



A CONVERGÊNCIA ENTRE CÂNCER E DISTÚRBIOS METABÓLICOS: O PAPEL DA OBESIDADE E DO DIABETES NA SOBREVIVÊNCIA ONCOLÓGICA E NAS INTERVENÇÕES TERAPÊUTICAS PERSONALIZADAS

CAROLINA SENA VIEIRA

RESUMO

Este estudo revisou a literatura sobre o impacto da obesidade e do diabetes na sobrevivência oncológica, destacando os principais mecanismos biológicos subjacentes e as potenciais estratégias de intervenção. O câncer e as doenças crônicas metabólicas, como a obesidade e o diabetes tipo 2, estão interligados por processos inflamatórios, disfunções hormonais e estresse oxidativo, que contribuem para a iniciação e progressão tumoral. Foram selecionados estudos publicados entre 2015 e 2024, seguindo as diretrizes PRISMA, em bases de dados científicas renomadas. Os resultados evidenciaram que a inflamação crônica gerada pelo tecido adiposo, a resistência à insulina e a ativação do eixo insulina-IGF-1 desempenham papéis centrais na carcinogênese. Além disso, o desequilíbrio entre adipocinas, com níveis elevados de leptina e reduzidos de adiponectina, favorece a proliferação celular e a angiogênese, especialmente em cânceres dependentes de hormônios, como os de mama e próstata. A hiperglicemia crônica em pacientes diabéticos fornece substrato energético adicional às células cancerosas e aumenta o risco de danos oxidativos ao DNA, promovendo mutações genéticas e instabilidade genômica. Estratégias preventivas, como a perda de peso, o controle glicêmico e a modulação de vias inflamatórias, mostraram potencial para reduzir os riscos oncológicos. No entanto, as evidências destacam a necessidade de estudos longitudinais que avaliem intervenções combinadas e seus efeitos a longo prazo. A conclusão aponta para a importância de abordagens personalizadas e integradas, associadas a mudanças no estilo de vida e ao desenvolvimento de terapias metabólicas e imunomoduladoras. Futuras pesquisas podem oferecer uma base sólida para recomendações clínicas abrangentes, visando mitigar o impacto dessas condições crônicas na sobrevivência oncológica.

Palavras-chave: Carcinogênese; Inflamação crônica; Resistência à insulina.

1 INTRODUÇÃO

O câncer e as doenças crônicas metabólicas, como a obesidade e o diabetes tipo 2, estão interligados por mecanismos biológicos que influenciam diretamente o aumento da morbimortalidade global (Gallagher e LeRoith, 2019). De acordo com Avgerinos et al. (2019), a obesidade é um dos fatores de risco mais relevantes para o desenvolvimento de diversos tipos de câncer, em função do ambiente pró-inflamatório que cria e do aumento da resistência à insulina, que estimula a ativação de vias oncogênicas, como o eixo IGF-1.

Além disso, o diabetes tipo 2 potencializa a progressão tumoral por meio da hiperglicemia crônica e do aumento na produção de citocinas inflamatórias, promovendo um microambiente favorável ao crescimento das células malignas (Freitas et al., 2021). Segundo Gallagher e LeRoith, (2019), a glicose elevada no ambiente tumoral oferece uma fonte de energia adicional para as células cancerosas, facilitando a proliferação e a invasão tecidual. De forma sinérgica, a obesidade e o diabetes não apenas aumentam o risco de incidência do câncer, mas também pioram o prognóstico oncológico devido à desregulação dos mecanismos

inflamatórios e hormonais (Avgerinos et al., 2019).

Freitas et al. (2021) afirmam que estudos indicam que o tecido adiposo, particularmente o visceral, age como um órgão endócrino ativo, liberando adipocinas e citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-6, que favorecem o crescimento tumoral e a angiogênese. Essas alterações metabólicas sustentam a desregulação do ciclo celular e a resistência à apoptose, características associadas à progressão neoplásica (Gallagher e LeRoith, 2019).

Portanto, conforme cita Carvalho et al. (2023), a compreensão dos mecanismos subjacentes à interação entre câncer, obesidade e diabetes é essencial para a formulação de estratégias terapêuticas personalizadas. O controle do peso corporal e da glicemia, assim como a modulação das vias inflamatórias, podem representar intervenções eficazes na redução do impacto dessas doenças crônicas sobre a sobrevivência oncológica (Freitas et al., 2021).

2 MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi conduzido como uma revisão bibliográfica sistemática, guiada pelas diretrizes PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses), com o objetivo de investigar o impacto da obesidade e do diabetes na sobrevivência oncológica. Foram selecionados artigos revisados por pares, publicados entre 2015 e 2024, nas bases de dados PubMed, Scopus e SciELO. Utilizaram-se palavras-chave específicas, como “Obesity AND cancer AND survival” e “Diabetes AND cancer prognosis”, com filtros aplicados para idioma (português, inglês e espanhol) e período de publicação.

A triagem inicial foi baseada na análise de títulos e resumos, sendo os artigos elegíveis lidos na íntegra para a extração de dados relevantes, incluindo mecanismos biológicos, fatores prognósticos e desfechos clínicos. Dados quantitativos, como taxas de sobrevivência e controle glicêmico, foram organizados em tabelas para análise estatística.

Como se trata de uma revisão de literatura, não houve necessidade de submissão ao comitê de ética. As etapas seguiram as diretrizes da Declaração de Helsinque, garantindo transparência e integridade na análise. Esta abordagem possibilitou a identificação de lacunas no conhecimento e a proposição de estratégias de intervenção baseadas nas evidências disponíveis.

3 RESULTADOS E DISCUSSÃO

Os achados desta revisão indicam uma correlação significativa entre obesidade, diabetes mellitus tipo 2 e o aumento do risco de desenvolvimento de diversos tipos de câncer (Bhaskaran et al., 2014). Estudos epidemiológicos demonstram que indivíduos obesos apresentam maior incidência de neoplasias malignas, incluindo câncer de mama, colorretal e pancreático (Osório-Costa et al., 2009). Além disso, a obesidade está diretamente associada à inflamação crônica, ao desequilíbrio hormonal e à resistência à insulina, fatores que favorecem a proliferação celular descontrolada e a progressão tumoral (Pimenta et al., 2021).

A resistência à insulina, comum em indivíduos obesos e diabéticos, contribui para a ativação de vias de sinalização celular que promovem crescimento tumoral (Pollak, 2008). Um dos mecanismos mais estudados envolve a ativação da via PI3K/AKT/mTOR, essencial para a proliferação celular e inibição da apoptose (García-Jiménez et al., 2017). Além disso, a hiperinsulinemia leva ao aumento da biodisponibilidade do IGF-1, que potencializa a progressão tumoral, sobretudo em tecidos como fígado e cólon (Avgerinos et al., 2019). Esse eixo insulina-IGF-1 não apenas favorece o crescimento celular, mas também reduz a resposta apoptótica das células malignas, dificultando o controle do tumor (Queiroz et al., 2022).

A inflamação crônica associada à obesidade também desempenha papel crucial na carcinogênese (Gregor; Hotamisligil, 2011). O excesso de tecido adiposo leva à secreção exacerbada de citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α , IL-6 e IL-1 β , promovendo um ambiente favorável à mutação genética e instabilidade genômica (Osório-Costa et al., 2009). A

liberação contínua dessas citocinas estimula a produção de espécies reativas de oxigênio (ROS), que induzem danos ao DNA e contribuem para o desenvolvimento de mutações oncogênicas (Pimenta et al., 2021). Além disso, a ativação persistente do fator de transcrição nuclear kappa B (NF- κ B) promove a sobrevivência celular e estimula a angiogênese, facilitando a progressão tumoral (Freitas et al., 2021).

Outro fator relevante é o desequilíbrio entre adipocinas, que exerce influência direta sobre o microambiente tumoral (Khandekar; Cohen; Spiegelman, 2011). A leptina, frequentemente elevada na obesidade, atua como um fator pró-tumorigênico ao estimular a proliferação celular e a angiogênese (García-Jiménez et al., 2017). Em contrapartida, a adiponectina, uma adipocina com propriedades anti-inflamatórias e inibidoras da carcinogênese, encontra-se reduzida em indivíduos obesos, o que potencializa o risco de progressão tumoral (Avgerinos et al., 2019). Além disso, a sinalização da leptina foi correlacionada ao aumento da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (VEGF), o que favorece o crescimento de neoplasias dependentes de vascularização, como os cânceres de mama e próstata (Queiroz et al., 2022).

A hiperglicemia crônica observada no diabetes tipo 2 também representa um fator crítico na oncogênese (Giovannucci et al., 2010). Evidências sugerem que níveis persistentemente elevados de glicose ativam a via do fator de transcrição HIF-1 α , responsável pela adaptação metabólica de células tumorais a condições adversas, como hipóxia (Farooq et al., 2023). Esse mecanismo favorece a angiogênese, garantindo a nutrição do tumor e permitindo sua disseminação para tecidos adjacentes (Freitas et al., 2021). Além disso, o aumento do estresse oxidativo induzido pela hiperglicemia promove alterações epigenéticas que impulsionam a instabilidade genômica, favorecendo a progressão neoplásica (Pimenta et al., 2021).

Por fim, os resultados desta revisão reforçam que intervenções no estilo de vida podem desempenhar papel fundamental na prevenção do câncer em indivíduos obesos e diabéticos (McTiernan, 2019). Estudos demonstram que a prática regular de atividade física reduz significativamente os níveis de citocinas inflamatórias e melhora a sensibilidade à insulina, atenuando os efeitos metabólicos negativos da obesidade sobre a carcinogênese (Queiroz et al., 2022). Além disso, estratégias nutricionais voltadas para o controle da resistência à insulina e o equilíbrio de adipocinas podem representar alternativas promissoras para minimizar o impacto da obesidade e do diabetes na progressão tumoral (Farooq et al., 2023).

4 CONCLUSÃO

A presente revisão reforça a inter-relação entre obesidade, diabetes e risco oncológico, destacando mecanismos como inflamação crônica, resistência à insulina e alterações no eixo insulina-IGF-1. A influência das adipocinas, especialmente leptina e adiponectina, no microambiente tumoral também foi evidenciada, demonstrando a complexidade metabólica envolvida na carcinogênese.

Medidas preventivas direcionadas à regulação do metabolismo, controle glicêmico e modulação da resposta inflamatória mostram-se promissoras na redução do risco de câncer em indivíduos obesos e diabéticos. Contudo, a escassez de estudos longitudinais que avaliem intervenções combinadas limita a definição de diretrizes terapêuticas eficazes.

Futuras pesquisas devem aprofundar a análise da resposta metabólica ao tratamento oncológico, bem como investigar a aplicabilidade de terapias imunomoduladoras associadas a estratégias de controle da inflamação sistêmica e resistência à insulina. A avaliação de abordagens personalizadas, considerando perfis genéticos e metabólicos, pode fornecer novos insights para otimizar a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes.

REFERÊNCIAS

AVGERINOS, K. I.; SPYROU, N.; MANTZOROS, C. S.; DALAMAGA, M. Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. **Metabolism**, v. 92, p. 121–135, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30445141/>.

CARVALHO, Bárbara Aparecida Barcelos; OLIVEIRA, Maria Clara Trettel de; CAMILO, Lucas Vilela; GUARESCHI, João Vitor et al. Interações entre Diabetes Mellitus tipo 2, transtornos metabólicos da obesidade e terapias não farmacológicas. **Brazilian Journal of Integrative Health Sciences**, v. 5, n. 2, 2023. Disponível em: <https://bjih.emnuvens.com.br/bjih/article/view/4721>

GALLAGHER, E. J.; LEROITH, D. Diabetes, Obesity, and Cancer: Pathophysiology and Clinical Implications. **Endocrine Reviews**, v. 40, n. 1, p. 1–18, 2019. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30445141/>.

FAROOQ, M.; BHAT, G. R.; BESINA, S. et al. Expression of HIF-1 α and markers of angiogenesis and metabolic adaptation in molecular subtypes of breast cancer. **Translational Medicine Communications**, v. 8, n. 2, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1186/s41231-023-00135-x>.

FREITAS, C.; DAMASCENO, J. P.; SANTOS, R. A.; MANOCHIO-PINA, M. G. Obesidade e sua influência sobre o câncer: uma recente revisão da literatura. **Revista de Atenção à Saúde**, v. 19, n. 67, p. 344–356, 2021. Disponível em: https://seer.uscs.edu.br/index.php/revista_ciencias_saude/article/download/7362/3317/25208.

GARCÍA-JIMÉNEZ, C.; GUTIÉRREZ-SALMERÓN, M.; CHOCARRO-CALVO, A.; GARCÍA-MARTÍNEZ, J. M.; CASTAÑO, J.; DE LA VIEJA, A. Epidemiological bases and molecular mechanisms linking obesity, diabetes, and cancer. **Endocrinología y Nutrición**, v. 64, n. 7, p. 427-438, 2017. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28440775/>.

GIOVANNUCCI, E.; HE, J.; LI, D.; DULAIMI, E.; MISHRA, R. R. Diabetes and cancer: a consensus report. **Diabetes Care**, v. 33, n. 7, p. 1674–1685, 2010. Disponível em: <https://doi.org/10.2337/dc10-0666>.

GREGOR, M. F.; HOTAMISLIGIL, G. S. Inflammatory mechanisms in obesity. **Annual Review of Immunology**, v. 29, p. 415–445, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1146/annurev-immunol-031210-101322>.

KHANDEKAR, M. J.; COHEN, P.; SPIEGELMAN, B. M. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. **Nature Reviews Cancer**, v. 11, n. 12, p. 886–895, 2011. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrc3174>.

MCTIERNAN, A. Mechanisms linking physical activity with cancer. **Nature Reviews Cancer**, v. 19, n. 10, p. 593–610, 2019. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/s41568-019-0185-3>.

MESQUITA, Leonardo de Andrade; WAYERBACHER, Laura Fink; SCHWARTSMANN, Gilberto; GERCHMAN, Fernando. Obesity, diabetes, and cancer: epidemiology, pathophysiology. **Archives of Endocrinology and Metabolism**, São Paulo, v. 65, n. 2, p. 133-143, 2021. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/aem/a/PfbtLHs574XfkSx7LwYQFfL/>.

OSÓRIO-COSTA, F.; ROCHA, G. Z.; DIAS, M. M.; CARVALHEIRA, J. B. C. Mecanismos epidemiológicos e moleculares que associam obesidade e câncer. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, v. 53, n. 2, p. 213-226, 2009. Disponível em: <https://www.scielo.br/j/abem/a/VqYDybyv8HrNQWmvwsHrZPp/?lang=en>.

PIMENTA, E. A.; RODRIGUES, F. F.; ARAÚJO, G. S. R.; KAZAMA, G. Y. M. Obesidade x Câncer: uma revisão bibliográfica. **Revista Higeia**, v. 6, n. 11, p. 45-56, 2021. Disponível em: <https://periodicosunimes.unimesvirtual.com.br/index.php/higeia/article/download/1406/1178>.

POLLAK, M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. **Nature Reviews Cancer**, v. 8, n. 12, p. 915–928, 2008. Disponível em: <https://doi.org/10.1038/nrc2536>.

QUEIROZ, Eveline Aparecida Isquierdo Fonseca; CARNEIRO, Polyana Bárbara Freese; BRAZ, Karen Nayara de Souza; ASSUNÇÃO, Gabriel Sousa Almeida. Obesidade e câncer: mecanismos envolvidos e intervenções terapêuticas. **Scientific Electronic Archives**, v. 15, n. 3, fev. 2022. Disponível em: <http://dx.doi.org/10.36560/15320221522>.