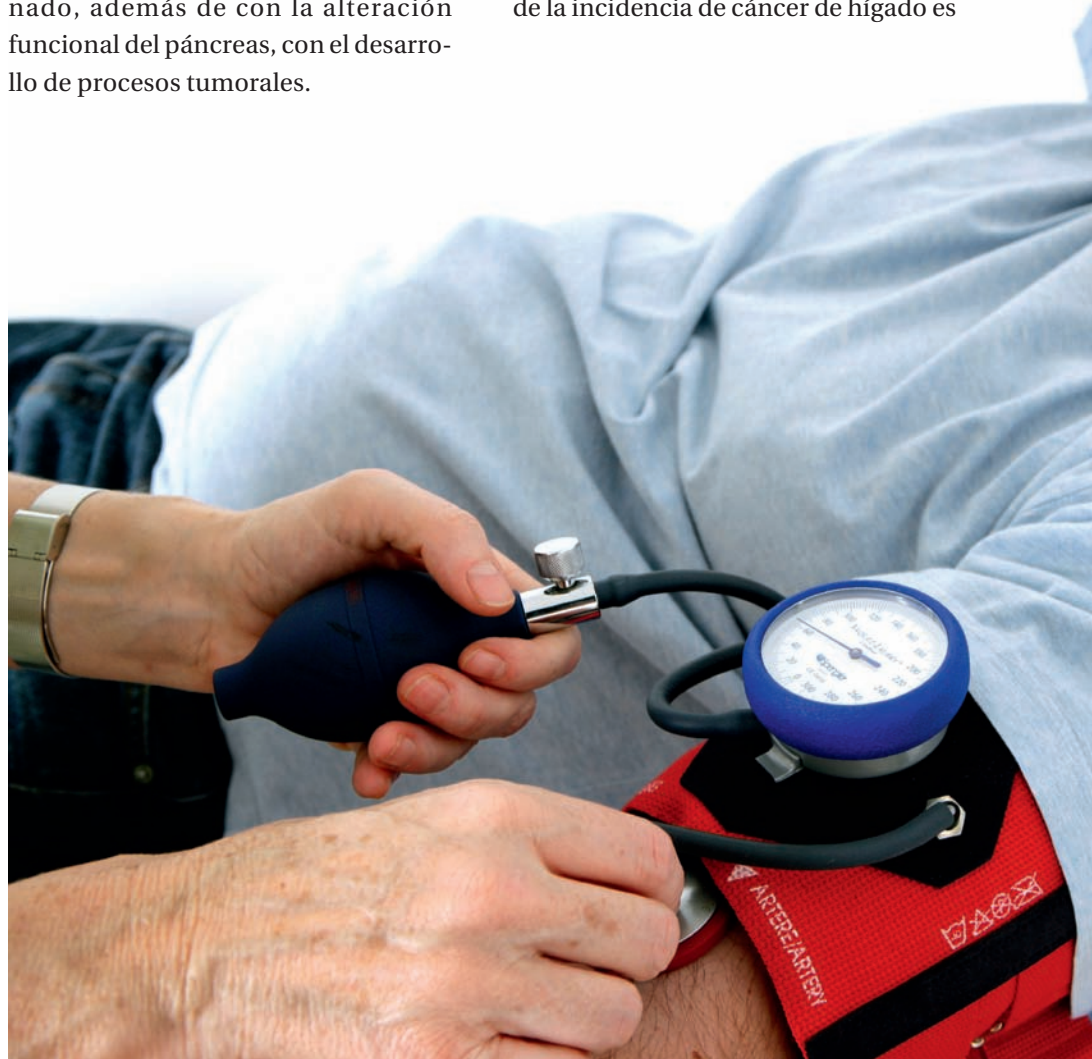
De todos los tumores cuyo riesgo está aumentado en pacientes con DM2 y/o obesidad, los de páncreas, hígado y colon-recto son de los más agresivos y de peor pronóstico.

El páncreas juega un papel fundamental en el control de la glucemia, gracias a la secreción de insulina por parte de las células β del mismo. En un paciente con SM existe una disfunción de las células β del páncreas debido fundamentalmente a una disminución de la masa de células β por un aumento de su apoptosis junto con una reducción de su regeneración, lo que, a su vez, se ha asociado a un incremento en los ni-

Datos epidemiológicos recientes sugieren una asociación entre la incidencia de cáncer y la DM2 y/o la obesidad, patologías habituales en el Síndrome Metabólico

veles de estrés oxidativo a nivel tisular [4]. Además, una situación de hiperglucemia mantenida produce un desgaste de dichas células β que, a la larga, se ven incapaces de hacer frente a la secreción de insulina necesaria para disminuir los niveles plasmáticos de glucosa. Por otra parte, la elevación mantenida de lípidos en plasma presente en pacientes con SM también se asocia a una lipotoxicidad del páncreas lo que contribuye, de nuevo, a un aumento del estrés oxidativo en el tejido. Este aumento de radicales libres a nivel tisular se ha relacionado, además de con la alteración funcional del páncreas, con el desarrollo de procesos tumorales.

El hígado es la más voluminosa de las vísceras y una de las más importantes por su actividad metabólica. La esteatohepatitis no alcohólica (EHNA) es una inflamación grasa del hígado entre cuyas causas está la obesidad, la DM2 y la hiperlipemia, todas ellas presentes en el SM. Esta acumulación de grasa en las células hepáticas se asocia con inflamación hepática y fibrosis y puede derivar en un daño hepático crónico o cirrosis, lo que supone un factor de riesgo muy importante para la aparición de cáncer de hígado. Se ha descrito que el aumento de la incidencia de cáncer de hígado es



paralelo al aumento de los casos de obesidad ^[5]. Algunos investigadores calculan, además, que el riesgo de desarrollar cáncer de hígado crece por cada aumento de un punto en el índice de masa corporal ^[6]. Por tanto, alteraciones funcionales, histológicas, e inflamatorias que pueden aparecer en este órgano como consecuencia del SM, podrían correlacionarse positivamente con una susceptibilidad de aparición de hepatocarcinomas.

El tracto gastrointestinal (GI) desarrolla básicamente tres funciones: procesamiento de los alimentos, defensa frente a agentes patógenos y secreción



Latinstock



Latinstock

de distintas sustancias, incluyendo factores tanto paracrinos como endocrinos. Diferentes situaciones asociadas a SM se han relacionado con alteraciones de la función del tracto GI, incluyendo alteraciones de la motilidad ^[7] y un aumento en la permeabilidad de la barrera intestinal ^[8]. Las alteraciones de la función motora se acompañan de neuropatía autonómica que afecta también al sistema nervioso entérico ^[9] y que podría ser causa que subyace a la aparición de cáncer a nivel GI. Un incremento de la permeabilidad epitelial puede preceder el desarrollo de inflamación intestinal crónica ^[10], y afectar a la homeostasis entre la microbiota y su hospedador ^[11] lo que también podría aumentar la susceptibilidad del tejido colónico a desarrollar procesos tumorales. Por otra parte, ya hay algunos estudios que han demostrado que dietas hipergrasas aumentan el número de lesiones pre-neoplásicas en el tejido colónico ^[12], y se sabe por estudios experimentales que este tipo de dietas incrementa los precursores de triglicéridos que se depositan en el ápice de las

vellosidades del intestino delgado, lo que ocasiona estrés oxidativo y favorece el desarrollo de pólipos ^[13].

Bases moleculares que relacionan Síndrome Metabólico y Cáncer

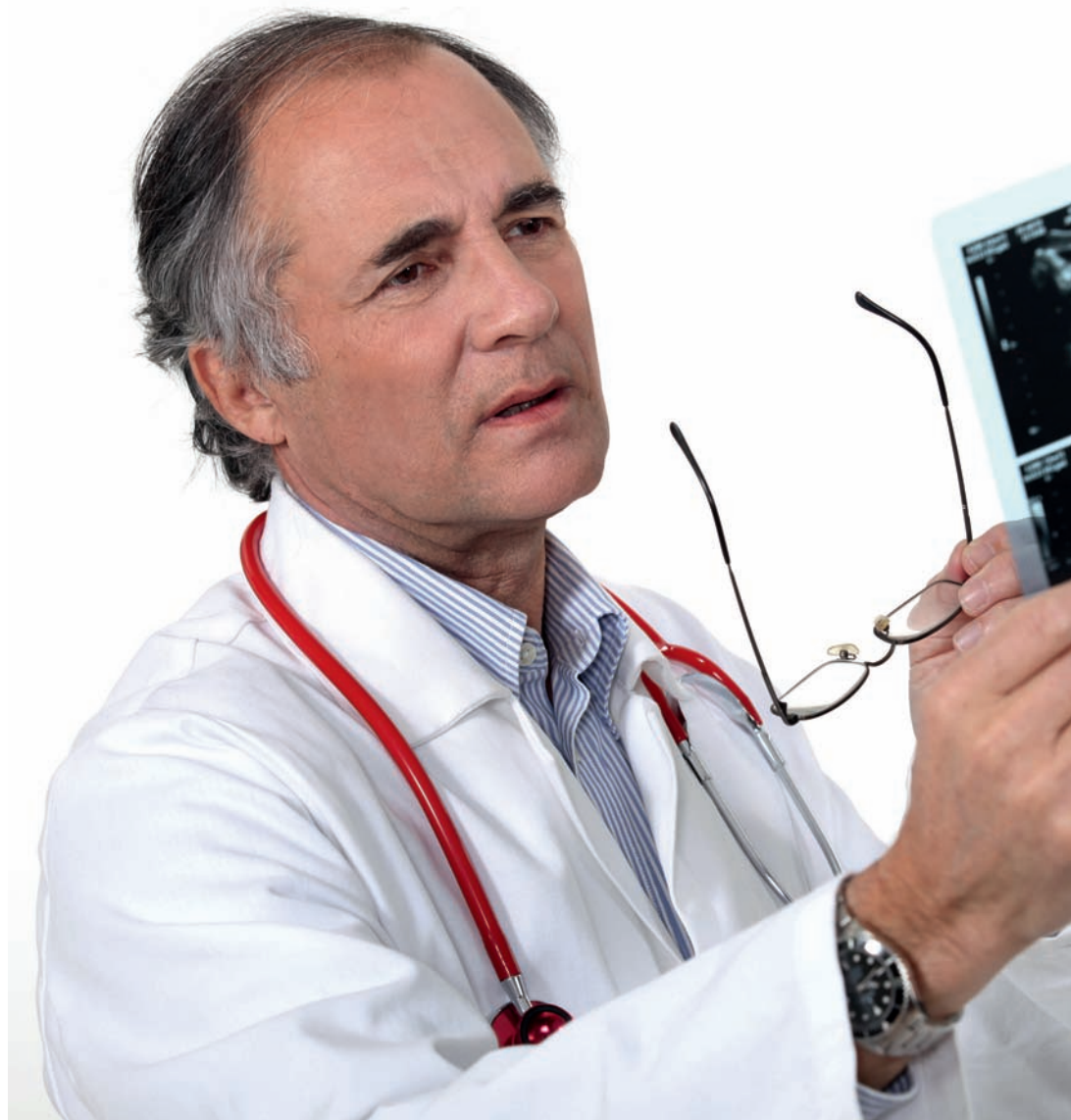
Como se ha comentado, no existen muchos datos en la literatura que establezcan si las bases moleculares y/o fisiopatológicas que relacionan el SM y el cáncer (principalmente de páncreas, de hígado y/o colorrectal) son las mismas que las de los factores que confluyen en el SM de manera independiente. En este sentido, se detallan en este apartado algunas de las bases propuestas hasta ahora.

La importancia del tejido adiposo

En el tejido adiposo podemos diferenciar dos partes: la parte grasa, donde se localizan los adipocitos; y el estroma que contiene células madre, células endoteliales y macrófagos junto con otras células del sistema inmune. Se sabe

que el tejido adiposo es un tejido muy activo, de manera que no sólo almacena en forma de grasa el exceso calórico, sino que juega un papel importante en la función endocrina del organismo, a través de la secreción de las adipocinas. Algunas de estas adipocinas (leptina, adiponectina) junto con factores proangiogénicos y citoquinas pro-inflamatorias liberadas desde este tejido pueden jugar un papel importante en el desarrollo y/o progresión de procesos tumorales.

La leptina sirve como señal metabólica para producir una disminución del apetito y un aumento del metabolismo basal que promueve el uso de la grasa acumulada y, aunque su acción principal se ejerce a nivel del Sistema Nervioso Central, se sabe que esta hormona también puede actuar a nivel periférico, demostrándose la existencia de sus receptores a este nivel ^[14]. Estudios epidemiológicos han relacionado altos niveles plasmáticos de leptina con el cáncer; describiéndose la existencia de la expresión de receptores de leptina en diferentes tipos de cáncer ^[15]. La leptina, al unirse a sus receptores desencadena una serie de mecanismos intracelulares que involucran mediadores como ERK y STAT3 y la vía de las MAPK, lo que le permite actuar como un factor de crecimiento, contribuyendo a la iniciación y/o proliferación del tumor ^[16]. De hecho, la leptina es capaz de estimular el crecimiento de células epiteliales del colon ^[17]. Estudios experimentales también han demostrado el papel de la leptina en la carcinogénesis. Así, en ratones obesos, el incremento en los niveles circulantes de leptina aumenta la sensibili-



dad de estos animales a padecer cáncer colorrectal inducido ^[18].

En el SM se desarrolla una resistencia a la acción de la leptina, y como consecuencia sus niveles plasmáticos aumentan ^[19], con lo que la posibilidad de que esta hormona ejerza efectos proliferativos es mayor. Se desconoce hasta el momento si la expresión de receptores de leptina está aumentada en tejidos como páncreas, hígado o colon en situaciones de SM, lo que haría más sensibles a estos tejidos a la acción proliferativa de la leptina.

La adiponectina es otra de las hormonas liberadas por el tejido adiposo. Tiene un efecto insulino-sensibilizante, disminuyendo la resistencia a la insulina y el desarrollo de DM2. La adiponectina también reduce los niveles de ácidos grasos libres en plasma y posee propiedades antiinflamatorias y antiarterioscleróticas ^[20]. Varios estudios epidemiológicos han sugerido que la adiponectina tiene efectos anticancerosos en colon, endometrio, riñón o mama ^[21]. Los mecanismos que podrían justificar el efecto anticanceroso de la adiponectina no se conocen bien, pero entre ellos se han propuesto: una regulación «a la baja» de sus receptores ^[22], aumento de la actividad de la quinasa dependiente de AMPc que es un factor clave en la regulación de la proliferación en respues-

En el Síndrome Metabólico se desarrolla resistencia a la acción de la leptina, y como consecuencia sus niveles plasmáticos aumentan, con lo que la posibilidad de que ejerza efectos proliferativos es mayor



Latinstock

En situaciones de Síndrome Metabólico, existe un estado de inflamación subyacente al que contribuye de manera especial el tejido adiposo, lo que podría contribuir al mayor desarrollo de tumores

liberan desde el tejido adiposo. Los procesos o situaciones inflamatorias se han relacionado con muchos tipos de cáncer (gástrico, pancreático, prostático, hepático, de vejiga, e incluso colorrectal) ya que estas citoquinas inflamatorias influyen sobre el crecimiento, la apoptosis y la proliferación celular ^[27]. En situaciones de obesidad este estado inflamatorio se acompaña de la infiltración de macrófagos en diferentes tejidos contribuyendo a la invasión del tejido, la angiogénesis y las metástasis ^[28].

En situaciones de SM, existe un estado de inflamación subyacente al que contribuye de manera especial el tejido adiposo, lo que también podría contribuir a un mayor desarrollo de tumores en páncreas, hígado y colon en situaciones de SM.

La importancia de la hiperglucemia y la hiperinsulinemia

El SM se caracteriza, entre otros factores, por la presencia de niveles altos de glucosa en sangre. Esta situación de hiperglucemia podría resultar muy favorable para el crecimiento y desarrollo de un tumor, ya que las células cancerosas poseen un metabolismo aumentado y tienen una gran demanda glucídica. Estudios epidemiológicos han asociado la hiperglucemia con un mayor riesgo de cáncer ^[3], si bien es cierto que los mecanismos implicados en dicha relación aún no se conocen con exactitud. Se sabe que las células cancerosas, para adaptarse a esta alta demanda de glucosa, sobreexpresan proteínas transportadoras de glucosa como la GLUT1, GLUT3 o GLUT12 ^[29], y que el

ta al estado nutricional ^[23], aumento en la actividad de la ceramidasa y una alteración del metabolismo de los esfingolípidos ^[24].

Los niveles de adiponectina están disminuidos en situaciones de SM ^[25], lo que podría contribuir a un aumento en los procesos de proliferación celular en estos pacientes. Se desconoce hasta el momento si la expresión de receptores de adiponectina está disminuida en tejidos como páncreas, hígado o colon en situaciones de SM, lo que «desprotegería» a estos tejidos de la acción antiproliferativa de la adiponectina.

Diferentes citoquinas proinflamatorias como TNF- α , interleuquinas (IL-6, IL-8, IL-10), proteína inflamatoria procedente de macrófagos (MIP-1), factores quimiotácticos, etc. ^[26], también se



Latinstock

La diabetes avanza mucho más deprisa que las previsiones de la OMS y España es uno de los países que ha presentado un mayor incremento.

aumento metabólico de las células tumorales está asociado a una mayor demanda de energía en forma de ATP, de manera que todas las enzimas asociadas a la glicolisis también están aumentadas en los tumores ^[30]. Un estudio reciente ^[31] ha demostrado además que en líneas tumorales de colon, mama, páncreas o hígado niveles altos de glucosa en el medio producen la sobreproducción de Wnt y con ello de, β -catenina con el consiguiente transporte al núcleo y la activación de factores de transcripción pro-oncogénicos.

Todos estos procesos pro-tumorales asociados a la hiperglucemia podrían contribuir a la mayor incidencia de cáncer en situaciones de SM, pero hasta la fecha no se tienen datos concluyentes al respecto.

En la mayoría de las situaciones de obesidad y DM2 se desarrolla, en mayor o menor grado, resistencia a la acción de la insulina, lo que suele estar asociado además en el caso de la DM2 a un aumento de los niveles de insulina circulantes ^[32]. Esta resistencia a la insulina e hiperinsulinemia también se observa con frecuencia en situaciones de SM ^[33]. La insulina liberada desde las células β , pancreáticas favorece, en condiciones normales, la utilización de glucosa por parte de las células y el mantenimiento de la glucemia dentro del rango de normalidad. Sin embargo, en situaciones de insulino-resistencia e hiperinsulinemia (SM) otras funciones anabólicas de esta hormona se ponen de manifiesto, como la proliferación celular. Diferentes estudios experimentales han demostrado que la administración de insulina varias veces a la semana aumenta el desarrollo de cáncer de colon ^[34]. De hecho, se



sabe además que la expresión de receptores para la insulina está aumentada en tumores de colon, y mama ^[35].

Se desconoce si la hiperinsulinemia podría aumentar la expresión de receptores para insulina en tejidos como páncreas, hígado y colon en situaciones de SM, lo que podría relacionarse con una

probabilidad mayor de desarrollo de tumores.

Además de la insulina, los denominados factores de crecimiento similares a la insulina (*insulin-like growth factors*, IGF tipo 1 y 2), también se han relacionado a nivel experimental con el desarrollo y/o crecimiento de diferentes tipos de tumor ^[36]. Además, la hiperinsulinemia aumenta la secreción de IGF-1 e IGF-2 en hígado y también en tejidos neoplásicos ^[37]. IGF-1 e IGF-2 en hígado actúan a través de sus receptores de membrana. El receptor IGF-1 está sobreexpresado en

En la mayoría de las situaciones de obesidad y DM2 se desarrolla, en mayor o menor grado, resistencia a la insulina, lo que suele estar asociado además en el caso de la DM2 al aumento de los niveles de insulina circulantes

diferentes tumores sólidos ^[38]. La activación de estos receptores activa las cadenas de señalización intracelular RAS-MAPK e PI3K-AKT, la segunda de las cuales activa mTOR que produce la traslocación de proteínas y el crecimiento tumoral ^[39]. En modelos experimentales de obesidad se han descrito niveles circulantes elevados de IGF-1 e IGF-2 ^[40]. Niveles circulantes de estos factores de crecimiento se han relacionado con la incidencia de cáncer de próstata en humanos ^[41].

Los niveles plasmáticos y/o tisulares de IGF-1 y IGF-2 y sus correspondientes receptores en situaciones de SM y su relación con el aumento de incidencia de tumores en estas situaciones, no ha sido muy estudiado hasta la fecha.

La importancia de las situaciones de dislipemia y del estrés oxidativo

El SM se asocia con niveles elevados de triglicéridos en plasma y bajos niveles de HDLc. Se ha especulado con la posibilidad de que altos niveles de lípidos circulantes puedan contribuir al desarrollo tumoral, siendo estos lípidos usados por las células tumorales para formar nuevas membranas y nuevos ácidos nucleicos y aminoácidos para la replicación celular ^[42]. Así, en tumores humanos se ha descrito un aumento de la síntesis lipídica, y concretamente de la actividad y/o expresión de la denominada sintasa de ácidos grasos ^[43]. También se ha demostrado que en células tumorales existe una expresión de la

monoacilglicerol lipasa que aumenta la liberación de ácidos grasos, bien desde los triglicéridos plasmáticos, o bien desde el tejido adiposo ^[44].

Una consecuencia importante de la existencia de niveles elevados de ácidos grasos libres son sus efectos lipotóxicos, como consecuencia de su acumulación fuera del tejido adiposo. Esta situación es propia de situaciones de obesidad y SM, donde la acumulación de grasa en tejidos como páncreas o hígado, conjuntamente con una situación de inflamación subyacente, puede ocasionar la producción de especies reactivas de oxígeno ^[45], muy relacionadas con procesos de mutagénesis y carcinogénesis ^[46].

Tabla 1. Tabla resumen de los mediadores endocrino-metabólicos implicados en la aparición de cáncer y posibles mecanismos implicados.

Mediadores	Tipo de cáncer	Mecanismo
Leptina (LEP) y receptor para la leptina (LEPR)	Mama, colon, próstata ^[15]	– Vía de ERK y STAT3. Vía de las MAP kinasas ^[16,17,18]
Adiponectina	Colon, endometrio, riñón, mama ^[21]	– Regulación a la baja de sus receptores ^[22] – Aumento actividad de la kinasa dependiente de AMPc ^[23] – Alteración metabolismo de esfingolípidos ^[24]
Citoquinas proinflamatorias: TNF- α , IL-6, IL-8, IL-10, MIP-1	Estómago, páncreas, próstata, hígado, vejiga y colorrectal ^[27,28]	– Influyen sobre el crecimiento, la apoptosis y la proliferación celular ^[27,28]
Proteínas transportadoras de glucosa: GLUT1, GLUT3 o GLUT12 y proteínas de la glucólisis	Colon, mama, páncreas o hígado ^[3]	– Sobreexpresión de proteínas transportadoras de glucosa ^[29] – Alteración enzimas glicolíticas ^[30] – Aumento de la producción de Wnt y Beta-catenina, activando factores de transcripción ^[31]
Insulina y receptor para la insulina (INR)	Colon y mama ^[34,35]	Desconocido
IGF 1 y 2, factores de crecimiento similares a la insulina	Mama, colon, próstata ^[36,38,41]	– Activación las vías intracelulares RAS-MAPK e PI3K-AKT-mTOR que produce translocación de proteínas y crecimiento tumoral ^[39]
Ácidos grasos y moléculas implicadas en su síntesis	Próstata, mama ^[43]	– Aumento síntesis lipídica y expresión de la sintasa de ácidos grasos ^[43] – Aumento de la MAGL (monoacilglicerol lipasa) ^[44]
Especies reactivas de oxígeno (ROS)	Colorrectal ^[48]	– No regeneración de glutatión reducido. – La glicosilación no enzimática activa cadenas de señalización intracelular que activan el factor de transcripción NF κ B ^[47]

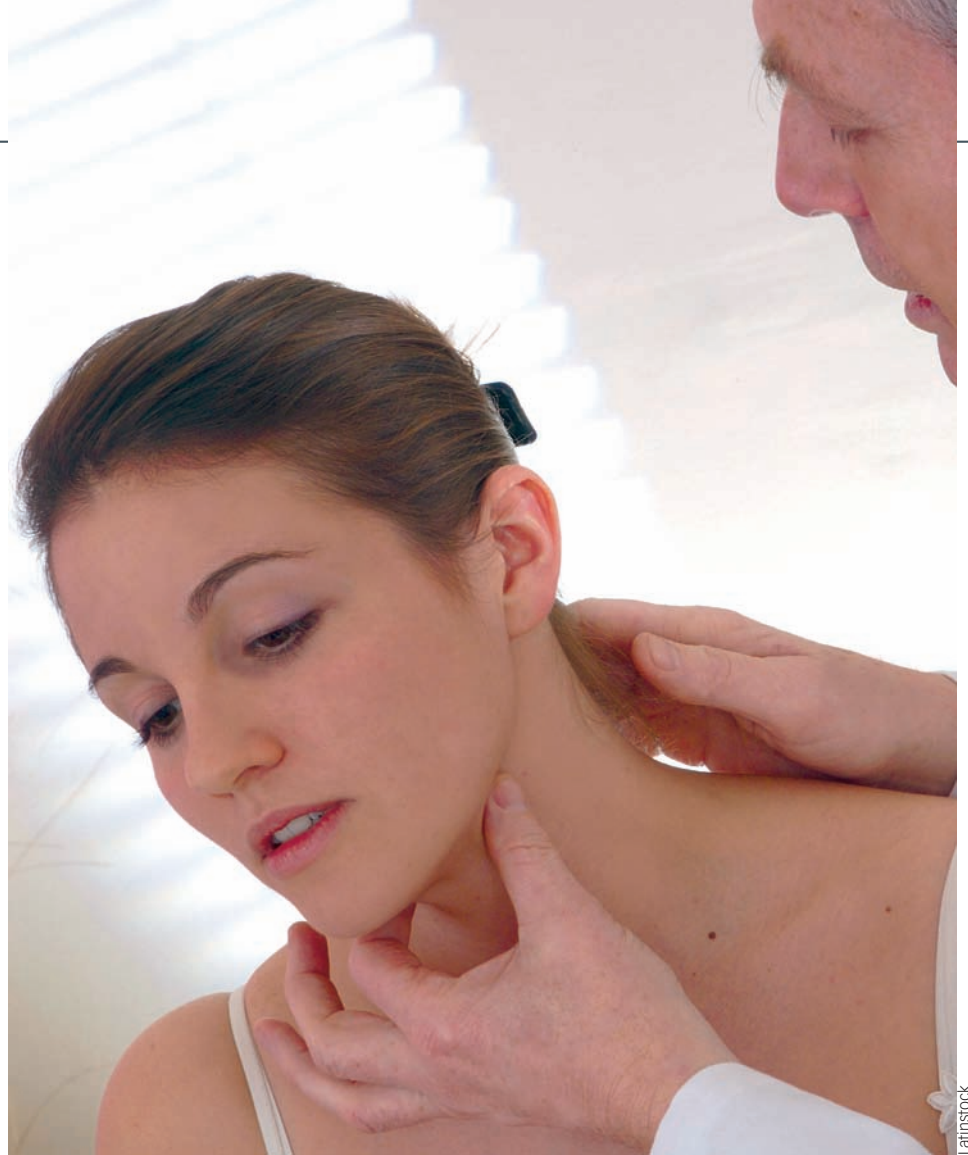
Estrategias dietéticas destinadas a modular la composición de la microbiota, basadas en ingredientes funcionales, podrían contribuir a controlar trastornos vinculados al SM

Por otra parte, la producción de especies reactivas de oxígeno con capacidad mutagénica también puede derivar de situaciones de hiperglucemia que, como ya hemos comentado, aparece en el SM. En situaciones de hiperglucemia, el exceso de glucosa se transforma en sorbitol por la aldosa-reductasa. Esta reacción consume NADPH el cual es necesario para la regeneración de glutatión reducido, lo que aumenta el estrés oxidativo. Por otra parte, la glicosilación no enzimática de proteínas, que tiene lugar durante la hiperglucemia, genera la formación de productos que se unen a sus receptores correspondientes en macrófagos o células endoteliales produciendo más especies reactivas de oxígeno, así como la activación de cadenas de señalización intracelular que conducen a la activación del factor de transcripción NF κ B, ^[47]. Estos receptores parecen jugar un papel importante en procesos tumorales intestinales, y se han asociado con la producción, metástasis y mal pronóstico de cáncer colorrectal en estudios clínicos ^[48].

Todos estos datos podrían sugerir que en situaciones de SM, donde la dislipemia, la hiperglucemia y un estado inflamatorio subyacente se dan de forma conjunta, existe un aumento de la formación de ácidos grasos libres y productos finales de glicosilación proteica que podrían incrementar el riesgo de desarrollo de tumores en páncreas, hígado o colon.

La importancia de la microbiota

En los últimos años, la microbiota intestinal se ha considerado un nuevo factor que puede tener una influencia cla-



Latinstock

ve en la regulación del peso corporal y las enfermedades asociadas al SM ^[49]. Los desequilibrios en el ecosistema intestinal (disbiosis) y la endotoxemia pueden ser factores inflamatorios responsables del desarrollo de resistencia a la insulina y del aumento del peso corporal. Además alteraciones en este ecosistema se han relacionado con la aparición y/o desarrollo de ciertos tipos de cáncer ^[50]. El uso de estrategias dietéticas destinadas a modular la composición de la microbiota, basadas en la utilización de ingredientes funcionales, podría contribuir a controlar de forma más eficaz los trastornos más frecuentes asociados al SM y disminuir así la incidencia y/o prevalencia de determinados tipos de cáncer.

Hay pocos datos hasta el momento sobre la influencia de las alteraciones de la microbiota en situaciones de SM, sobre la integridad del epitelio intestinal y susceptibilidad de ese tejido a desarrollar un proceso tumoral.

Cclusiones

No existen apenas estudios que establezcan claramente las bases fisiopatológicas o moleculares que relacionan el SM con la susceptibilidad de sufrir ciertos tipos de cáncer, concretamente páncreas, hígado y colon-recto. Esta revisión ha pretendido profundizar en el conocimiento de dichas bases. El análisis de marcadores tisulares y/o plasmáticos mencionados en esta revisión, así como el análisis del estado de la microbiota intestinal, podrían sentar las bases para incluir nuevos marcadores que sirvan para un diagnóstico precoz de susceptibilidad tumoral en pacientes con SM. ■

Agradecimientos

Este trabajo ha sido financiado gracias a una ayuda a la investigación concedida por Fundación MAPFRE.

Referencias

- [1] Fernandez-Berges D, Cabrera de Leon A, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, *et al*. Metabolic syndrome in Spain: prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and WHO proposal. DARIOS study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012; 65: 241-8.
- [2] Crespo C, Brosa M, Soria-Juan A, Lopez-Alba A, López-Martínez N, Soria B. Direct cost of diabetes mellitus and its complications in Spain (SECCAID Study: Spain estimated cost Ciberdem-Cabimer in Diabetes). *Avances en Diabetología* 2013; 29: 182-9.
- [3] Giovannucci E, Harlan DM, Archer MC, Bergsten RM, Gapstur SM, Habel LA, *et al*. Diabetes and cancer: a consensus report. *Diabetes Care* 2010; 33: 1674-85.
- [4] Marchetti P, Del Guerra S, Marselli L, Lupi R, Masini M, Pollera M, *et al*. Pancreatic islets from type 2 diabetic patients have functional defects and increased apoptosis that are ameliorated by metformin. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 5535-41.
- [5] Feneberg A, Malfertheiner P. Epidemic trends of obesity with impact on metabolism and digestive diseases. *Dig Dis* 2012; 30: 143-7.
- [6] Rui R, Lou J, Zou L, Zhong R, Wang J, Xia D, *et al*. Excess body mass index and risk of liver cancer: a nonlinear dose-response meta-analysis of prospective studies. *PLoS One* 2012; 7: e44522.
- [7] Gallagher TK, Geoghegan JG, Baird AW, Winter DC. Implications of altered gastrointestinal motility in obesity. *Obes Surg* 2007; 17: 1399-407.
- [8] Kort S, Keszthelyi D, Masclee AA. Leaky gut and diabetes mellitus: what is the link? *Obes Rev* 2011; 12: 449-458.
- [9] De Giorgio R, Giancola F, Boschetti E, Abdo H, Lardeux B, Neunlist M. Enteric glia and neuroprotection: basic and clinical aspects. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 2012; 303: G887-93.
- [10] Olson TS, Reuter BK, Scott KG, Morris MA, Wang XM, Hancock LN, *et al*. The primary defect in experimental ileitis originates from a nonhematopoietic source. *J Exp Med* 2006; 203: 541-52.
- [11] Lakhan SE, Kirchgessner A. Gut microbiota and sirtuins in obesity-related inflammation and bowel dysfunction. *J Transl Med* 2011; 9: 202.5876-9-202.
- [12] Cowey SL, Quast M, Belcazar LM, Wei J, Deng X, Given R, *et al*. Abdominal obesity, insulin resistance, and colon carcinogenesis are increased in mutant mice lacking gastrin gene expression. *Cancer* 2005; 103: 2643-53.
- [13] Ikeda K, Mutoh M, Teraoka N, Nakanishi H, Wakabayashi K, Taguchi R. Increase of oxidant-related triglycerides and phosphatidylcholines in serum and small intestinal mucosa during development of intestinal polyp formation in Min mice. *Cancer Sci* 2011; 102: 79-87.
- [14] Cohen P, Zhao C, Cai X, Montez JM, Rohani SC, Feinstein P, *et al*. Selective deletion of leptin receptor in neurons leads to obesity. *J Clin Invest* 2001; 108: 1113-21.
- [15] Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. *Cell* 2010; 140: 883-99.
- [16] Howard JM, Pidgeon GP, Reynolds JV. Leptin and gastrointestinal malignancies. *Obes Rev* 2010; 11: 863-74.
- [17] Hardwick JC, Van Den Brink GR, Offerhaus GJ, Van Deventer SJ, Peppelenbosch MP. Leptin is a growth factor for colonic epithelial cells. *Gastroenterology* 2001; 121: 79-90.
- [18] Teraoka N, Mutoh M, Takasu S, Ueno T, Nakano K, Takahashi M, *et al*. High susceptibility to azoxymethane-induced colorectal carcinogenesis in obese KK-Ay mice. *Int J Cancer* 2011; 129: 528-35.
- [19] Leyva F, Godtsland IF, Ghatei M, Proudler AJ, Aldis S, Walton C, *et al*. Hyperleptinemia as a component of a metabolic syndrome of cardiovascular risk. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 1998; 18: 928-33.
- [20] Scherer PE, Williams S, Fogliano M, Baldini G, Lodish HF. A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *J Biol Chem* 1995; 270: 26746-9.
- [21] Kalamani VG, Wisinski KB, Sadim M, Gulden C, Do A, Offit K, *et al*. Variants of the adiponectin (ADIPOQ) and adiponectin receptor 1 (ADIPOR1) genes and colorectal cancer risk. *JAMA* 2008; 300: 1523-31.
- [22] Kim AY, Lee YS, Kim KH, Lee JH, Lee HK, Jang SH, *et al*. Adiponectin represses colon cancer cell proliferation via AdipoR1- and -R2-mediated AMPK activation. *Mol Endocrinol* 2010; 24: 1441-52.
- [23] Fogarty S, Hardie DG. Development of protein kinase activators: AMPK as a target in metabolic disorders and cancer. *Biochim Biophys Acta* 2010; 1804: 581-91.
- [24] Ogretmen B, Hannun YA. Biologically active sphingolipids in cancer pathogenesis and treatment. *Nat Rev Cancer* 2004; 4: 604-16.
- [25] Di Chiara T, Argano C, Corrao S, Scaglione R, Licata G. Hypoadiponectinemia: A Link between Visceral Obesity and Metabolic Syndrome. *J Nutr Metab* 2012; 2012: 175245.
- [26] Fantuzzi G. Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *J Allergy Clin Immunol* 2005; 115: 911-9; quiz 920.
- [27] Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. *Obes Res* 2004; 12: 180-6.
- [28] Qian BZ, Li J, Zhang H, Kitamura T, Zhang J, Campion LR, *et al*. CCL2 recruits inflammatory monocytes to facilitate breast-tumour metastasis. *Nature* 2011; 475: 222-5.
- [29] Macheda ML, Rogers S, Best JD. Molecular and cellular regulation of glucose transporter (GLUT) proteins in cancer. *J Cell Physiol* 2005; 202: 654-62.
- [30] Warburg O. On the origin of cancer cells. *Science* 1956; 123: 309-14.
- [31] Chocarro-Calvo A, Garcia-Martinez JM, Ardila-Gonzalez S, De la Vieja A, Garcia-Jimenez C. Glucose-induced beta-catenin acetylation enhances Wnt signaling in cancer. *Mol Cell* 2013; 49: 474-86.
- [32] Samuel VT, Petersen KF, Shulman GI. Lipid-induced insulin resistance: unravelling the mechanism. *Lancet* 2010; 375: 2267-77.
- [33] Reaven G. Metabolic syndrome: pathophysiology and implications for management of cardiovascular disease. *Circulation* 2002; 106: 286-8.
- [34] Giovannucci E. Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *J Nutr* 2001; 131: 3109S-20S.
- [35] Milazzo G, Giorgino F, Damante G, Sung C, Stampfer MR, Vigneri R, *et al*. Insulin receptor expression and function in human breast cancer cell lines. *Cancer Res* 1992; 52: 3924-30.
- [36] Carboni JM, Lee AV, Hadsell DL, Rowley BR, Lee FY, Bol DK, *et al*. Tumor development by transgenic expression of a constitutively active insulin-like growth factor I receptor. *Cancer Res* 2005; 65: 3781-7.
- [37] Moschos SJ, Mantzoros CS. The role of the IGF system in cancer: from basic to clinical studies and clinical applications. *Oncology* 2002; 63: 317-32.
- [38] Weber MM, Fottner C, Liu SB, Jung MC, Engelhardt D, Baretton GB. Overexpression of the insulin-like growth factor I receptor in human colon carcinomas. *Cancer* 2002; 95: 2086-95.
- [39] Zoncu R, Efeyan A, Sabatini DM. mTOR: from growth signal integration to cancer, diabetes and ageing. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2011; 12: 21-35.
- [40] Nunez NP, Perkins SN, Smith NC, Berrigan D, Berendes DM, Varticovski L, *et al*. Obesity accelerates mouse mammary tumor growth in the absence of ovarian hormones. *Nutr Cancer* 2008; 60: 534-41.
- [41] Chan JM, Stampfer MJ, Giovannucci E, Gann PH, Ma J, Wilkinson P, *et al*. Plasma insulin-like growth factor-I and prostate cancer risk: a prospective study. *Science* 1998; 279: 563-6.
- [42] Kuhajda FP, Jenner K, Wood FD, Hennigar RA, Jacobs LB, Dick JD, *et al*. Fatty acid synthesis: a potential selective target for antineoplastic therapy. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 6379-83.
- [43] Nguyen PL, Ma J, Chavarro JE, Freedman ML, Lis R, Fedele G, *et al*. Fatty acid synthase polymorphisms, tumor expression, body mass index, prostate cancer risk, and survival. *J Clin Oncol* 2010; 28: 3958-64.
- [44] Nomura DK, Long JZ, Niessen S, Hoover HS, Ng SW, Cravatt BF. Monoacylglycerol lipase regulates a fatty acid network that promotes cancer pathogenesis. *Cell* 2010; 140: 49-61.
- [45] Bakker SJ, IJzerman RG, Teerlink T, Westerhoff HV, Gans RO, Heine RJ. Cytosolic triglycerides and oxidative stress in central obesity: the missing link between excessive atherosclerosis, endothelial dysfunction, and beta-cell failure? *Atherosclerosis* 2000; 148: 17-21.
- [46] Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telsel J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. *Mol Cell Biochem* 2004; 266: 37-56.
- [47] Jiao L, Chen L, Alsarraj A, Ramsey D, Duan Z, El-Serag HB. Plasma soluble receptor for advanced glycation end-products and risk of colorectal adenoma. *Int J Mol Epidemiol Genet* 2012; 3: 294-304.
- [48] Kuniyasu H, Chihara Y, Takahashi T. Co-expression of receptor for advanced glycation end products and the ligand amphoterin associates closely with metastasis of colorectal cancer. *Oncol Rep* 2003; 10: 445-8.
- [49] Sanz Y, Santacruz A, Dalmau J. Influencia de la microbiota intestinal en la obesidad y las alteraciones del metabolismo. *Acta Pediátrica Española* 2009; 67: 437-42.
- [50] Raj M. Obesity and cardiovascular risk in children and adolescents. *Indian J Endocrinol Metab* 2012; 16: 13-9.