



KEYWORDS

Cancro, esercizio fisico, obesità, tessuto adiposo, infiammazione

Sovrappeso, cancro ed esercizio

INTRODUZIONE

Secondo la stima del Global Cancer Statistics 2018 (Bray, et al., 2018), nel 2018 ci sono stati 18,1 milioni di nuovi casi di cancro e 9,6 milioni di decessi, per cancro, nel mondo, e la sua incidenza continuerà a crescere per l'aumento dei fattori di rischio, principalmente obesità e sindrome metabolica (Bray, et al., 2018) (Arnold, 2016).

L'obesità è il secondo fattore di rischio modificabile per il cancro, dopo il fumo. Come riportato in (Annie S. Anderson, 2020), secondo l'Organizzazione Mondiale della Sanità, nel 2016, 1,9 miliardi di adulti e oltre 340 milioni di bambini e adolescenti erano in stato di sovrappeso (BMI > 25 kg/m²) o obesità (BMI > 30 kg/m²) e, secondo (Guthold, 2018), tale numero è destinato a crescere

a causa dell'inattività fisica, in particolare nella fascia più giovane della popolazione.

Secondo il più recente report del World Cancer Research Fund (WCRF) e dell'American Institute for Cancer Research (AICR) (International World Cancer Research Fund, 2018) essere in sovrappeso o obesi durante l'età adulta aumenta il rischio di tumori della bocca, della faringe, della laringe, dell'esofago (adenocarcinoma), dello stomaco (cardias), del pancreas, della cistifellea, del fegato, del colon-retto, del seno (post menopausa), dell'ovaio, dell'endometrio, della prostata e del rene. Inoltre, secondo una recentissima revisione della letteratura (Annie S. Anderson, 2020), l'eccesso di



Dott. Diego Campaci,
biologo nutrizionista, personal trainer.
Docente della scuola NonSoloFitness
diego.campaci@gmail.com

grasso corporeo è correlato anche a meningioma, cancro della tiroide, mieloma multiplo, tumori ematologici e neurologici.

Al fine della prevenzione del cancro, e non solo, è particolarmente importante monitorare il sovrappeso anche nelle fasce d'età più giovani, in quanto il sovrappeso in giovane età è stato associato ad un incremento dell'incidenza di otto tipologie di cancro in età adulta (Hidayat, 2018). La cessazione del consumo di tabacco e la riduzione del sovrappeso

e dell'obesità possono rappresentare i più importanti cambiamenti nello stile di vita che hanno un impatto sulla salute umana e sul cancro. In particolare, la riduzione del sovrappeso e dell'obesità possono diminuire l'incidenza del cancro al seno in post menopausa e del cancro del colon-retto, che rappresentano due delle neoplasie più frequenti a livello globale (Avgerinos, 2019).

L'eccesso di grasso corporeo incide sulla patogenesi del cancro attraverso diversi pathways metabolici,

che vanno dall'infiammazione, all'alterazione della risposta immunitaria, alla disbiosi (Avgerinos, 2019).

In questo breve articolo vedremo alcuni dei meccanismi responsabili del rapporto sovrappeso-cancro e, alla luce della relazione inversa esistente tra l'attività fisica e il rischio di cancro in 13 siti, inclusi alcuni dei tumori più comuni (seno, polmone, intestino e reni) (McTiernan & Friedenreich C. F., 2019), indagheremo sull'importanza del ruolo che l'esercizio fisico nella riduzione del rischio.



SITO	CLASSIFICAZIONE DELLE EVIDENZE	ENTITÀ DELL'INCREMENTO DEL RISCHIO RELATIVO PER BMI ≥ 25 VS BMI < 25	EVIDENZA DI EFFETTO DOSE-RISPOSTA	PLAUSIBILITÀ BIOLOGICA
Colon - retto	Forte	10-30%	sì	sì
Cardias gastrico	Forte	20-80%	sì	sì
Esofago	Forte	15-480%	sì	sì
Fegato	Forte	50-80%	sì	sì
Seno (post menopausa)	Forte	10-12%	sì	sì
Cistifellea	Forte	20-60%	sì	sì
Endometrio	Forte	50-710%	sì	sì
Rene	Forte	30-80%	sì	sì
Meningioma	Forte/moderata	40-213%	Limitata	Limitata
Pancreas	Forte	20-50%	Si	Si
Mieloma multiplo	Forte/moderata	15-52%	Limitata	Limitata
Ovaie	Moderata	10-20%	sì	sì
Tiroide	moderata	4-17%	sì	sì

TABELLA 1 - RIASSUNTO DELLE PROVE EPIDEMIOLOGICHE OSSERVATIVE SULL'ASSOCIAZIONE TRA OBESITÀ E RISCHIO DI CANCRO PER SEDE DI CANCRO. (FRIEDENREICH, RYDER-BURBIDGE, & MCNEIL, 2020)

MECCANISMI BIOLOGICI ALLA BASE DEL RAPPORTO OBESITÀ-CANCRO

Sebbene sia chiara la correlazione tra obesità e cancro, non è ancora completamente chiarito quali siano i meccanismi d'azione attraverso i quali l'eccesso di grasso intervenga nell'eziopatogenesi dello stesso.

I principali pathways indagati sono legati all'infiammazione del tessuto adiposo, alla produzione di adipochine, alla resistenza insulinica e, quindi, all'asse insulina IGF-1, alle alterazioni del microambiente tumorale, alla migrazione delle cellule progenitrici ed alle alterazioni al microbiota presenti nell'obesità (Avgerinos, 2019) (Friedenreich, Ryder-Burbidge, & McNeil, 2020).

COME SI MODIFICA IL TESSUTO ADIPOSO NEL SOGGETTO OBESO

Il tessuto adiposo è un tipo di tessuto connettivo lasso composto da cellule contenenti lipidi (adipociti) circondate da una matrice di fibre di collagene, vasi sanguigni, fibroblasti e cellule immunitarie. Nell'uomo sono presenti due tipologie di tessuto adiposo con funzioni diverse: il tessuto adiposo bianco (WAT) e il tessuto adiposo bruno (BAT).

Il WAT rappresenta la maggioranza del tessuto adiposo nell'organismo, ha la funzione principale di immagazzinare energia sotto forma di trigliceridi e colesterolo, uniti in un'unica grande gocciolina lipidica, mentre il tessuto adiposo bruno è coinvolto nella termogenesi. Gli adipociti bruni sono particolarmente presenti nei piccoli mammiferi e nei neonati umani, i lipidi sono presenti in essi sotto forma di molte goccioline lipidiche più piccole, e contengono un elevato numero di mitocondri presentanti la proteina disaccoppiante

UCP-1. Oltre agli adipociti, nel WAT sono presenti altri tipi di cellule, tra i quali cellule endoteliali, macrofagi, fibroblasti, cellule staminali e linfociti (Achari & Jain, 2017).

Fino agli anni '90 si pensava che le sole funzioni del WAT fossero quella appena descritta di deposito inerte per il carburante metabolico in eccesso, e la protezione termica e meccanica degli organi. La scoperta della leptina, un ormone derivato dal WAT in grado di "segnalare" al sistema nervoso centrale lo stato di queste riserve energetiche, ha introdotto una nuova prospettiva sullo studio del ruolo del tessuto adiposo nell'omeostasi e nel metabolismo energetico del corpo. Successivamente sono state caratterizzate nuove sostanze secrete da WAT in grado di controllare le funzioni, oltre che proprie, anche di altri tessuti e organi; tra queste sostanze troviamo ormoni, chiamati adipochine, citochine e fattori di crescita. Attraverso tali sostanze il WAT partecipa alla modulazione di importanti processi biologici, tra cui l'assunzione di cibo, il metabolismo energetico, le funzioni neuroendocrine e immunitarie, l'angiogenesi, la regolazione della

pressione sanguigna e dell'infiammazione (Torres-Leal, Fonseca-Alaniz, Rogero, & Tirapegui, 2010). Durante lo sviluppo dell'obesità, si verifica un duplice adattamento da parte del tessuto adiposo: gli adipociti aumentano in dimensione (ipertrofia dovuta a un eccessivo accumulo di lipidi) e/o in numero (iperplasia dovuta alla differenziazione dei pre-adipociti in adipociti maturi) (Torres-Leal, Fonseca-Alaniz, Rogero, & Tirapegui, 2010) (Drolet, et al., 2008). Tali adattamenti del tessuto adiposo inducono variazioni nella produzione di adipochine, citochine e degli altri fattori, alterando la produzione dei mediatori dell'infiammazione (Osborn & Olefsky, 2012) (Hamilton, Paglia, Kwan, & Deitel, 1995) (Sopasakis, et al., 2004). Tale alterazione della regolazione nella funzione e nella produzione di citochine/adipochine pro e antinfiammatorie negli individui obesi porta a uno stato di infiammazione cronica di basso grado e può promuovere disturbi metabolici legati all'obesità e malattie cardiovascolari come insulino-resistenza, SM e aterosclerosi e cancro (Iyengar, Gucalp, Dannenberg, & Hudis, 2016).

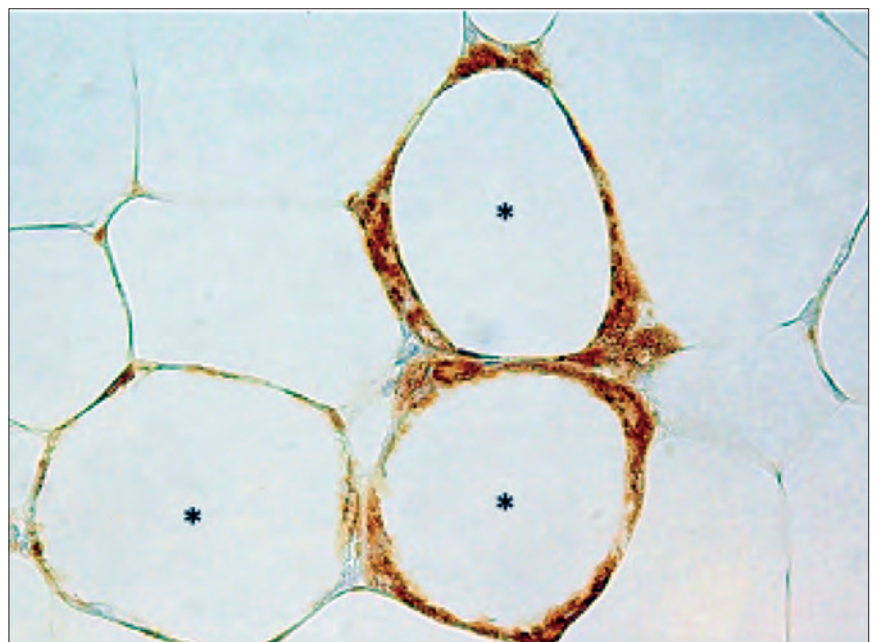


FIGURA 1: SONO VISIBILI DUE STRUTTURE CLS (*) INSIEME A UNA FASE INIZIALE DI FORMAZIONE DI CLS (A SINISTRA *). DA (CINTI, 2017)

Alla base di queste e di altre alterazioni vi è l'infiammazione del tessuto adiposo. Quando il tessuto adiposo diventa eccessivo, l'afflusso di sangue allo stesso diviene insufficiente, possono quindi verificarsi ipossia, stress e morte degli adipociti (Rosen & Spiegelman, 2014). Ciò induce l'accumulo di macrofagi nel WAT in parallelo all'incremento della produzione di fattori pro-infiammatori come la MCP-1 e la CSF-1 (Iyengar, Gucalp, Dannenberg, & Hudis, 2016). I macrofagi circondano gli adipociti morti (di tipo necrotico), formando cluster noti Crown Like Structures (strutture simili a corone - CLS), al

fine di evitare una possibile citotossicità dovuta alla dispersione delle goccioline lipidiche causata dalla morte cellulare. Poiché i macrofagi sono responsabili della sintesi locale dei mediatori infiammatori, ogni adipocita fagocitato innesca, a sua volta, il reclutamento di molti altri macrofagi, amplificando la risposta infiammatoria, oltre a promuovere esso stesso la sintesi di citochine pro-infiammatorie. In condizioni normali, le cellule immunitarie adattive (linfociti T e B) sono presenti nel tessuto adiposo per la regolazione della risposta immunitaria. In condizioni di obesità, invece, vi è una significativa

riduzione del numero di linfociti T regolatori, inducendo ulteriormente uno stato pro-infiammatorio. Anche le cellule NK, importanti mediatori pro-infiammatori, aumentano nel tessuto adiposo nel soggetto obeso, (Torres-Leal, Fonseca-Alaniz, Rogero, & Tirapegui, 2010).

L'infiammazione del tessuto adiposo, oltre che essere causa di resistenza insulinica e diabete 2, sembra essere un processo chiave anche nella patogenesi del cancro (Iyengar, Hudis, & Dannenberg, Obesity and cancer: local and systemic mechanisms, 2015).

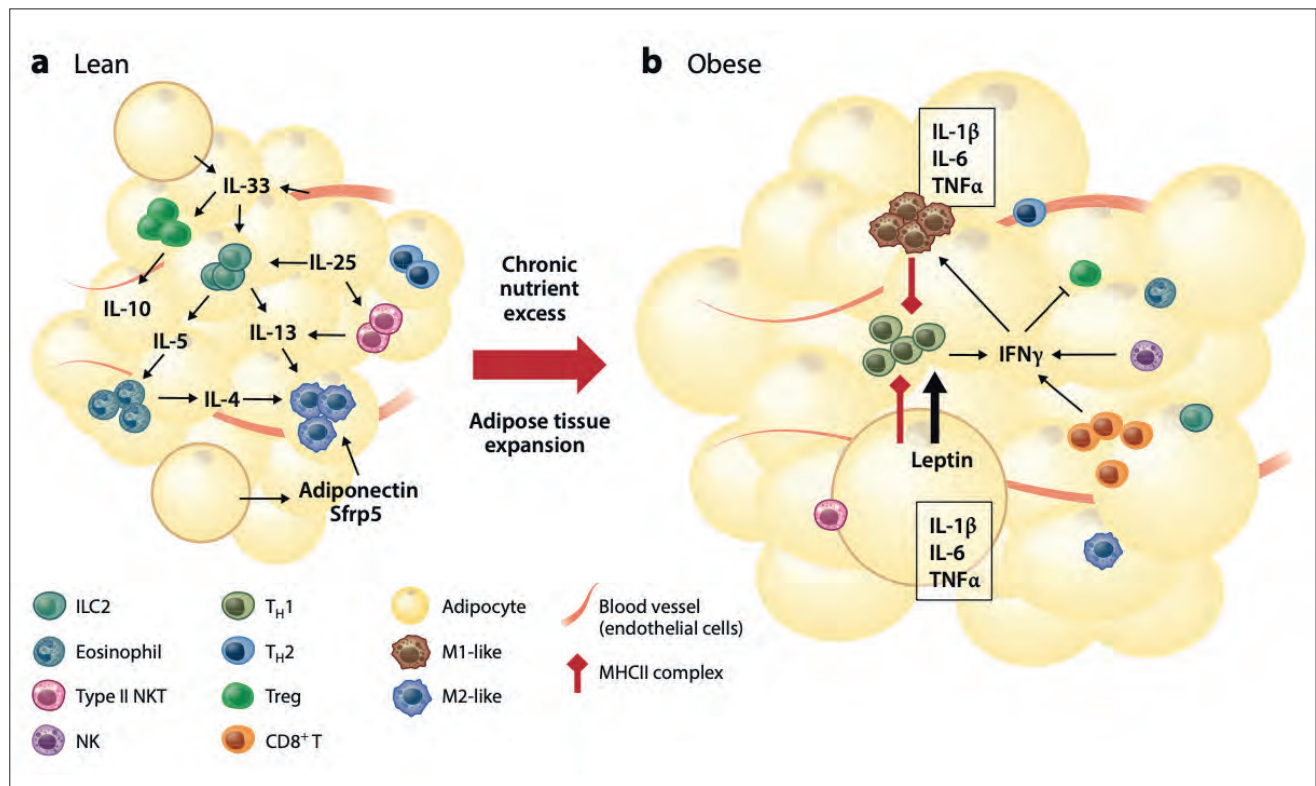


FIGURA 2: LA REGOLAZIONE DELL'INFIAMMAZIONE NEL TESSUTO ADIPOSO. A) SOGGETTO MAGRO - B) SOGGETTO OBESO. DA: (DENG, LYON, BERGIN, CALIGIURI, & HSUEH, 2016)

ADIPOCHINE E CANCRO

Come detto prima, dopo esser stato considerato per lungo tempo un mero deposito di energia, ora la visione sul tessuto adiposo si è evoluta e, sulla base dell'evidenza, si è compreso che è un importante organo endocrino che produce numerose adipochine

che regolano il metabolismo sistemico e l'infiammazione.

Al fine di comprendere meglio come l'eccesso di tessuto adiposo e la conseguente infiammazione cronica, influenzino l'eziopatogenesi del cancro vediamo ora come varia la produzione delle principali adipochine nella condizione di obesità.

ADIPONECTINA

L'adiponectina è un ormone proteico che modula alcuni processi metabolici, inclusa la regolazione del glucosio e il catabolismo degli acidi grassi, secreta unicamente e direttamente dal tessuto adiposo bianco nel flusso sanguigno (Ukkola & Santaniemi, 2002).

L'adiponectina presenta anche attività antineoplastica, grazie alla sua azione di attenuazione dell'infiammazione e della proliferazione cellulare.

A dimostrazione di ciò, studi su modelli murini hanno dimostrato effetti plurimi sull'inibizione del cancro: riduzione della proliferazione, aumento dell'apoptosi, diminuzione della vascolarizzazione, della crescita e dell'invasione. I livelli di adiponectina circolante diminuiscono nell'obesità, aumentando l'infiammazione del tessuto adiposo e l'infiammazione sistemica ed il rischio di cancro (Deng, Lyon, Bergin, Caligiuri, & Hsueh, 2016).

LEPTINA

La leptina (dal greco leptos, cioè snello) è un ormone proteico prodotto prevalentemente dal tessuto adiposo bianco, agisce attraverso il suo recettore nel nucleo arcuato dell'ipotalamo per sopprimere l'appetito e regolare il metabolismo.

Nel soggetto obeso si instaura uno stato di resistenza alla leptina con conseguente iperleptinemia. È stato segnalato che la leptina aumenta la proliferazione cellulare, la migrazione e le risposte all'invasione in diversi sistemi-modello di cancro in vitro e in vivo, promuove la vascolarizzazione del tumore, incrementa la produzione di mediatori pro-infiammatori e inibisce l'apoptosi (Deng, Lyon, Bergin, Caligiuri, & Hsueh, 2016). I livelli sistemici di leptina e adiponectina sembrano, quindi, esercitare effetti quasi diametralmente opposti sullo sviluppo del tumore, corrispondenti alle osservazioni secondo cui rapporti più elevati tra adiponectina e leptina sono associati a un ridotto rischio di cancro (Gong, Wu, Wang, & Ma, 2015).

VISFATINA

La visfatina, un'adipochina emersa recentemente come modulatore della carcinogenesi, è stata trovata

sovraespressa nei tessuti tumorali della mammella, del pancreas e del rene. Un alto livello sierico di visfatina è correlato anche ad una prognosi sfavorevole in pazienti con carcinoma mammario, carcinoma gastrico, carcinoma epatocellulare e carcinoma uroteliale (Tsong-Chieh, 2019). La visfatina supporta la crescita, l'angiogenesi, la migrazione e l'invasione delle cellule tumorali (Duc-Vinh & Pil-Hoon, 2021).

RESISTINA

La resistina è un'adipochina, scoperta nel 2001, avente l'azione di rendere più difficile il lavoro dell'insulina. In presenza di resistina, cresce la resistenza insulinica (Stephan, et al., 2001). La resistina è secreta prevalentemente da preadipociti e macrofagi nel tessuto adiposo, con gli adipociti responsabili della produzione solo di una frazione di resistina inferiore. La sua produzione è regolata da IL-1, IL-6, TNF- α e lipopolisaccaride, suggerendo una correlazione positiva

RIDUCE	PROMUOVE / ATTIVA
La produzione di radicali liberi dell'ossigeno	La sensibilità insulinica
L'espressione delle proteine di adesione e la produzione e la funzione del TNF- α	L'ossidazione dei lipidi nei tessuti
La differenziazione dei monociti in macrofagi e cellule schiumose	Attività antibatterica

TABELLA 2: AZIONI DELL'ADIPONECTINA. PRODOTTO DA: (BON, 2008)

INIBISCE / INATTIVA	PROMUOVE / ATTIVA
L'effetto del neuropeptide Y (oressizzante)	L'ossidazione lipidica e la sintesi proteica
L'effetto degli endocannabinoidi orezzizzanti	La sintesi di α -MSH (Melanocyte Stimulating Hormone) - anoressizzante
La produzione di MCH (melanin Stimulating Hormone - orezzizzante)	L'ossidazione mitocondriale e la soppressione della lipogenesi
La lipogenesi	L'utilizzo dei trigliceridi contenuti ne WAT, senza incrementare

TABELLA 3: FUNZIONI DELLA LEPTINA. PRODOTTO DA: (SHIMABUKURO, ET AL., 1997)

della quantità di resistina con lo stato infiammatorio. Dalla sua scoperta la resistina è stata correlata ad una serie di patologie legate all'infiammazione, come il diabete di tipo 2, l'artrite reumatoide, problematiche croniche al fegato e ai reni, disturbi cardiovascolari e tumori.

In analisi combinate del carcinoma mammario, sia in premenopausa che in post menopausa, è stato riscontrato che i livelli sierici di resistina sono più alti nei pazienti con carcinoma mammario rispetto ai controlli. Il livello di resistina sierica è, inoltre, positivamente correlato con lo stadio del tumore, il suo grado istologico, le dimensioni, le metastasi dei linfonodi ed è associato a una ridotta sopravvivenza nelle pazienti (Wang, Hung, Lo, & Yuan, 2021).

Secondo (Coskun, Kosova, Ari, Sakarya, & Kaya, 2016) il livello di resistina sierica può anche riflettere risposte infiammatorie indesiderabili causate da trattamenti adiuvanti nei pazienti post-chirurgici.

INTERLEUCHINA 6 (IL-6)

L'interleuchina-6 è secreta da un'ampia varietà di cellule: cellule endoteliali, cheratinociti, osteoblasti, miociti, adipociti, cellule β pancreatiche, monociti, macrofagi e una serie di altri tessuti, inclusi alcuni tumori. Questa adipochina è stata classificata sia come pro-infiammatoria sia come anti-infiammatoria; ad alcuni livelli agisce come un meccanismo di difesa, ma nell'infiammazione cronica è piuttosto pro-infiammatoria. La concentrazione plasmatica di IL-6 è aumentata nell'obesità e alcuni studi hanno rivelato una chiara relazione tra alti livelli di IL-6 e la presenza di insulino-resistenza o DM2 (Torres-Leal, Fonseca-Alaniz, Rogero, & Tirapegui, 2010).

IL-6 è fortemente coinvolto nello sviluppo e nella crescita di una varietà di tumori, promuovendo la

proliferazione, la sopravvivenza e l'angiogenesi delle cellule tumorali. I livelli plasmatici di IL-6 sono correlati all'aggressività della malattia e alla prognosi negativa (Deng, Lyon, Bergin, Caligiuri, & Hsueh, 2016). L'espressione dell'mRNA di IL-6 è aumentata nei depositi adiposi di individui o animali obesi e si riduce dopo la perdita di peso (Torres-Leal, Fonseca-Alaniz, Rogero, & Tirapegui, 2010).

TUMOR NECROSIS FACTOR - α (TNF- α)

Il TNF- α è una citochina pro-infiammatoria prodotta, principalmente, dai macrofagi e dagli adipociti. I livelli sierici di TNF- α sono elevati nell'obesità a causa della sua incrementata secrezione da parte degli adipociti e delle cellule immunitarie, e diminuiscono con la perdita di peso. Gli incrementati livelli di mRNA del TNF- α nel soggetto obeso sono correlati a resistenza insulinica (Torres-Leal, Fonseca-Alaniz, Rogero, & Tirapegui, 2010).

Il TNF- α è associato alla mutazione cellulare, alla proliferazione, all'invasione, all'angiogenesi e al processo di metastatizzazione (Deng, Lyon, Bergin, Caligiuri, & Hsueh, 2016).

INFIAMMAZIONE CRONICA E RESISTENZA INSULINICA

Da quanto finora presentato, e da quanto riportato da (Torres-Leal, Fonseca-Alaniz, Rogero, & Tirapegui, 2010), appare chiaro come l'eccesso di tessuto adiposo, con le conseguenti alterazioni nella produzione di adipochine, sia legato all'infiammazione cronica ed alla resistenza insulinica.

In (Da Young, et al., 2018) è stata osservata l'influenza dell'infiammazione sistemica sulla relazione tra insulino-resistenza e rischio di mortalità (anche per cancro) in

adulti apparentemente sani. Il lavoro di osservazione è stato molto lungo, con un follow-up medio di 8 anni e più di 1.417.325,6 persone all'anno. La mortalità per tutte le cause è stata significativamente maggiore nei soggetti con indici di infiammazione cronica ed insulino-resistenza maggiori, e questo era vero, in particolare, nella mortalità per cancro. Gli autori riportano anche come il risultato sia concorde a studi precedenti nei quali è stata dimostrata l'associazione di infiammazione cronica ed aumento del rischio di neoplasie maligne e prognosi negativa, come un maggior tasso di metastasi a distanza, maggiore crescita del tumore, presenza di metastasi linfonodali e recidiva del tumore.

Interessante notare che l'infiammazione cronica legata all'obesità si è dimostrata riducibile a seguito della perdita di peso, e che, con la perdita peso, si è ripristinata anche la funzione endoteliale (Ziccardi, et al., 2002).

L'iperglicemia cronica legata alla resistenza insulinica incrementa anche la produzione di specie reattive dell'ossigeno (ROS), che contribuiscono alla promozione del tumore. L'iperglicemia insieme a livelli elevati di acidi grassi liberi inducono la produzione di ROS e la secrezione di citochine pro-infiammatorie che provocano addizionali danni ai mitocondri e al DNA (Sabharwal & Schumacker, 2014) (Avgerinos, 2019).

ANOMALIE NELL'ASSE IGF-1 - INSULINA

Gli Insulin-like Growth Factors (IGF) sono ormoni peptidici, sintetizzati da quasi tutti i tessuti dell'organismo, potenti mediatori di crescita, sviluppo e sopravvivenza e sono implicati nella patogenesi del cancro (Avgerinos, 2019). È stata provata la presenza di recettori per IGF-1 sulla superficie delle cellule tumorali e la sovraespres-

sione di IGF da parte delle stesse, sulle quali potrebbero esercitare azioni neoplastiche promuovendo la progressione del ciclo cellulare e l'inibizione dell'apoptosi direttamente o indirettamente attraverso l'interazione con sistemi oncogeni consolidati, come gli ormoni steroidei e le integrine (Avgerinos, 2019) (Moschos & Mantzoros, 2002). L'evidenza epidemiologica ha evidenziato che i livelli sierici aumentati di IGF e / o i livelli circolanti alterati delle loro proteine leganti sono associati a un rischio elevato di sviluppare diversi tumori maligni, in particolare cancro alla prostata, al colon-retto e al seno. Tuttavia, nel complesso queste associazioni sono modeste e variano tra i siti anatomici portando a risultati contrastanti per alcuni tumori associati all'obesità come il cancro del pancreas e dell'ovaio (Avgerinos, 2019).

Il diabete di tipo 2 è associato ad un incremento considerevole del rischio di cancro al pancreas, al tratto biliare ed all'esofago nell'uomo, mentre è associato ad incremento

di cancro al seno e all'endometrio nella donna; in entrambi i sessi è inoltre associato ad incremento della mortalità per cancro (Gallagher & LeRoith, 2015).

Come anticipato, l'obesità è associata ad un aumento dell'infiammazione del tessuto adiposo, con incremento della secrezione di citochine pro-infiammatorie e alterazioni nella secrezione delle adipochine. La resistenza insulinica nei tessuti metabolicamente attivi aumenta come conseguenza di questi cambiamenti, richiedendo la produzione di un maggior quantitativo di insulina da parte del pancreas per mantenere normale la glicemia. L'insulino-resistenza è associata ad incremento del rischio cancro al colon-retto (Avgerinos, 2019).

L'insulina, potentissimo ormone anabolico prodotto dalle isole pancreatiche di Langerhans, induce carcinogenesi sia direttamente, sia indirettamente. In particolare, è stato dimostrato il ruolo dell'insulina nella promozione del cancro

al seno, all'ovaio, al colon, allo stomaco, al pancreas (Gupta, Krishnaswamy, Karnad, & Peiris, 2002). Nei modelli animali, l'insulina stimola direttamente la carcinogenesi e la differenziazione neoplastica promuovendo la sintesi del DNA, l'alterazione della cinetica del ciclo cellulare e l'inibizione dell'apoptosi (Gupta, Krishnaswamy, Karnad, & Peiris, 2002).

La promozione della carcinogenesi da parte dell'insulina avviene attraverso la stimolazione dei suoi recettori sulla superficie cellulare o mediata da IGF (Giovannucci, 2001). I recettori dell'insulina sono stati riscontrati sulla superficie cellulare di più tipologie di cancro, in particolare nel cancro del pancreas, sulle cellule di carcinoma embrionale, nel cancro al colon, nel carcinoma al rene e nei tumori mammari, dove, inoltre, le cellule del tumore perdono la loro capacità di down-regolare il numero di recettori dell'insulina, con conseguente maggiore sensibilità agli effetti stimolatori della stessa (Gupta, Krishnaswamy, Karnad, & Peiris, 2002).

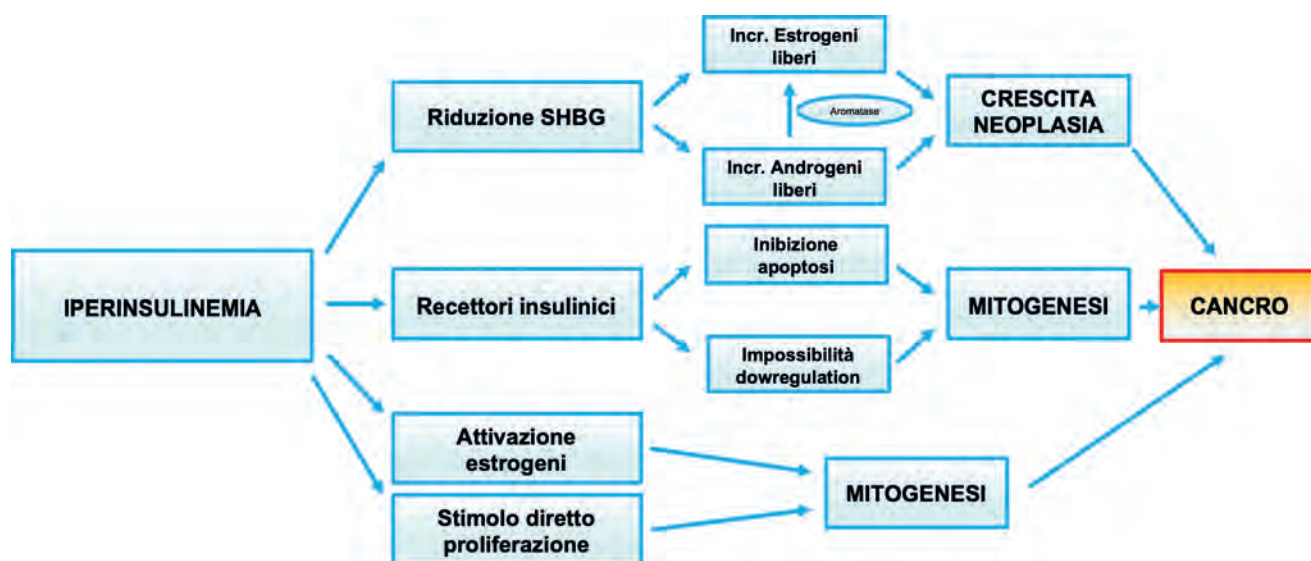


FIGURA 3: MECCANISMI BIOLOGICI ALLA BASE DELLA STIMOLAZIONE DEL CANCRO DA PARTE DELL'INSULINA. MODIFICATO DA: (GUPTA, KRISHNASWAMY, KARNAD, & PEIRIS, 2002)

L'insulina riduce, inoltre, i livelli circolanti delle proteine leganti gli IGF inducendo, quindi, un incremento della quantità di IGF circolanti, con conseguente maggior promozione della crescita tumorale da parte degli stessi (Gallagher & LeRoith, 2015).

La stimolazione da parte dell'insulina o degli IGF dei propri recettori sulla superficie cellulare attiva una cascata intracellulare che culmina con l'attivazione di mTor, principale regolatore di crescita, proliferazione e morte cellulare (Avgerinos, 2019). L'insulina, inoltre, sovraregolando l'attività metabolica della cellula, incrementa la produzione di radicali liberi che, quando in eccesso, possono causare danni al DNA e mutazioni. Questa situazione è stata riscontrata in linee cellulari di cancro al colon, nonché nelle cellule dell'epitelio intestinale e nei linfociti di ratti in vivo (Othman, Leyh, & Stopper, 2013).

Per quanto riguarda le alterazioni delle funzioni dell'insulina, l'iperglicemia cronica presente nei pazienti con sindrome metabolica o Diabete di tipo 2, potrebbe contribuire a fornire un maggior approvvigionamento di glucosio alla cellula tumorale, permettendo una maggior crescita e sopravvivenza. A riscontro di quanto affermato è stato dimostrato che alti livelli di HbA1c (che riflettono i livelli di iperglicemia cronica) sono stati positivamente associati a vari tumori maligni, come cancro al seno, colon-retto, gastrico, pancreatico ed epatocellulare (De Beer & Liebenberg, 2014) (Avgerinos, 2019).

ORMONI SESSUALI

Alte concentrazioni di ormoni sessuali circolanti e concentrazioni ridotte di globulina legante gli ormoni sessuali (SHBG) sono state associate ad un aumento del rischio di cancro al seno nelle donne in post menopausa (Avgerinos, 2019). Nelle donne, prima della menopausa, gli estrogeni sono prodotti principalmente dall'attività dell'enzima aromatasi nel tessuto ovarico e placentare; tuttavia, dopo la menopausa, l'attività dell'aromatasi nel tessuto adiposo e nell'epidermide gioca un ruolo significativo nella regolazione dei livelli sistemici di estrogeni. L'attività dell'aromatasi è stimolata da molteplici fattori proinfiammatori derivati dal tessuto adiposo (IL-1, IL-6, prostaglandina E2 e TNF- α) e dall'IGF-1, che, come visto in precedenza, aumentano con l'incremento di grasso corporeo. Anche l'insulina gioca un ruolo importante sulla regolazione degli ormoni sessuali circolanti, riducendo la produzione epatica di SHBG, che lega l'estradiolo in uno stato biologicamente inattivo, incrementandone la presenza di forma attiva. Nel soggetto obeso si hanno, quindi, un incremento dell'attività dell'aromatasi del tessuto adiposo, della produzione di estrogeni e della biodisponibilità sistemica degli estrogeni, il che può, in parte, spiegare l'aumento del rischio di diversi tumori ginecologici associati all'obesità nelle donne in post menopausa (Deng, Lyon, Bergin, Caligiuri, & Hsueh, 2016).

INFIAMMAZIONE E MICROAMBIENTE

Il microambiente tumorale è molto simile a quello che si instaura durante il processo di guarigione di una ferita (Coussens & Werb, 2002). L'infiammazione che consegue la lesione ha lo scopo di promuovere una maggiore proliferazione cellulare attraverso l'afflusso

di cellule immunitarie, la produzione di mediatori proinfiammatori e fattori di crescita, il rimodellamento dei tessuti e l'angiogenesi. Nello specifico, fattori come il platelet-derived growth factor, il TNF- β , la proteina MCP-1, l'interleuchina -1, il fattore di necrosi tumorale α (TNF- α), ed altri, guidano i fagociti mononucleari al sito di lesione. Tali fagociti, una volta presenti, si differenziano in macrofagi maturi ed assumono il ruolo principale di produzione di citochine e fattori di crescita. Questi prodotti dei macrofagi hanno effetti sul microambiente locale, inclusa la stimolazione dell'angiogenesi e la modulazione della matrice extracellulare. Le lesioni croniche del tessuto, come l'infiammazione del tessuto adiposo, possono stimolare gli stessi meccanismi appena descritti e generare un microambiente pro-neoplastico. Una volta stabilite, le cellule maligne possono cooptare i meccanismi infiammatori responsabili della riparazione dei tessuti e promuovere, invece, la crescita e l'invasione del tumore. Come detto in precedenza, l'obesità è una causa comune di infiammazione cronica, sia a livello sistemico che a livello dei tessuti. (Iyengar, Gucalp, Dannenberg, & Hudis, 2016)

ALTERAZIONE DEL MICROBIOMA

Anche l'alterazione del microbioma intestinale potrebbe rappresentare un potenziale fattore nell'associazione tra cancro e obesità (Avgerinos, 2019) (Iyengar, Gucalp, Dannenberg, & Hudis, 2016). Il microbiota intestinale è composto da un numero molto elevato di geni, che superano il genoma umano di circa 100 volte (Li, 2014). Questi geni forniscono al microbioma strumenti elaborati che consentono di utilizzare alcune delle sostanze presenti nel lume intestinale, di adattarsi alle difese dell'ospite e di formare una straordinaria rete di simbiosi. I bat-

teri metabolizzano un'ampia varietà di sostanze, tra cui prebiotici, fibre, aminoacidi e farmaci. I prodotti di queste reazioni possono essere utilizzati dalla specie ospite in un sistema altamente complesso di molte relazioni di interdipendenza. L'organismo ospite attraverso un sistema evolutivo mantenuto, sebbene complesso, di immunità innata, cellule epiteliali e uno spettro di altri fattori, funziona per prevenire l'invasione, cioè mantenere una barriera intestinale ben funzionante. (Avgerinos, 2019).

I potenziali meccanismi che collegano microbiota, obesità e cancro possono essere classificati in due gruppi sovrapposti: promozione dell'infiammazione e produzione di sostanze che promuovono il cancro (Kaaks, et al., 2000) (Avgerinos, 2019).

L'infiammazione associata all'obesità ha origine nel lume intestinale.

L'endotossinemia, che è la fuoriuscita di sostanze derivate da batteri nel flusso sanguigno, è attualmente considerata fondamentale per l'inizio dell'infiammazione. La morte batterica rilascia lipopolisaccaride (LPS) che si lega ai Toll-like Receptors (in particolare il 4, ma non solo), attivando la cascata pro-infiammatoria mediata da NF-κB.

NF-κB è un attore centrale nell'inizio della tumorigenesi epatica e intestinale; la sua inibizione ha promosso l'apoptosi nelle cellule portatrici di potenziale maligno. Mentre in condizioni normali la barriera intestinale consente solo a una minima quantità di lipopolisaccaride di entrare in circolazione, i livelli di LPS nell'obesità sono almeno raddoppiati. (Avgerinos, 2019).

Nel complesso, l'obesità porta a una serie di disfunzioni della barriera intestinale favorendo la cancerogenesi. (Avgerinos, 2019).

La seconda via attraverso la quale il cancro è correlato al microbiota è la generazione di metaboliti tossici. L'obesità e i cambiamenti associati a una dieta ricca di grassi nel microbioma intestinale sono stati associati ad un metabolismo degli acidi biliari alterato, con una maggiore produzione di acido desossicolico (DCA). È stato dimostrato che l'ambiente promotore del cancro creato dal DCA, in combinazione con le citochine secrete dalle cellule senescenti, favorisce la genesi e la progressione del carcinoma del fegato (Yoshimoto, et al., 2013).

Ultimo aspetto, ma non meno importante: è stato dimostrato che la microflora intestinale ha la capacità di influenzare l'epigenoma umano. Il butirrato, un abbondante metabolita batterico, inibisce la deacetilazione degli istoni mentre alcune specie di batteri possono alterare il profilo dell'RNA non codificante delle cellule ospiti (Avgerinos, 2019).

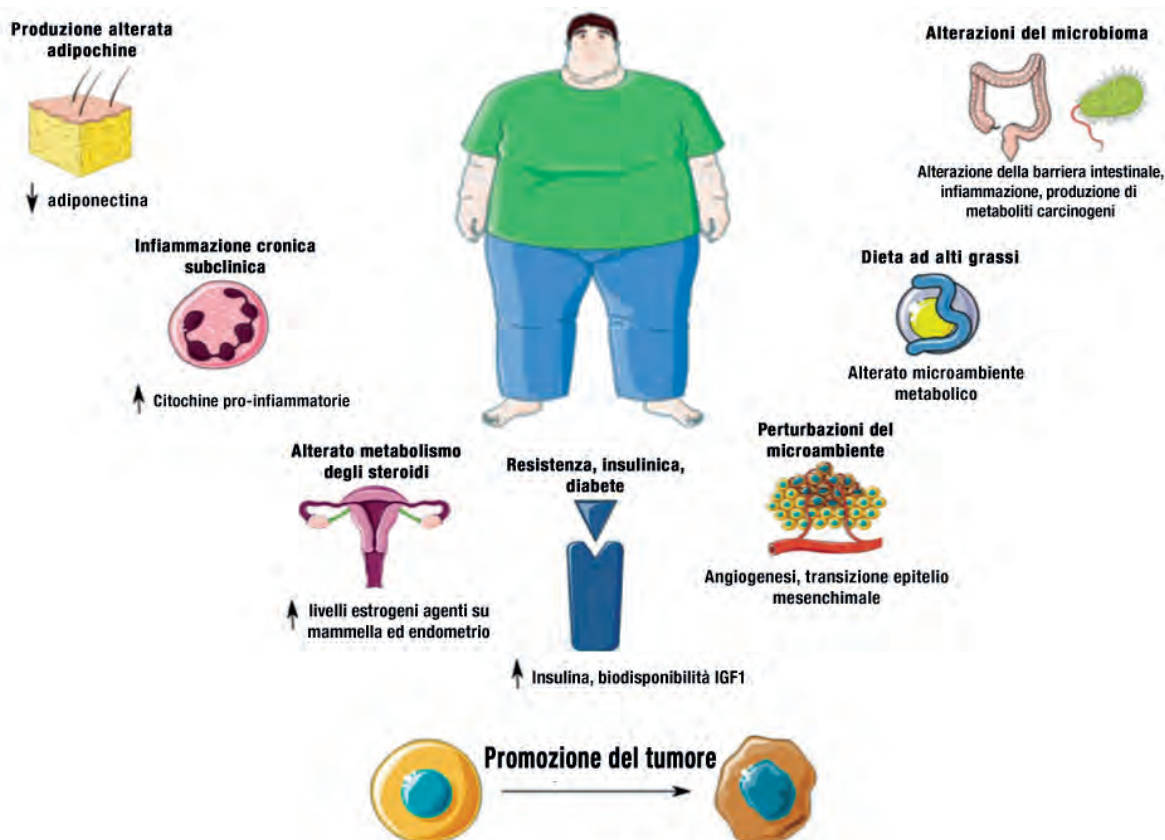


FIGURA 4: PRINCIPALI MECCANISMI D'AZIONE OBESITÀ - CANCRO. FONTE: (AVGERINOS, 2019)

L'IMPORTANZA DELL'ESERCIZIO FISICO

Dal 1981, anno in cui Doll e Peto, per primi dimostrarono la relazione tra lo stile di vita e l'incidenza del cancro, sono state accumulate molte evidenze sul ruolo protettivo dell'esercizio fisico nella prevenzione della patologia (McTiernan A. F.-B., 2019). Le evidenze sull'efficacia dell'esercizio fisico nelle diverse tipologie di cancro, alla luce della più recente letteratura scientifica (Friedenreich, Ryder-Burbidge, & McNeil, 2020), sono riportate in Tabella 5.

In questa seconda parte si esporranno, in luce di quanto detto sopra sui meccanismi biologici alla base del rapporto tra obesità e patogenesi del cancro, gli effetti dell'esercizio fisico.

ESERCIZIO ED INFIAMMAZIONE CRONICA

In generale, si ritiene che un'attività fisica regolare abbia effetti antinfiammatori. Studi clinici hanno dimostrato che gli interventi di attività fisica a lungo termine riducono con successo i livelli sistemici di markers pro-infiammatori e aumentano i livelli di markers antinfiammatori almeno, in parte, diminuendo l'adiposità (Friedenreich, Ryder-Burbidge, & McNeil, 2020).

La responsabilità dell'effetto antinfiammatorio dell'esercizio fisico andrebbe attribuita alle miochine (Mathur, 2008), ovvero citochine ed altri peptidi secreti dal muscolo in risposta all'esercizio, aventi azione paracrina ed endocrina (Pedersen, 2012).

Anche in (Dieli-Conwright, 2018), dove un gruppo di donne obese, post menopausa, sopravvissute al cancro alla mammella, è stato

sottoposto a 16 settimane di allenamento combinato per la forza e per la resistenza, i ricercatori hanno concluso che nelle donne sottoposte all'intervento è diminuita l'infiammazione del tessuto adiposo.

ESERCIZIO E ORMONI SESSUALI

L'esercizio fisico si è rivelato un intervento efficace per la riduzione dei livelli di ormoni sessuali circolanti, in particolare nel sesso femminile, dove, livelli circolanti elevati di questi ormoni sono correlati a maggior rischio di cancro alla mammella. Da due studi (McTiernan A. T., 2004) (McTiernan A. T., 2004) che hanno esaminato gli effetti dell'esercizio aerobico sui livelli di estrogeni e androgeni in un campione di 173 donne, sovrappeso, sedentarie, post-menopausa, è risultato che dopo 12 mesi di intervento non erano risultate differenze nei livelli di androgeni ed estrogeni tra i gruppi sottoposti ad esercizio ed i controlli, ma che i livelli di suddetti ormoni diminuivano in maniera significativa nelle donne che avevano diminuito di almeno il 2% il loro livello di grasso corporeo. In un altro importante trial (Friedenreich C. M.-B., 2010), su 320 donne post-menopausa, il gruppo sottoposto ad attività aerobica per 12 mesi ha diminuito in maniera significativa i livelli di estradiolo con il trattamento.

Un ulteriore studio (Kosman, 2011), nel quale 7 donne ad elevato rischio di contrarre cancro alla mammella sono state sottoposte a un programma di attività fisica di intensità moderata, i livelli di estrogeni e progesterone sono significativamente diminuiti (18,9%) dopo 5 cicli mestruali.

Dai risultati dei precedenti lavori sembra che la somministrazione di attività aerobica moderata abbia effetto sull'abbassamento dei livelli

ormonali, anche se resta da chiarire se tale effetto sia mediato direttamente dall'esercizio fisico o dalla diminuzione del grasso corporeo ad esso associato.

ESERCIZIO E PATHWAY INSULINICO

Aspetti modificabili dello stile di vita, come l'introito calorico e la pratica di attività fisica, sono interventi efficaci per ridurre il tessuto adiposo e correggere anomalie metaboliche, riducendo così il rischio di alcuni tumori. Indipendentemente, e attraverso il suo effetto sul tessuto adiposo, l'attività fisica è in grado di ridurre l'insulina plasmatica e aumentare la sensibilità all'insulina e il metabolismo del glucosio (Friedenreich C. M.-B., 2010).

(Burstein, 1985) ha dimostrato come una singola somministrazione di esercizio fisico sia in grado di migliorare la sensibilità insulina fino a 60 ore e (Cust, 2010) come la cronica pratica di attività di moderata intensità sia associata a riduzione di IGF-1 e aumento di IGF-binding protein. L'esercizio fisico, in quanto intervento efficace per il miglioramento della sensibilità insulinica, può, quindi, potenzialmente ridurre il rischio di cancro correlato al pathway insulinico (Weiss, 2007).

ESERCIZIO E SISTEMA ANTIOSSIDANTE

Si ipotizza che l'attività fisica influenzi l'equilibrio tra le specie reattive dell'ossigeno (ROS) e le difese antiossidanti.

L'esercizio fisico potrebbe essere benefico o dannoso, a seconda dell'intensità e della durata dello stesso e dipendentemente dallo stato nutrizionale.

L'esercizio fisico intenso potrebbe causare un aumento eccessivo dei radicali liberi e disturbi dell'omeostasi intracellulare di pro-ossidanti e antiossidanti.

Esercizi di moderata intensità, invece, possono esercitare un basso stress ossidativo senza segni di danno in soggetti normalmente nutriti (Pan & Morrison, 2010).

ESERCIZIO E SISTEMA IMMUNITARIO

Un modello simile a quanto proposto per la risposta antiossidante emerge dalla relazione tra attività fisica e funzione immunitaria, per cui il corpo risponde in modo diverso a periodi di sforzo acuti e prolungati. Sforzi insolitamente pesanti e/o lunghi possono portare a una disfunzione immunitaria transitoria, mentre l'attività fisica aerobica di breve durata stimola aumenti a breve termine delle immunoglobuline, dei neutrofili, delle cellule natural

killer, dei linfociti T citotossici e dei linfociti B immaturi, che nel tempo aumentano l'immunosorveglianza. Questi risultati sono particolarmente rilevanti per gli individui con ridotta immunità, compresi gli anziani e gli individui con obesità (Friedenreich, Ryder-Burbidge, & McNeil, 2020).



ALTRI MECCANISMI

Anche altri meccanismi biologici che legano attività fisica, obesità e comportamento sedentario sono studiati per il loro ruolo nello sviluppo del cancro. La rilevanza biologica di queste vie è stata supportata da scoperte sperimentali, ma mancano, o sono incoerenti, con le prove epidemiologiche richieste per supportarle in modo più convincente. Le discrepanze possono essere il risultato di errori casuali o di bias sistematici derivanti dall'uso di misure di autovalutazione dell'attività fisica o del comportamento sedentario e delle difficoltà inerenti alle analisi di laboratorio di alcuni di questi altri percorsi (Friedenreich, Ryder-Burbidge, & McNeil, 2020).

SITO	CLASSIFICAZIONE DELLE EVIDENZE	RIDUZIONE DEL RISCHIO RELATIVO PER LIVELLO DI ATTIVITÀ FISICA ELEVATO RISPETTO A BASSO	EVIDENZA DI EFFETTO DOSE-RISPOSTA	PLAUSIBILITÀ BIOLOGICA
Vescica	Forte	19-24%	Limitato	Limitato
Seno	Forte	19-27%	Sì	Sì
Colon	Forte	21-27%	Sì	Sì
Endometrio	Forte	19-29%	Sì	Sì
Adenocarcinoma esofageo	Forte	19-51%	Sì	Sì
Cardias gastrico	Forte	15-19%	Sì	Sì
Rene	Moderata	12-16%	Limitato	Sì
Polmone	Moderata / Limitata	27-28%	Sì	Limitato
Ovaio	Moderata	2-23%	Limitato	Sì
Pancreas	Moderata	9-25%	Sì	Sì
Prostata	Limitata	3-13%	Limitato	Limitato

TABELLA 5: RIASSUNTO DELLE PROVE EPIDEMIOLOGICHE OSSERVATIVE SULL'ASSOCIAZIONE TRA ATTIVITÀ FISICA E RISCHIO DI CANCRO PER SEDE DI CANCRO. TRADOTTO DA: (FRIEDENREICH, RYDER-BURBIDGE, & MCNEIL, 2020)

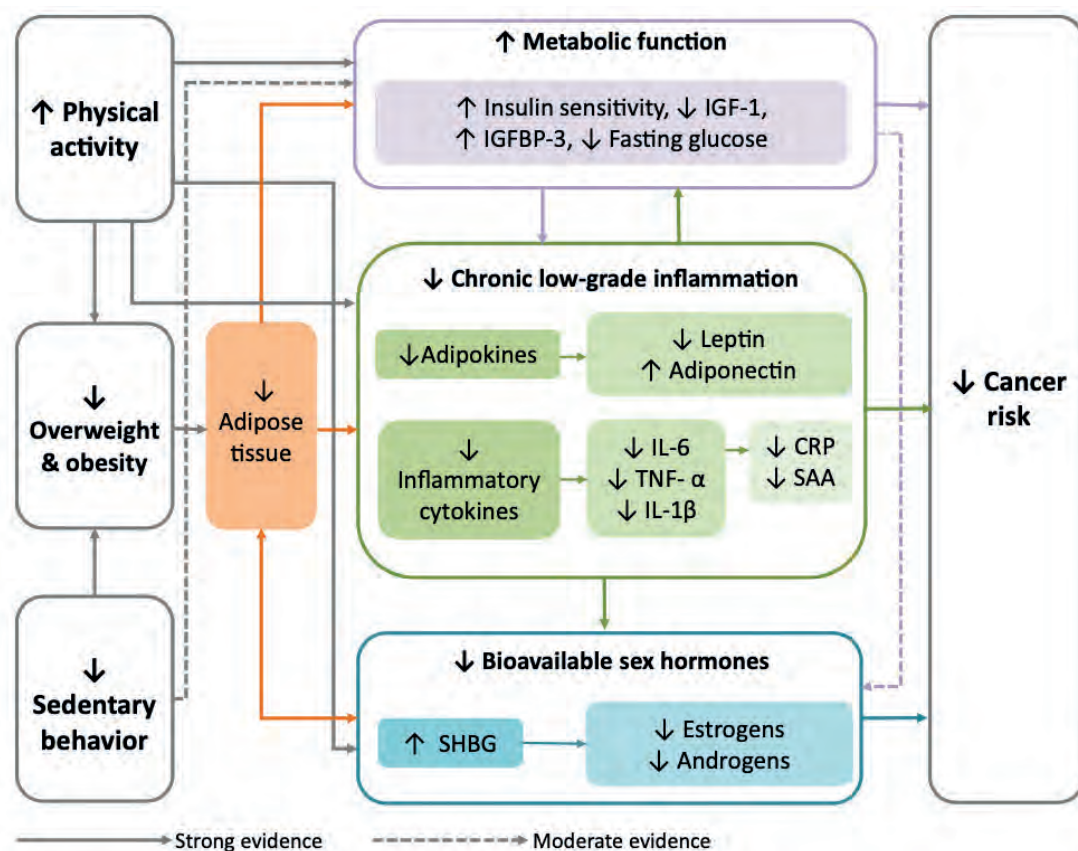


FIGURA 5: PRINCIPALI MECCANISMI BIOLOGICI CHE COLLEGANO L'ATTIVITÀ FISICA, IL GRASSO CORPOREO IN ECCESSO E IL COMPORTAMENTO SEDENTARIO AL RISCHIO DI CANCRO. (FRIEDENREICH, RYDER-BURBIDGE, & MCNEIL, 2020)

CONCLUSIONI

L'obesità incrementa il rischio di cancro attraverso diversi meccanismi biologici. La pratica dell'attività motoria può influire su questi meccanismi direttamente, tramite la regolazione diretta di questi fattori, o indirettamente, coadiuvando la perdita peso e, quindi, riducendo gli effetti dell'eccesso di adipese.

Ulteriori studi sono necessari per comprendere appieno i meccanismi d'azione, la giusta quantità, la durata e, in generale, la gestione del carico allenante, per fornire ai tecnici indicazioni metodologiche precise per ottimizzarne gli effetti, ma fin da ora occorre fare informazione, spiegando al paziente oncologico l'importanza della pratica di una regolare attività fisica e del mantenimento di uno stile di vita sano.

ABSTRACT

According to the estimate of the Global Cancer Statistics, in 2018 there were 18.1 million new cases of cancer and 9.6 million deaths from cancer in the world, and its incidence will continue to rise due to the increase in cancer factors, mainly obesity and metabolic syndrome. Obesity is, in fact, the second modifiable risk factor for cancer, after smoking. Excess body fat, through various mechanisms, negatively affects the pathogenesis of cancer. Physical exercise is able, directly and indirectly, to affect some of these mechanisms, in particular there is clear evidence on the positive effect of physical exercise on the reduction of chronic inflammation, insulin resistance and on the regulation of sexual hormone production, as well as the role of physical exercise in reducing body fat.

1. Achari, A. E., & Jain, S. K. (2017). Adiponectin, a therapeutic target for obesity, diabetes, and endothelial dysfunction. *International journal of molecular sciences*, 18(6), 1321.
2. Annie S. Anderson, A. G. (2020). Cancer prevention through weight control—where are we in 2020? *British Journal of Cancer*, 1-8.
3. Arnold, M. L. (2016). Obesity and cancer: an update of the global impact. *Cancer epidemiology*, 41, 8-15.
4. Avgerinos, K. I. (2019). Obesity and cancer risk: Emerging biological mechanisms and perspectives. *Metabolism*, 92, 121-135.
5. Bon, G. B. (2008). Il tessuto adiposo come organo multifunzionale. *Giornale Italiano di Cardiologia*, 9(1), 4.
6. Bray, F., Ferlay, J., Soerjomataram, I., Siegel, R. L., Torre, L. A., & Jemal, A. (2018). Global Cancer Statistics 2018: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 68(6), 394-424.
7. Burstein, R. P. (1985). Acute reversal of the enhanced insulin action in trained athletes: association with insulin receptor changes. *Diabetes*, 34(8), 756-760.
8. Cinti, S. (2017). UCP1 protein: The molecular hub of adipose organ plasticity. 134, 71-76.
9. Coskun, T., Kosova, F., Ari, Z., Sakarya, A., & Kaya, Y. (2016). Effect of oncological treatment on serum adipocytokine levels in patients with stage II-III breast cancer. *Molecular and clinical oncology*, 4(5), 893-897.
10. Coussens, L. M., & Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, 420(6917), 860-867.
11. Cust, A. E. (2010). Physical activity and gynecologic cancer prevention. *Physical activity and cancer*, 159-185.
12. Da Young, L., Eun-Jung, R., Yoosoo, C., Sohn, C., Shin, H.-C., Ryu, S., & Lee, W.-Y. (2018). Impact of systemic inflammation on the relationship between insulin resistance and all-cause and cancer-related mortality. *Metabolism*, 81, 52-62.
13. De Beer, J. C., & Liebenberg, L. (2014). Does cancer risk increase with HbA 1c, independent of diabetes? *British journal of cancer*, 110(9), 2361-2368.
14. Deng, T., Lyon, C. J., Bergin, S., Caligiuri, M. A., & Hsueh, W. A. (2016). Obesity, Inflammation, and Cancer. *Mechanisms of Disease*, 11, 421-449.
15. Dieli-Conwright, C. M. (2018). Adipose tissue inflammation in breast cancer survivors: effects of a 16-week combined aerobic and resistance exercise training intervention. *Breast cancer research and treatment*, 168(1), 147-157.
16. Doll, R., & Peto, R. (1981). The causes of cancer: quantitative estimates of avoidable risks of cancer in the United States today. *JNCI: Journal of the National Cancer Institute*, 66(6), 1192-1308.
17. Drolet, R., Richard, C., Sniderman, A. D., Mailloux, J., Fortier, M., Huot, C., . . . Tchernof, A. (2008). Hypertrophy and hyperplasia of abdominal adipose tissues in women. *International journal of obesity*, 32(2), 283-291.
18. Duc-Vinh, P., & Pil-Hoon, P. (2021). Tumor Metabolic Reprogramming by Adipokines as a Critical Driver of Obesity-Associated Cancer Progression. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(3), 1444.
19. Friedenreich, C. M., Ryder-Burbridge, C., & McNeil, J. (2020). Physical activity, obesity and sedentary behavior in cancer etiology: epidemiologic evidence and biologic mechanisms. *Molecular Oncology*.
20. Friedenreich, C. M.-B. (2010). Alberta physical activity and breast cancer prevention trial: sex hormone changes in a year-long exercise intervention among postmenopausal women. *Journal of Clinical Oncology*, 28(9), 1458.
21. Gallagher, E. J., & LeRoith, D. (2015). Obesity and Diabetes: The Increased Risk of Cancer and Cancer-Related Mortality. *Physiological reviews*, 95(3), 727-748.
22. Giovannucci, E. (2001). Insulin, insulin-like growth factors and colon cancer: a review of the evidence. *The Journal of nutrition*, 131(11), 3109S-3120S.
23. Gong, T. T., Wu, Q. J., Wang, Y. L., & Ma, X. X. (2015). Circulating adiponectin, leptin and adiponectin-leptin ratio and endometrial cancer risk: Evidence from a meta-analysis of epidemiologic studies. *International journal of cancer*, 137(8), 1967-1978.
24. Gupta, K., Krishnaswamy, G., Karnad, A., & Peiris, A. N. (2002). Insulin: A Novel Factor in Carcinogenesis. *The American journal of the medical sciences*, 323(3), 140-145.
25. Guthold, R. S. (2018). Worldwide trends in insufficient physical activity from 2001 to 2016: a pooled analysis of 358 population-based surveys with 1.9 million participants. *The lancet global health*, 6(10), e1077-e1086.
26. Hamilton, B. S., Paglia, D., Kwan, A. Y., & Deitel, M. (1995). Increased obese mRNA expression in omental fat cells from massively obese humans. *Nature medicine*, 1(9), 953-956.
27. Hidayat, K. D. (2018). Body fatness at a young age and risks of eight types of cancer: systematic review and meta-analysis of observational studies. *Obesity Reviews*, 19(10), 1385-1394.
28. International World Cancer Research Fund. (2018). Diet, nutrition, physical activity and cancer: a global perspective: a summary of the Third Expert Report. *World Cancer Research Fund International*.
29. Iyengar, N. M., Gucaip, A., Dannenberg, A. J., & Hudis, C. A. (2016). Obesity and Cancer Mechanisms: Tumor Microenvironment and Inflammation. 34(35), 4270.
30. Iyengar, N. M., Hudis, C. A., & Dannenberg, A. J. (2015). Obesity and cancer: local and systemic mechanisms. *Annual review of medicine*, 66, 297-309.
31. Kaaks, R., Toniolo, P., Akhmedkhanov, A., Lukanova, A., Biessy, C., Dechaud, H., . . . Riboli, E. (2000). Serum C-peptide, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding proteins, and colorectal cancer risk in women. *Journal of the National Cancer Institute*, 92(19), 1592-1600.
32. Kossman, D. A. (2011). Exercise lowers estrogen and progesterone levels in premenopausal women at high risk of breast cancer. *Journal of Applied Physiology*, 111(6), 1687-1693.
33. Li, J. J. (2014). An integrated catalog of reference genes in the human gut microbiome. *Nature biotechnology*, 32(8), 834-841.
34. Mathur, N. & (2008). Exercise as a mean to control low-grade systemic inflammation. *Mediators of inflammation*, 2008.
35. McTiernan, A. F.-B. (2019). Physical activity in cancer prevention and survival: a systematic review. *Medicine and science in sports and exercise*, 51(6), 1252.

36. McTiernan, A. T. (2004). Effect of exercise on serum androgens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, 13(7), 1099-1105.
37. McTiernan, A. T. (2004). Effect of exercise on serum estrogens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. *Cancer research*. *Cancer research*, 64(8), 2923-2928.
38. McTiernan, A., & Friedenreich C. F., P. T.-B. (2019). Physical Activity in Cancer Prevention and Survival: A Systematic Review. *Medicine and science in sports and exercise*, 51(6), 1252.
39. Mohammad Nurul Amin, S. H. (2019). How the association between obesity and inflammation may lead to insulin resistance and cancer. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews*, 13(2), 1213-1224.
40. Moschos, S. J., & Mantzoros, C. S. (2002). The Role of the IGF System in Cancer: From Basic to Clinical Studies and Clinical Applications. *Oncology*, 63(4), 317-332.
41. Osborn, I., & Olefsky, J. M. (2012). The cellular and signaling networks linking the immune system and metabolism in disease. *Nature medicine*, 18(3), 363-374.
42. Othman, E. M., Leyh, A., & Stopper, H. (2013). Insulin mediated DNA damage in mammalian colon cells and human lymphocytes in vitro. *Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis*, 34-39.
43. Pan, S. Y., & Morrison, H. (2010). Physical activity and hematologic cancer prevention. *Physical Activity and Cancer*, 135-158.
44. Pedersen, L. &. (2012). Muscle-to-organ cross talk mediated by myokines. *Adipocyte*, 1(3), 164-167.
45. Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2014). What we talk about when we talk about fat. 156(1-2), 20-44.
46. Sabharwal, S. S., & Schumacker, P. T. (2014). Mitochondrial ROS in cancer: initiators, amplifiers or an Achilles' heel? *Nature Reviews Cancer*, 14(11), 709-721.
47. Shimabukuro, M., Koyama, K., Chen, G., Wang, M.-Y., Trieu, F., Lee, Y., . . . Unger, R. H. (1997). Direct antidiabetic effect of leptin through triglyceride depletion of tissues. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 94(9), 4637-4641.
48. Sopasakis, V. R., Sandqvist, M., Gustafson, B., Hammarstedt, A., Schmelz, M., Yang, X., . . . Smith, U. (2004). High local concentrations and effects on differentiation implicate interleukin-6 as a paracrine regulator. *Obesity research*, 12(3), 454-460.
49. Stepan, C. M., Bailey, S. T., Bhat, S., Brown, E. J., Banerjee, R. R., Wright, C. M., . . . Lazar, M. A. (2001). The hormone resistin links obesity to diabetes. *Nature*, 409(6818), 307-312.
50. Torres-Leal, F. L., Fonseca-Alaniz, M. H., Rogero, M. M., & Tirapegui, J. (2010). The role of inflamed adipose tissue in the insulin resistance. *Cell biochemistry and function*, 28(8), 623-631.
51. Tsung-Chieh, L. (2019). The role of visfatin in cancer proliferation, angiogenesis, metastasis, drug resistance and clinical prognosis. *Cancer management and research*, 11, 3481.
52. Ukkola, O., & Santaniemi, M. (2002). Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *Journal of molecular medicine*, 80(11), 696-702.
53. Wang, Y.-Y., Hung, A. C., Lo, S., & Yuan, S.-S. F. (2021). Adipocytokines visfatin and resistin in breast cancer: Clinical relevance, biological mechanisms, and therapeutic potential. *Cancer Letters*, 498, 229-239.
54. Weiss, E. P. (2007). Improvements in body composition, glucose tolerance, and insulin action induced by increasing energy expenditure or decreasing energy intake. *The Journal of nutrition*, 137(4), 1087-1090.
55. Yoshimoto, S., Loo, T. M., Atarashi, K., Kanda, H., Sato, S., Oyadomari, S., . . . Ohtani, N. (2013). Obesity-induced gut microbial metabolite promotes liver cancer through senescence secretome. *Nature*, 499(7456), 97-101.
56. Ziccardi, P., Nappo, F., Giugliano, G., Esposito, K., Marfella, R., Cioffi, M., . . . Giugliano, D. (2002). Reduction of inflammatory cytokine concentrations and improvement of endothelial functions in obese women after weight loss over one year. *Circulation*, 105(7), 804-809.

