

GRAD, Sylwia, JAREMEK, Anna, KEPA, Joanna, KANDEFER, Norbert, WYSZKOWSKI, Michał, GRABARCZYK, Aleksandra, PAWLAŁ, Anna, GREGOREK, Malgorzata and GREGOREK, Paweł. The Influence of obesity and overweight on the incidence of gastrointestinal tumors - a systematic review of the literature. Journal of Education, Health and Sport. 2023;48(1):135-146. eISSN 2391-8306. <https://dx.doi.org/10.12775/JEHS.2023.48.01.009>
<https://apcz.umk.pl/JEHS/article/view/46014>
<https://zenodo.org/records/10200851>

The journal has had 40 points in Ministry of Education and Science of Poland parametric evaluation. Annex to the announcement of the Minister of Education and Science of 03.11.2023 No. 32318. Has a Journal's Unique Identifier: 201159. Scientific disciplines assigned: Health Sciences (Field of medical and health sciences); Medical sciences (Field of medical and health sciences); Cultural and religious studies (Field of humanities); Physical culture sciences (Field of medical and health sciences); Socio-economic geography and spatial management (Field of social sciences); Pedagogy (Field of social sciences); Earth and Environmental Sciences (Field of exact and natural sciences).

Punkty Ministerialne z 2019 - aktualny rok 40 punktów. Załącznik do komunikatu Ministra Edukacji i Nauki z dnia 03.11.2023 Lp. 32318. Posiada Unikatowy Identyfikator Czasopisma: 201159. Przypisane dyscypliny naukowe: Nauki o zdrowiu (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki medyczne (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Nauki o kulturze i religii (Dziedzina nauk humanistycznych); Nauki o kulturze fizycznej (Dziedzina nauk medycznych i nauk o zdrowiu); Geografia społeczno-ekonomiczna i gospodarka przestrzenna (Dziedzina nauk społecznych); Pedagogika (Dziedzina nauk społecznych); Nauki o Ziemi i środowisku (Dziedzina nauk ścisłych i przyrodniczych).

© The Authors 2023;

This article is published with open access at Licensee Open Journal Systems of Nicolaus Copernicus University in Torun, Poland Open Access. This article is distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Noncommercial License which permits any noncommercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author (s) and source are credited. This is an open access article licensed under the terms of the Creative Commons Attribution Non commercial license Share alike.

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>) which permits unrestricted, non commercial use, distribution and reproduction in any medium, provided the work is properly cited.

The authors declare that there is no conflict of interests regarding the publication of this paper.

Received: 29.08.2023. Revised: 15.09.2023. Accepted: 23.11.2023. Published: 25.11.2023.

INFLUENCE OF OBESITY AND OVERWEIGHT ON THE INCIDENCE OF GASTROINTESTINAL TUMORS - a systematic review of the literature

WPLYW OTYŁOŚCI I NADWAGI NA WYSTĘPOWANIE NOWOTWORÓW UKŁADU POKARMOWEGO - systematyczny przegląd literatury

Sylwia Grad

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0008-3833-5398>

sgrad971111@gmail.com

Anna Jaremek

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0002-7787-7938>

jaremek.ann@gmail.com

Joanna Kępa

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0007-2951-6018>

joannakepa93@gmail.com

Norbert Kandefer

Medical University of Lublin, 1 Al. Raławickie, 20-059 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0007-3743-5939>

norbert.kandefer@gmail.com

Michał Wyszowski

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0003-1125-4014>

mwyszowski93@gmail.com

Aleksandra Grabarczyk

Stefan Kardynał Wyszynski Province Specialist Hospital in Lublin, 100 Aleja Kraśnicka, 20-718 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0002-2232-2265>

grabarczykaleksandra@wp.pl

Anna Pawlak

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0009-8502-4987>

annagul238@gmail.com

Małgorzata Gregorek

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

<https://orcid.org/0009-0009-5964-6897>

malkurek.94@gmail.com

Paweł Gregorek

Independent Public Clinical Hospital No. 4 in Lublin, 8 Doktora Kazimierza Jaczewskiego Street, 20-954 Lublin.

<https://orcid.org/0000-0001-5678-2054>

paw.greq.konta@gmail.com

Abstract:

Introduction: The percentage of the population struggling with the problem of obesity has been steadily increasing in recent years, both among adults and children. Obesity is a chronic disease resulting from a positive energy balance, which does not tend to disappear spontaneously. The etiology of obesity is multidimensional, it is caused by genetic, environmental and behavioral factors. As a result, excessive amounts of adipose tissue are deposited in the body, which leads to an increased risk of various systemic diseases, including cancers of the digestive system.

Aim of the study: This review aims to show the relationship between overweight and obesity and the increased incidence of gastrointestinal cancers.

Materials and methods: An analysis of previous works present in the PubMed database was performed, using the following keywords: obesity, overweight, obesity and cancer, cancer.

Results: The results of the presented publications show the presence of a positive correlation between overweight and obesity, especially abdominal and the occurrence of gastrointestinal cancers.

Keywords: obesity; overweight; obesity and cancer; cancer.

ABSTRAKT:

Wstęp: Odsetek populacji zmagającej się z problemem otyłości w ostatnich latach systematycznie wzrasta, zarówno wśród dorosłych, jak i dzieci. Otyłość jest przewlekłą chorobą, wynikającą z dodatniego bilansu energetycznego, niemającą tendencji do samoistnego ustępowania. Etiologia otyłości jest wielowymiarowa, powodują ją czynniki genetyczne, środowiskowe, a także behawioralne. W jej wyniku dochodzi do odkładania się nadmiernej ilości tkanki tłuszczowej w organizmie, co prowadzi do zwiększenia ryzyka wystąpienia różnych chorób ogólnoustrojowych, w tym chorób nowotworowych układu pokarmowego.

Cel pracy: Niniejszy przegląd ma na celu, wykazanie zależności między nadwagą i otyłością a wzrostem zachorowalności na choroby nowotworowe układu pokarmowego.

Materiały i dowody: wykonano analizę dotychczasowych prac, obecnych w bazie PubMed, korzystając z następujących słów kluczy: otyłość, nadwaga, otyłość a nowotwory, choroby nowotworowe.

Wyniki: Rezultaty przedstawionych publikacji wykazują obecność dodatniej korelacji między nadwagą i otyłością, w szczególności brzusznią, a występowaniem chorób nowotworowych układu pokarmowego.

Słowa klucze: otyłość; nadwaga; otyłość a nowotwory; choroby nowotworowe;

Wprowadzenie:

Zgodnie z wprowadzoną przez Światową Organizację Zdrowia (WHO-World Health Organization) definicją, otyłość jest to nieprawidłowe i nadmierne nagromadzenie tkanki tłuszczowej, będące zagrożeniem dla zdrowia. [1] Otyłość jest chorobą przewlekłą, powstającą w wyniku dodatniego bilansu energetycznego, powstałego poprzez przewagę energii spożywanej nad energią zużywaną. Do owego stanu predysponować może nadmiar energii przyjmowanej wraz z pokarmem, w wyniku niewłaściwych nawyków żywieniowych, takich jak spożywanie w nadmiarze produktów wysoko przetworzonych, cukrów prostych i tłuszczów oraz zbyt niskie spożycie błonnika. Ważnym czynnikiem powodującym otyłość jest zbyt mała aktywność fizyczna, a także warunki środowiskowe takie jak przewlekły stres, praca uniemożliwiająca przyjmowanie posiłków o stałych porach, wymuszająca spożywanie obfitych posiłków w późnych godzinach wieczornych. Zaburzenia hormonalne, między innymi nadmiar glikokortykosteroidów oraz zmniejszenie podstawowej przemiany materii; a także zaburzenia emocjonalne takie jak depresja i zaburzenia odżywiania bardzo często sprzyjają powstawaniu otyłości. Nie bez znaczenia są czynniki genetyczne, gdyż szacuje się, że w patogenezie otyłości bierze udział około 600 genów. W Polsce odsetek mężczyzn z nadwagą wynosi 43,2%, a z otyłością 24,4%, u kobiet natomiast ten odsetek wynosi odpowiednio 30,5% oraz 25%. [2]

OTYŁOŚĆ, A GRUCZOLAKORAK PRZELYKU I RAK ŻOŁĄDKA

Wśród nowotworów przełyku można wyróżnić dwa najczęstsze typy: raka płaskonabłonkowego oraz gruczolakoraka. Gruczolakorak znacznie częściej występuje w

krajach rozwiniętych niż rozwijających się, a jego głównymi czynnikami ryzyka są przewlekły refluks żołądkowo-jelitowy, otyłość oraz nikotynizm. [3]

Zauważono, że związek między gruczolakiem przełyku jest znacznie silniejszy w przypadku otyłości trzewnej niż otyłości ogólnej, dzieje się tak prawdopodobnie z powodu refluksu żołądkowo-przełykowego (GERD) spowodowanego zwiększonym ciśnieniem w jamie brzusznej, który predysponuje do rozwoju przełyku Barreta, a ostatecznie może prowadzić do rozwoju gruczolakoraka przełyku. Otyłość brzuszna ma wpływ na połączenie żołądkowo-przełykowe nie tylko w sposób mechaniczny, ale również ogólnoustrojowo poprzez promowanie uwalniania cytokin i mediatorów stanu zapalnego, hamowanie wydzielania adiponektyny, co prowadzi do rozwoju insulinooporności i zwiększenia uwalniania insulinopodobnego czynnika wzrostu (IGF-1), który stymuluje proliferację komórek i osłabia apoptozę prowadząc do wzmożonego nowotworzenia.[4] W tym samym mechanizmie otyłość zwiększa ryzyko wystąpienia raka żołądka [5], który jest jednym z najczęściej występujących nowotworów na świecie, przy czym mężczyźni chorują dwukrotnie częściej niż kobiety. W porównaniu do osób o prawidłowej masie ciała, u osób z nadwagą i otyłością względne ryzyko wystąpienia raka żołądka wynosi >1 . [6] W etiologii raka żołądka ważną rolę odgrywa synergia zakażenia H. pylori, czynników środowiskowych i genetycznych, a także pośrednio otyłość poprzez błędy dietetyczne, które często z nią korelują, a mają dodatni wpływ na ryzyko wystąpienia raka żołądka. Zmniejszone spożycie świeżych owoców i warzyw, które zawierają witaminy antyoksydacyjne (np. witaminy A i C), a także zbyt duża zawartość soli w diecie zwiększają ryzyko zachorowania na raka żołądka. [7]

OTYŁOŚĆ, A RAK JELITA GRUBEGO

Rak jelita grubego jest drugim u kobiet i trzecim u mężczyzn najczęściej występującym nowotworem. [8]

Powiązanie między otyłością a rakiem jelita grubego było tematem przeglądu World Cancer Research Fund (WCRF), w którym porównywano 60 badań kohortowych i 86 badań kliniczno-kohortowych. Wykazano, że większość badań kohortowych potwierdziła wyższe ryzyko raka jelita grubego u osób otyłych w porównaniu do osób o prawidłowej masie ciała. Zaobserwowano liniową zależność między BMI a ryzykiem wystąpienia raka jelita grubego z sumarycznym szacunkiem ryzyka względnego wynoszącym 1,03 (95%) na każdą 1 jednostkę wyższego BMI u mężczyzn. U kobiet związek ten był znacząco mniej wyrażony. [9]

Powodem owej różnicy pomiędzy płciami jest prawdopodobnie ochronne działanie estrogenów u kobiet, którym przypisuje się indukcję apoptozy i hamowanie proliferacji komórek. [10] W przypadku gruczolaka jelita grubego, dystrybucja tkanki tłuszczowej – a w szczególności otyłość brzuszna – wydaje się odgrywać znaczącą rolę w rozwoju procesu nowotworowego. [11] Co potwierdzili Bardou i wsp., którzy dokonali przeglądu dostępnych badań poszukujących zależności między otyłością a nowotworami raka grubego [12]. W badaniu kliniczno-kontrolne, w którym porównano 1771 przypadków pacjentów, u których potwierdzono gruczolaka, a także 667 osób z grupy kontrolnej bez polipów potwierdzono związek zwiększonego obwodu talii, ze zwiększonym ryzykiem wystąpienia gruczolaka jelita grubego (OR=1.32, 1.17-1.49). [13] Podsumowując, dotychczas przeprowadzone badania sugerują istnienie umiarkowanego, ale konsekwentnie obserwowanego związku pomiędzy otyłością ogólną (mierzoną za pomocą wskaźnika BMI) a częstością występowania raka jelita grubego. Ryzyko jest wyraźniej dostrzegalne u mężczyzn niż u kobiet. Powodem tych rozbieżności przypuszczalnie jest różnica w sposobie rozmieszczenia tkanki tłuszczowej u obojga płci. Kobiety zwykle mają wyższy procent tkanki tłuszczowej (zdrowy zakres 20-25%) niż mężczyźni (10-15%). Istotne jest także, że około 30% tkanki tłuszczowej u mężczyzn o prawidłowej wadze może być przechowywane w okolicach trzewnych, natomiast u kobiet o prawidłowej wadze obecne są niewielkie ilości tłuszczu trzewnego. U nich akumulacja tłuszczu trzewnego rozpoczyna się dopiero po znacznym przyroście masy ciała. [14]

OTYŁOŚĆ, A RAK TRZUSTKI

Rak trzustki jest wysoce śmiertelną chorobą z pięcioletnim wskaźnikiem przeżycia równym około 10%. Obecnie staje się on coraz bardziej powszechną przyczyną śmiertelności z powodu raka. [15] Populacyjne badania przesiewowe w kierunku raka trzustki nie są obecnie możliwe ze względu na brak dokładnego biomarkera przesiewowego. Identyfikacja czynników jego ryzyka, w tym otyłości, ma duże znaczenie dla profilaktyki pierwotnej jako metoda na zmniejszenie częstości jego występowania.

Wyniki badań J Natl Cancer Inst. z 2017r, wskazują na silny związek wzrostu wskaźnika masy ciała (BMI) ze wzrostem ryzyka wystąpienia raka trzustki (iloraz szans [OR]= 1,34, 95% przedział ufności [CI]= 1,09 do 1,65, dla każdego odchylenia standardowego wzrostu BMI). [16] Związek ów został wykazany również w badaniach przeprowadzonych przez Genkingera i wsp. Objęły one grupę 846 340 osób, wśród których u 2135 stwierdzono raka

trzustki. Ryzyko wystąpienia raka trzustki było o 47% wyższe wśród osób otyłych (BMI >30) w porównaniu z osobami z BMI na poziomie 21-22,9. [17]

Mimo wykazania dodatniej korelacji między otyłością a rakiem trzustki w literaturze obecne są nieścisłości.

Rozbieżności prawdopodobnie spowodowane były następującymi powodami:

- waga w momencie diagnozy nie odzwierciedlała wagi pacjenta w całym okresie życia, gdyż należy wziąć pod uwagę tendencję raka trzustki do wyniszczania pacjenta i zmniejszania jego masy ciała w swoim przebiegu,

-w przypadku raka trzustki otyłość wiąże się z krótszym przeżyciem, przez co przypadki uwzględnione w badaniach prawdopodobnie były, tymi które przeżyły najdłużej między innymi z powodu mniejszej wyjściowej nadwagi,

-badania nie uwzględniały odpowiednio statusu nikotynizmu, który jest ujemnie skorelowany z masą ciała, [18]

-oraz istotny czynnik zakłócający może stanowić występowanie u pacjenta cukrzycy, która jest silnie skorelowana z otyłością, a ponadto stanowi niezależny czynnik ryzyka wystąpienia raka trzustki. [19]

OTYŁOŚĆ, A RAK WĄTROBOWOKOMÓRKOWY

Rak wątrobowokomórkowy (HCC) to najczęstszy pierwotny nowotwór wątroby rozwijający się najczęściej na podłożu marskości wątroby. Na ryzyko jego wystąpienia duży wpływ mają nadmierne spożycie alkoholu, zakażenie WZW typu C, stłuszczenie wątroby [20], a także otyłość, co potwierdzają wyniki poniższych badań.

W badaniu kohortowym przeprowadzonym wśród 900 tys. dorosłych Amerykanów ryzyko zgonu z powodu raka wątroby było 4,5-krotnie wyższe u mężczyzn z BMI ≥ 35 kg/m² niż wśród osób o prawidłowym BMI (18,5-25 kg/m²). [21]

Badanie przeprowadzone wśród koreańskich dorosłych z przewlekłym HBV wykazało, że otyłość, w porównaniu do osób z prawidłowym BMI (18,5-22,9), wiązała się z 22% (mężczyźni: HR, 1,22; 95% przedział ufności [CI], 1,09-1,36) i 46% (kobiety: HR, 1,46; 95% CI, 1,24-1,71) wyższym ryzykiem HCC. [22] Na tej podstawie można zatem wysnuć

wniosek, że otyłość może być czynnikiem ryzyka raka wątrobowokomórkowego u pacjentów z HBV.

Wpływ otyłości na wystąpienie raka wątrobowokomórkowego może mieć związek z dysbiozą mikroflory jelitowej, która jest związana z otyłością i powoduje wzrost stężenia kwasu lipotejchojowego (LTA). LTA, stanowi składnik błony bakterii Gram-dodatnich i uważa się, że wspiera on rozwój HCC przez stymulację przetrwania starzejących się komórek gwiazdzistych wątroby. LTA razem z kwasem dezoksyholowym, wtórnym kwasem żółciowym produkowanym przez mikrobiotę jelitową, w celu zwiększenia ekspresji czynników SASP i cyklooksygenazy-2 (COX2) poprzez receptor Toll-podobny 2 (TLR2), prowadzi do produkcji prostaglandyny E2 (PGE2) za pośrednictwem COX2, co hamuje odporność przeciwnowotworową.[23] Zauważono również, że otyłość może wpływać na wydzielanie hormonów jelitowych, co ma odbicie w czynności wątroby. Między innymi wysoki poziom polipeptydu insulinotropowego zależnego od glukozy (GIP), hormonu wydzielanego przez jelitowe komórki K, prowadzi do stłuszczenia i wreszcie uszkodzenia wątroby poprzez modulowanie ekspresji mikroRNA. [24]

Podsumowując, można wnioskować, że otyłość zwiększa częstotliwość występowania raka wątrobowokomórkowego wieloczynnikowo, poprzez wpływ na metabolizm, promocję stanu zapalnego, a także osłabienie procesów przeciwnowotworowych.

PODSUMOWANIE:

Jak wynika z przytoczonych badań, otyłość jest silnie skorelowana z występowaniem nowotworów układu pokarmowego. Obserwowana jest również zależność, iż w przypadku niektórych nowotworów, między innymi gruczolakoraka przełyku i raka jelita grubego istotnym czynnikiem jest sposób dystrybucji nadmiernej tkanki tłuszczowej – otyłość brzuszna ma istotniejszy wpływ na ryzyko wystąpienia nowotworu niż otyłość uogólniona.

Nadmiar tkanki tłuszczowej jako tkanki aktywnej metabolicznie ma wpływ na organizm także ogólnoustrojowo, stymulując produkcję mediatorów zapalnych oraz hamując procesy apoptozy komórek, przez co sprzyja nowotworzeniu. Można zatem mieć nadzieję, że profilaktyka otyłości, a także normalizacja BMI może mieć pozytywny wpływ na zmniejszenie ryzyka wystąpienia nowotworów układu pokarmowego. Zatem wczesne zauważenie nadwagi i otyłości u pacjenta, a także prawidłowe poradnictwo w tej kwestii ma

duże znaczenie dla pracy lekarzy, którzy powinni mieć ten fakt na uwadze podczas opieki nad pacjentami.

Disclosure:

The authors declare that they have no financial or non-financial conflicts of interest that could be perceived as influencing the interpretation of the research findings or the content of this manuscript. This work was conducted independently without any external funding or support.

Author's contribution

Conceptualization: Sylwia Grad

Methodology: Anna Jaremek

Software: Anna Pawlak

Check: Paweł Gregorek, Michał Wyszowski, and Norbert Kandefer

Formal Analysis: Aleksandra Grabarczyk

Investigation: Paweł Gregorek

Resources: Norbert Kandefer

Data Curation: Paweł Gregorek

Writing - Rough Preparation: Paweł Gregorek

Writing - Review and Editing: Anna Jaremek

Visualization: Joanna Kępa

Supervision: Małgorzata Gregorek

Project Administration: Sylwia Grad

Funding Acquisition: Not applicable

All authors have read and agreed with the published version of the manuscript.

Funding Statement

The authors declare that there are no conflicts of interest or financial disclosures associated with this scientific work

Institutional Review Board Statement

Not applicable

Informed Consent Statement

Our work did not involve direct human subject research or obtaining their consent for participation in the study

Data Availability Statement

As a review paper, our work does not present new data or analyses. Therefore, there are no specific datasets or data availability to report. The information and findings presented in this review are based on previously published studies, which can be accessed through their respective sources as cited in the reference section.

Conflict of Interest Statement

The authors declare that there are no significant conflicts of interest associated with this research work.

References:

- [1] World Health Organization: Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO consultation. World Health Organ Tech Rep Ser 894, 1-253 (2000)
- [2] Raposo L. Metabolic syndrome in Poland: the WOBASZ II study. *Pol Arch Intern Med.* 2021 Jun 29;131(6):501-502. doi: 10.20452/pamw.16040. Epub 2021 Jun 29. PMID: 34184853.
- [3] Short MW, Burgers KG, Fry VT. Esophageal Cancer. *Am Fam Physician.* 2017 Jan 1;95(1):22-28. PMID: 28075104.
- [4] Du X, Hidayat K, Shi BM. Abdominal obesity and gastroesophageal cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Biosci Rep.* 2017 May 11;37(3):BSR20160474. doi: 10.1042/BSR20160474. PMID: 28336766; PMCID: PMC5426287.
- [5] Yang P, Zhou Y, Chen B, Wan HW, Jia GQ, Bai HL, Wu XT. Overweight, obesity and gastric cancer risk: results from a meta-analysis of cohort studies. *Eur J Cancer.* 2009 Nov;45(16):2867-73. doi: 10.1016/j.ejca.2009.04.019. Epub 2009 May 6. PMID: 19427197.

- [6] Li Q, Zhang J, Zhou Y, Qiao L. Obesity and gastric cancer. *Front Biosci (Landmark Ed)*. 2012 Jun 1;17(7):2383-90. doi: 10.2741/4059. PMID: 22652786.
- [7] Ilic M, Ilic I. Epidemiology of stomach cancer. *World J Gastroenterol*. 2022 Mar 28;28(12):1187-1203. doi: 10.3748/wjg.v28.i12.1187. PMID: 35431510; PMCID: PMC8968487.
- [8] Kuipers EJ, Grady WM, Lieberman D, Seufferlein T, Sung JJ, Boelens PG, van de Velde CJ, Watanabe T. Colorectal cancer. *Nat Rev Dis Primers*. 2015 Nov 5;1:15065. doi: 10.1038/nrdp.2015.65. PMID: 27189416; PMCID: PMC4874655.
- [9] World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective
- [10]. Chen J, Iverson D. Estrogen in obesity-associated colon cancer: friend or foe? Protecting postmenopausal women but promoting late-stage colon cancer. *Cancer Causes Control* 2012;23:1767–73.
- [11] Dong Y, Zhou J, Zhu Y, Luo L, He T, Hu H, Liu H, Zhang Y, Luo D, Xu S, Xu L, Liu J, Zhang J, Teng Z. Abdominal obesity and colorectal cancer risk: systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Biosci Rep*. 2017 Dec 12;37(6):BSR20170945. doi: 10.1042/BSR20170945. PMID: 29026008; PMCID: PMC5725611.
- [12] Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut*. 2013 Jun;62(6):933-47. doi: 10.1136/gutjnl-2013-304701. Epub 2013 Mar 12. PMID: 23481261.
- [13] Kim BC, Shin A, Hong CW, et al. Association of colorectal adenoma with components of metabolic syndrome. *Cancer Causes Control* 2012;23:727–35.
- [14] Aleksandrova K, Nimptsch K, Pischon T. Obesity and colorectal cancer. *Front Biosci (Elite Ed)*. 2013 Jan 1;5(1):61-77. doi: 10.2741/e596. PMID: 23276970.
- [15] Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2020 Jun 27;395(10242):2008-2020. doi: 10.1016/S0140-6736(20)30974-0. PMID: 32593337.
- [16] Carreras-Torres R, Johansson M, Gaborieau V, Haycock PC, Wade KH, Relton CL, Martin RM, Davey Smith G, Brennan P. The Role of Obesity, Type 2 Diabetes, and Metabolic Factors in Pancreatic Cancer: A Mendelian Randomization Study. *J Natl Cancer Inst*. 2017 Sep 1;109(9):djx012. doi: 10.1093/jnci/djx012. PMID: 28954281; PMCID: PMC5721813.

- [17] Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, Bernstein L, van den Brandt PA, Calle EE, et al. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk. *Int J Cancer* 2011;129:1708e17.
- [18] Michaud DS. Obesity and Pancreatic Cancer. *Recent Results Cancer Res.* 2016;208:95-105. doi: 10.1007/978-3-319-42542-9_6. PMID: 27909904.
- [19] Preziosi G, Oben JA, Fusai G. Obesity and pancreatic cancer. *Surg Oncol.* 2014 Jun;23(2):61-71. doi: 10.1016/j.suronc.2014.02.003. Epub 2014 Mar 12. PMID: 24746917.
- [20] Kulik L, El-Serag HB. Epidemiology and Management of Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology.* 2019 Jan;156(2):477-491.e1. doi: 10.1053/j.gastro.2018.08.065. Epub 2018 Oct 24. PMID: 30367835; PMCID: PMC6340716.
- [21] Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. 2003. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S adults. *N. Engl. J. Med.* 348:1625–38
- [22] Kim K, Choi S, Park SM. Association of high body mass index and hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B virus infection: a Korean population-based cohort study. *JAMA Oncol.* 2018;4:737–739.
- [23] Loo TM, Kamachi F, Watanabe Y, Yoshimoto S, Kanda H, Arai Y, et al.. Gut Microbiota Promotes Obesity-Associated Liver Cancer Through PGE2-Mediated Suppression of Antitumor Immunity. *Cancer Discov* (2017) 7(5):522–38. doi: 10.1158/2159-8290.cd-16-0932
- [24] Góralaska J, Rażny U, Polus A, Dziewońska A, Gruca A, Zdzienicka A, et al.. Malczewska-Malec: Enhanced GIP Secretion in Obesity Is Associated With Biochemical Alteration and miRNA Contribution to the Development of Liver Steatosis. *Nutrients* (2020) 12(2):476. doi: 10.3390/nu12020476.