

The Effect of Intentional Weight Loss on Gastrointestinal Cancers in Obese People

Neda Nozari^{1*}

Review Article

¹ Researcher, Digestive Disease Research Institute, Shariati Hospital, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

ABSTRACT

Approximately 20% of the incidence of cancers are caused by obesity. There have been several studies showing that weight loss, through calorie reduction and increased exercise, can potentially reduce the risk of cancer in obese people. But currently other special methods such as anti-obesity drugs or bariatric surgeries are used for intentional weight loss. Whether such intentional weight loss protect against gastrointestinal malignancies in obese people is a matter of debate. The purpose of the present review was to evaluate the evidence for recommending intentional weight loss as a mean of gastrointestinal cancer prevention.

Keywords: Weight loss, Cancer, Obesity, Prevention

please cite this paper as:

Nozari N. The Effect of Intentional Weight Loss on Gastrointestinal Cancers in Obese People. *Govaresh* 2016;21:87-92.

*Corresponding author:

Neda Nozari, MD

Shahid Rajai Hospital, Alborz University
of Medical Sciences, Karaj, Iran

Tel: + 98 21 82415000

Fax: + 98 21 82415400

E-mail: nozari_neda@yahoo.com.

Received: 02 Apr. 2016

Edited: 17 May 2016

Accepted: 18 May 2016

اثر کاهش وزن عمدی روی سرطان های گوارشی در افراد چاق

ندا نوذری^{*۱}

^۱ پژوهشگر، پژوهشکده تحقیقات گوارش و کبد، بیمارستان شریعتی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

چکیده

بروز تقریباً ۲۰٪ سرطان ها به واسطه چاقی می باشد. مطالعات متعددی اثر کاهش وزن ناشی از تغییر شیوه زندگی (محدودیت کالری و افزایش فعالیت فیزیکی) را در کاهش خطر سرطان در افراد چاق نشان داده اند. اما امروزه شیوه های کاهش وزن عمدی مثل داروهای ضد چاقی و جراحی های باریاتریک نیز متداول می باشند. آیا کاهش وزن عمدی هم می تواند از بروز سرطان های گوارشی در افراد چاق پیشگیری کند؟ هدف از این مقاله مروری بررسی مطالعات انجام گرفته برای شواهد توصیه شیوه های کاهش وزن عمدی برای پیشگیری از سرطان می باشد.

کلید واژه: کاهش وزن، سرطان، چاقی، پیشگیری

گوارش/ دوره ۲۱، شماره ۲/ تابستان ۱۳۹۵/ ۹۲-۸۷

در کاهش بروز و مرگ و میر سرطان های گوارشی در افراد چاق است.

زمینه و هدف:

شیوع چاقی در زنان و افزایش وزن بالای سطح مطلوب در مردان شایع تر است. (۳-۱) در آمریکا یک سوم افراد بالغ چاق هستند. (۴) در یک مقاله متآنالیز (شامل ثبت ۲۸۲۰۰۰ مورد سرطان در بین بیش از ۱۳۳ میلیون پیگیری شخص-سال) نشان داده شده که افزایش BMI^۱ افزایش انواعی از سرطان ها همراه بوده است. (۵-۵) چاقی مسئول بروز تقریباً ۲۵-۲۰٪ سرطان ها در جامعه است. (۷و۸) به طور متوسط به ازاء هر 5 kg/m^2 افزایش BMI (معادل ۱۵ کیلوگرم افزایش وزن در مردان و ۱۳ کیلوگرم در زنان) خطر بروز سرطان ۱/۶-۱/۱ افزایش می یابد. (۶) در آمریکا شیوع چاقی در بین بالغین ۳۲/۹٪ در سال ۲۰۰۳-۴ بوده است و تخمین زده می شود که چاقی عامل ۱۴٪ مرگ ناشی از سرطان در مردان و ۲۰٪ در زنان باشد. (۷-۵ و ۹ و ۱۰) در انگلستان چاقی مسئول ۶/۲٪ مرگ های مرتبط با سرطان است. (۱۱) شواهد محدودی هست که کاهش وزن عمدی می تواند باعث کاهش عوارض و مرگ و میر ناشی از سرطان در افراد چاق شود. هدف از این مقاله مروری، ارزیابی اثر کاهش وزن عمدی مثل مصرف داروهای ضد چاقی و جراحی های باریاتریک

مکانیسم چاقی روی ایجاد سرطان:

افزایش بروز سرطان در افراد چاق ممکن است با چاقی مرکزی و تغییر شرایط متابولیسمی مرتبط باشد. (۷و۸) چاقی روی تنظیم طبیعی هورمون های استروژن، آندروژن و انسولین اثر گذاشته و به این طریق می تواند باعث بروز سرطان بشود. چاقی مرکزی با تغییر سطوح یا فعالیت سه عامل افزایش بروز سرطان در افراد چاق (انسولین و عامل رشد شبه انسولین^۱، استروئیدهای جنسی و ادیپوکین) همراه است. (۵) و ۹ و ۱۰ IGF-1 باعث پیشرفت ضایعات پیش سرطانی کولون (مثل آدنوم های کولورکتال) از طریق مقاومت به انسولین، افزایش تکثیر سلولی و مهار آپوپتوزیس می شود. (۱۰ و ۱۶)

تنوع بروز سرطان در چاقی:

چاقی یک عامل خطر برای بروز آدنوم های کولورکتال در فاصله زمانی کوتاه (پیگیری سه سال) می باشد. مشخص نیست که چاقی در چه مرحله ای روی بروز آدنوم تاثیر دارد اما برخی شواهد مطرح می کنند که خطر بروز آدنوم در افرادی بیشتر است که طی ۵ سال گذشته افزایش وزن داشته اند. (۱۷)

چاقی یک عامل خطر برای بروز سرطان های آندومتر (۳۹٪)، کولورکتال (۱۱٪)، کلیه (۲۵٪)، مری (۳۷٪)، پستان (بعد از یائسگی، ۹٪) و لوزالمعده می باشد و گزارش هائی در مورد ارتباط چاقی با سرطان های تیروئید، کیسه صفرا، کبد، تخمدان، مولتیپل میلوما، لوسمی و فرم های تهاجمی سرطان پروستات و لنفوم غیرهوچکین نیز عنوان شده

^۱ IGF-1; Insulin like growth factor

^۱ Body-mass index

*نویسنده مسئول: ندا نوذری

کرج، دانشگاه علوم پزشکی البرز، بیمارستان شهید رجایی

تلفن و نمابر: ۰۲۶-۳۴۵۷۰۰۲۹-۳۰

پست الکترونیک: nozari_neda@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۵/۱/۱۴

تاریخ اصلاح نهایی: ۹۵/۲/۲۸

تاریخ پذیرش: ۹۵/۲/۲۹

کاهش وزن روی شیوع بقیه سرطان های غیر مرتبط با چاقی مشخص نیست. (۵ و ۶ و ۱۸ و ۲۱ و ۳۰) یک مطالعه چاقی در سوئد (اولین مطالعه طولانی مدت و آینده نگر) ، به طور کلی تعداد بروز اولین سرطان در گروه جراحی باریاتریک نسبت به گروه کنترل کمتر بود ($p = 0.009$; $HR = 0.185$ - 0.53 ; $CI = 0.195$ ، $HR = 0.67$). اما در تفکیک جنسیتی ، در زنان تعداد بروز سرطان در گروه جراحی باریاتریک به نسبت گروه کنترل با اختلاف معنی دار آماری ($p = 0.001$; $HR = 0.158$ ، $CI = 0.044$ - 0.77 ; $p = 0.009$) کمتر دیده شد ولی در گروه مردان تحت جراحی باریاتریک ($p = 0.09$; $HR = 0.152$ - 0.62 ; $CI = 0.195$ ، $HR = 0.97$) به نسبت گروه کنترل اختلاف معنی دار آماری دیده نشد. (۳۱)

کاهش وزن ۳/۵ کیلوگرمی باعث کاهش شاخص رفلکس اسید به مری (عامل زمینه ساز سرطان) می گردد اما مشخص نیست در چه فاصله زمانی روی خطر سرطان مری به دنبال کاهش وزن اثر می گذارد. (۱۰) یک عامل افزایش بروز سرطان کیسه صفرا در افراد چاق، افزایش شیوع کوله لیتیزیس پس از کاهش وزن عمدی سریع می باشد. (۳۰) کاهش وزن روی بروز سرطان های کولون و لوزالمعده در برخی مطالعات تاثیری نداشته است. (۲۱) اما در مطالعه ای در ژاپن (روی ۱۶۵۰ بیمار با تشخیص آدنوم) مشاهده کردند که عود آدنوم در افرادی که در یک سال آینده وزن خود را کاهش می دهند کمتر است و در پیگیری طولانی مدت افراد تحت جراحی باریاتریک (با سابقه آدنوم) نیز خطر سرطان کولورکتال به صورت بارزی کاهش می یابد. (۱۷) درمان دارویی ضد دیابت با ترکیبات دارویی بی گوانید باعث کاهش شیوع سرطان در بیماران دیابتی در برخی مطالعات شده است. (۱۶)

رابطه کاهش وزن عمدی با مرگ ومیر ناشی از سرطان:

میزان مرگ ومیر در افراد چاق دو تا سه برابر بیشتر از افراد با وزن طبیعی ، در پیگیری ۱۰ ساله بوده است (۳۲-۳۴) و در چاقی شکمی ، میزان مرگ و میر سرطان بیش از ۲۴٪ افزایش پیدا می کرد. (۷) اما با کاهش وزن عمدی ، ۵۰٪ کاهش مرگ ومیر سرطان در زنان و ۶۴٪ کاهش مرگ ومیر سرطان در مردان به صورت خام گزارش شده است. (۱۸ و ۳۵) درمان دارویی ضد دیابت با ترکیبات دارویی بی گوانید باعث کاهش مرگ ومیر سرطان در بیماران دیابتی در برخی مطالعات شده است. (۱۶)

مطالعه روی ۴۳۴۵۷ زن نژاد سفید چاق در سن بین ۶۴-۴۰ سال نشان داد که کاهش وزن عمدی به هر میزانی باعث ۲۰٪ کاهش مرگ و میر می شود که به طور اولیه و خام ۵۰-۴۰٪ کاهش مرگ ومیر به واسطه کاهش سرطان های مرتبط با چاقی است. در آنالیز دقیق تر ، کاهش وزن حداقل ۹ کیلوگرم در زنان چاق بدون عوارض باعث ۲۵٪ کاهش مرگ ومیر می شد اما کاهش وزن کمتر از ۹ کیلوگرم در بازه زمانی بیش از یک سال به صورت کم تا متوسط باعث افزایش مرگ و میر می گردید و دلیل

است. (۱ و ۲ و ۶ و ۲۵-۸) تومورهای بدخیم تر با تقسیم سلولی بیشتر و اندازه بزرگتر در افراد چاق رخ می دهند. (۷) چاقی در زمان کودکی باعث افزایش بروز سرطان در بزرگسالی می شود. سرطان کلورکتال ۶۰٪ بیشتر از دیگر افراد در این گروه بروز می کند و حتی می تواند باعث دو برابر شدن خطر مرگ و میر سرطان کولون در بزرگسالی شود. (۷ و ۲۱) چاقی باعث افزایش بروز سرطان های گوارشی به میزان ۲-۱/۵ برابر افراد با وزن طبیعی می شود (۱۵) و حتی باعث عود آدنوم های کلورکتال پیشرفته می گردد. (۱۷) البته یک زمان تاخیری در پیشرفت سرطان در افراد چاق وجود دارد و این زمان در سرطان های با مکانیسم افزایش هورمون استروژن (سرطان آندومتر و پستان پس از یائسگی) کوتاه تر است. (۷) در نهایت ، چاقی عامل بروز اکثر سرطان های با پیش آگهی بد می باشد. (۱۷ و ۱۸)

رابطه افزایش وزن با بروز سرطان های گوارشی:

بروز انواع سرطان ها به میزان ۸۰٪ ، به ازای هر ۵ واحد تفاوت BMI پایه با نسبت خطر (risk ratios) بالای ۱ افزایش پیدا می کند. (۵) در یک مقاله مروری نظام مند به ازای هر 5 kg/m^2 افزایش BMI خطر نسبی سرطان مری ۱/۵۲ ($p < 0.0001$) و خطر نسبی سرطان کولون ۱/۲۴ ($p < 0.0001$) در مردان و در زنان خطر نسبی سرطان مری ۱/۵۱ ($p < 0.0001$) و خطر نسبی سرطان کیسه صفرا ۱/۵۹ ($p = 0.04$) افزایش پیدا می کرد. (۶ و ۱۱)

مکانیسم کاهش وزن عمدی روی بروز سرطان:

$\alpha 1$ TNF فعالیت انسولین را مهار می کند و مهمترین سیتوکین در گردش است که با کاهش وزن کاهش می یابد. یک مکانیسم بالقوه قابل برگشت بروز مقاومت به انسولین در افراد چاق می باشد. (۲۶) سطح اینترلوکین ۶ و ۱۸ نیز با کاهش وزن کاهش می یابند و به خصوص کاهش سطح اینترلوکین ۶ باعث بهبود حساسیت به انسولین می شود. (۲۲ و ۲۷ و ۲۸) سطح آدیپونکتین پلازما با کاهش وزن افزایش می یابد. (۲۹) همچنین ، سطوح استروژن و گلبولین متصل به هورمون های جنسی با کاهش وزن عمدی افزایش پیدا می کنند و تقریباً به ازای هر ۱۰٪ کاهش وزن ، سطح استرادیول آزاد یک سوم کاهش پیدا می کند. پس از کاهش وزن ، سطوح CRP^2 به نسبت سه به یک کاهش می یابد. اما تغییرات IGF-1 و پروتئین باند شونده به IGF پس از کاهش وزن جزئی و ناپایدار هستند. (۲۲)

ارتباط کاهش وزن عمدی با بروز سرطان های گوارشی:

اکثر مطالعات اپیدمیولوژیک ، فواید کاهش وزن روی کاهش بروز سرطان های مرتبط با چاقی را در زنان بیشتر از مردان نشان داده اند و اثر

^۱ Tumor necrosis factor alpha

^۲ C-Reactive Protein

کاهش وزن باشد. (۲۲ و ۱۵)

نتیجه گیری:

اکثر سرطان ها تحت تاثیر عوامل محیطی و شیوه زندگی می باشند و تنها درصد کوچکی از سرطان ها با عوامل ژنتیکی مرتبط هستند. به نظر می رسد سرطان های با پیش زمینه عوامل محیطی قابل پیشگیری خواهند بود. بروز سرطان در افراد چاق به صورت واضحی افزایش می یابد ولی ارتباط کاهش بروز سرطان با درمان چاقی شفاف نیست. (۵) شاید بروز سرطان در برخی مطالعات در افراد چاق با کاهش وزن عمدی به نسبت گروه کنترل کمتر باشد اما نوع سرطان های کاهش یافته مشخص نشده است. (۶ و ۴۱) میزان مرگ و میر در افراد با کاهش وزن عمدی (حداقل یک کیلوگرم) $30\% - 24\%$ از افراد بدون کاهش وزن کمتر گزارش شده است اما همه علل مرگ و میر در افراد چاق سالم و غیر سالم (با عوارض) با کاهش وزن عمدی کاهش نمی یابند. (۳ و ۴۲ و ۴۳) جراحی باریاتریک پروگنوز سرطان در بیماران چاق موربید را بهبود بخشیده است. (۲۱) در مطالعات هیچ شواهدی در حمایت از کاهش وزن عمدی در افراد چاق سالم (بدون عوارض) برای افزایش طول عمر افراد نیست و تنها این افراد به تغییر شیوه زندگی، رعایت رژیم غذایی و فعالیت فیزیکی تشویق می شوند. (۳۷) زیرا هرچند کاهش وزن می تواند کیفیت زندگی افراد چاق را بهبود بخشد اما به دلیل افزایش مرگ و میر در این گروه، بهتر است در ارایه روش های تهاجمی درمان کاهش وزن به افراد چاق سالم محتاط بود. (۳۰)

شواهد نشان می دهند که تنها تغییر شیوه زندگی و انجام حداقل ۳۰ دقیقه فعالیت فیزیکی متوسط تا شدید در بیش از ۵ روز هفته می تواند از طریق کاهش بیومارکرهای التهابی از برخی از سرطان ها مثل سرطان پستان، کولون و احتمالاً پروستات، ریه و آندومتر پیشگیری کند. (۸ و ۱۷ و ۱۹ و ۳۹ و ۴۴ و ۴۵ و ۴۶) البته مطالعات بیشتری لازم است تا اثر روش های کاهش وزن، ثبات و حفظ کاهش وزن و توجه به ترکیب بدن را بر روی افراد چاق بررسی نمایند. (۳۷) مطالعاتی روی ارتباط مکانیسم های سرطان در چاقی، می توانند اثرات مفید کاهش وزن عمدی را روی واسطه های ایجاد سرطان شفاف نمایند. (۵ و ۹) در حال حاضر، اکثر مطالعات انجام گرفته به دلیل محدودیت اخلاقی و عدم امکان مداخله تصادفی برای مدت طولانی در افراد چاق، قابل بسط به کل جامعه نمی باشند. (۵)

REFERENCES:

- Nozari N, Pourshams A, Mokhtare M. Review of Current Anti-Obesity Drugs in Obese Adults. *Govaresh* 2015;20:18-26.
- Nozari N, Pourshams A, Mokhtare M. Gastroenterologist Role in Bariatric Surgeries. *Govaresh* 2015; 20:151-60.
- Mctigue K, Harris R, Hemphil B, lux L, Sutton S, Bunton A, et al. Screening and interventions for obesity in adults: summary of the evidence for the U.S. preventive services task force. *Ann Intern Med* 2003;139:933-49.
- Apple L, Clark J, Yeh H, Wang N, Coughlin J, Daumit G, et al. Comparative effectiveness of weight loss interventions in clinical practice. *N Engl J Med* 2011; 365:1959-68.
- Sjostrom L, Gummesson A, Sjostrom CD, Narbro K, Peltonen M, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on cancer incidence in obese patients in Sweden (Swedish Obese Subjects Study): a prospective, controlled intervention trial. *Lancet Oncol* 2009;10:653-62.
- Donohe CL, Pidgeon GP, Lysaght J, Reynolds JV. *Obesity and gastrointestinal cancer* 2010;97:628-42.

آن شرایط سلامت پایه (بدون عوارض) افراد مورد مطالعه بود. (۳۶) به طور کلی، در یک متآنالیز بین خطر نسبی همه علل مرگ و میر با کاهش وزن عمدی رابطه معنی داری ($RR=1.01$; $p=0.189$) دیده نشد اما در آنالیز جزئی تر مشاهده کردند که در افراد سالم چاق خطر نسبی مرگ و میر 1.11% با کاهش وزن افزایش می یابد اما در افراد غیرسالم (با عوارض) چاق خطر نسبی مرگ و میر 0.87% کاهش می یابد. (۳۷)

چرا کاهش وزن عمدی اثرات متفاوتی روی بروز و مرگ و میر سرطانهای گوارشی در مطالعات داشته است؟

یک احتمال این است که افراد چاق سالم تمایل بیشتری به تغییر شیوه زندگی (کاهش جذب چربی یا افزایش سطح فعالیت فیزیکی) دارند و از طرف دیگر، اغلب افراد چاق غیر سالم نیز راغب مداخلات پزشکی برای کاهش وزن عمدی سریع هستند. بنابراین مشکل است که بتوان اثرات کاهش وزن عمدی در افراد چاق سالم و غیر سالم را با هم مقایسه کرد. نتایج مطالعه فرامینگهام نشان داد که کاهش وزن حاصل کاهش چربی بدن باعث کاهش همه علل مرگ و میر می شود اما کاهش وزن حاصل کاهش توده عضلانی باعث افزایش مرگ و میر خواهد شد. بنابراین لازم است در مطالعات بعدی به نسبت توده عضلانی به چربی و نحوه توزیع چربی در بدن توجه داشت. عامل فعالیت فیزیکی یا تناسب اندام می تواند روی وزن بدن، عوارض و مرگ و میر همزمان تاثیرگذار باشد و در اکثر مطالعات به این عامل قوی پیش بینی کننده مرگ و میر توجه نشده است. زیرا شیوه کاهش وزن با محدودیت دریافت انرژی با شیوه افزایش مصرف انرژی متفاوت است. (۳۷) جنس زن یک عامل موثر کاهش بروز سرطان در مطالعات بوده که می تواند ناشی از حضور تعداد بیشتر زنان در مطالعات جراحی های باریاتریک به نسبت مردان و اثر سرطان های (سرطان پستان و آندومتر) خاص زنان باشد. (۱۸ و ۳۸) چربی احشایی یک عامل خطر قوی برای بروز سرطان در زنان می باشد (۵ و ۱۰ و ۳۹) و برخی سرطان ها (کولون، مری و لوزالمعده) با چربی شکمی مرتبط هستند تا افزایش BMI. به طور کلی، در اکثر مطالعات خطر بروز سرطان در بیماران با کاهش وزن عمدی چندان کاهش نداشته است. (۶ و ۱۰ و ۱۸ و ۳۵ و ۳۸) هنوز مرگ ناشی از سرطان یک علت شایع مرگ و میر بعد از جراحی های باریاتریک می باشد. (۱۱ و ۳۱ و ۴۰) و این شاید حاصل کاهش تاخیری سطوح بیومارکرهای سرطان پس از

7. Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obes* 2013;2013:291546.
8. Imayama I, Ulrich C, Alfano C, Wang C, Xiao L, Wener M, et al. Effects of a caloric restriction weight loss diet and exercise on inflammatory biomarkers in overweight/obese postmenopausal women: A randomized controlled trial. *Cancer Res* 2012;72:2314-26.
9. Kruijsdijk R, Wall E, Visseren F. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2009;18: 2569-78.
10. Wolin k, Carson K, Colditz G. Obesity and cancer. *Oncologist* 2010;15:556-65.
11. Picot J, Jones J, Colquitt JL, Gospodarevskaya E, Love-man E, Baxter L, et al. The clinical effectiveness and cost effectiveness of bariatric (weight loss) surgery for obesity: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2009;13:1-190, 215-357, iii-iv.
12. Pan S, Johnson K, Ugnat A, Wen S, Mao Y. Association of obesity and cancer risk in Canada. *Am J Epidemiol* 2004;159:259-68.
13. Kaaks R, Lukanova A. Effects of weight control and physical activity in cancer prevention. *Ann N Y Acad Sci* 2002;963:268-81.
14. Bray G. The underlying basis for obesity: relationship to cancer. *J Nutr* 2002; 132:3451S-3455S.
15. Kant, Hull M. Excess body weight and obesity-the link with gastrointestinal and hepatobiliary cancer. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011;8:224-38.
16. Djiogue S, Kamdje A, Vecchio L, Kipanyula M, Farahna M, Aldebasi Y, et al. Insulin resistance and cancer: the role of insulin and IGFs. *Endocr Relat Cancer* 2013 7;20:R1-R17.
17. Stead M, Craigie AM, Macleod M, Mckell J, Caswell S, Steele RJC, et al. Why are some people more successful at lifestyle change than others? Factors associated with successful weight loss in the BeWEL randomized controlled trial of adults at risk of colorectal cancer. *International journal of behavioral nutrition and physical activity* 2015; 12:87.
18. Wahnefried W, Platz E, Ligibel J, Blair C, Courneya K, Meyerhardt J, et al. The role of obesity in cancer Survival and recurrence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2012; 21:1244-59.
19. Gauci C, Delicata N. Prevention of cancer through lifestyle change and screening. *Journal of malta college of pharmacy practice* 2011;17:21-24.
20. Rodriguez C, Freedland S, Deka A, Jacobs E, McCullough M, Patel A, et al. Body mass index, weight change, and risk of prostate cancer in the cancer prevention study II nutrition cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007; 16:63-9.
21. Christou N, Lieberman M, Sampalis F, Sampalis J. Bariatric surgery reduces cancer risk in morbidly obese patients. *Surg Obes Relat Dis* 2008;4:691-5.
22. Byers T, Sedjo R. Does intentional weight loss reduce cancer risk? *Diabetes, obesity and metabolism* 2011;13:1063-1072.
23. Oh SW, Yoon YS, Shin SA. Effects of excess weight on cancer incidences depending on cancer sites and histologic findings among men: Korea national health insurance corpora-tion study. *J Clin Oncol* 2005;23:4742-54.
24. Medical Advisory Secretariat. Bariatric surgery: an evi-dence-based analysis. *Ontario Health Technology Assess-ment Series* 2005; 5(1).
25. Nozari N, Pourshams A. A review on the position of endos-copy techniques in obesity treatment. *Govaresh* 2016;21:7-19.
26. Dandona P, Weinstock R, Thusu k, Abdel-Rahman E, Aljada A, Wadden T. Tumor necrosis factor- α in sera of obese pa-tients: fall with weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 1998; 83:2907-10.
27. Esposito k, Pontillo A, Ciotola M, Palo C, Grella E, Nico-letti G, et al. Weight loss reduces interleukin 18 levels in obese women. *J Clin Endocrinol Metab* 2002; 87:3864-6.
28. Bastard J, Jardel C, Bruckert E, Blondy P, Capeau J, Laville M, et al. Elevated levels of interleukin 6 are reduced in se-rum and subcutaneous adipose tissue of obese women after weight loss. *J Clin Endocrinol Metab* 2000;85:3338-42.
29. Yang W, Lee W, Funahashi T, Tanaka S, Matsuzawa Y, Chao C, et al. weight reduction increases plasma levels of an adi-pose-derived anti-inflammatory protein, adiponectin. *J Clin Endocrinol Metab* 2001;86:3815-9.
30. Nilsson P. Is weight loss beneficial for reduction of morbidity and mortality? *Diabetes Care* 2008;31:S278-S83.
31. Sjostrom L. Review of the key results from the Swedish obese subjects (SOS) trial- a prospective controlled interven-tion study of bariatric surgery. *J Intern Med* 2013;273:219-34.
32. Gonzalez A, Hartge P, Cerhan J, Flint A, Hannan L, MacIn-nis R, et al. Body mass index and mortality among 1.46 mil-lion white adults. *N Engl J Med* 2010; 363:2211-9.
33. Vliengen E. Obesity and the elderly. *J Clin Gastroenterol* 2012;46:533-44.
34. Adams K, Schatzkin A, Harris T, Kipnis V, Mouw T, Barbash R, et al. Overweight , obesity , and mortality in a large pro-spective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med* 2006;55:763-78.
35. Wannamethee S. Shaper G. Lennon L. Reasons for inten-tional weight loss, unintentional weight loss, and mortality in older men. *Arch Intern Med* 2005; 165:1035-40.
36. Williamson D, Pamuk E, Thun M, Flanders D, Byers T, Heath C. Prospective study of intentional weight loss and mortality in never-smoking overweight US white women aged 40-64 years. *Am J Epidemiol* 1995; 141:1128-41.
37. Harrington M, Gibson S, Cottrell R. A review and meta-anal-ysis of the effect of weight loss on all-cause mortality risk. *Nutr Res Rev* 2009;22:93-108.
38. Neovius M, Narbro K, Keating C, Peltonen M, Sjöholm K, Agren G. Health care use during 20 years following bariatric surgery. *JAMA* 2012; 308:1132- 41.
39. Friedenreich C, Orenstein M. Physical activity and cancer prevention: etiologic evidence and biological mechanisms. *J Nutr* 2002;132:3456S-4S.
40. Sjostrom L. Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study. *Int J Obes*

- (Lond) 2008;32 Suppl 7:S93-7.
41. Christou N, Sampalis J, Liberman M, Look D, Auger S, Mclean A, et al. Surgery decreased long-term mortality, Morbidity, and health care use in morbidly obese patients. *Ann Surg* 2004;240:416-24.
 42. Gregg E, Gerzoff R, Thompson T, Williamson D. Intentional weight loss and death in overweight and obese U.S. adults 35 years of age and older. *Ann Intern Med* 2003;138:383-9.
 43. Williamson D, Thompson T, Thun M, Flanders D, Pamuk E, Byers T. Intentional weight loss and mortality among overweight individuals with diabetes. *Diabetes Care* 2000; 23:1499-504.
 44. Ryan A, Nicklas B. Reductions in plasma cytokine levels with weight loss improve insulin sensitivity in overweight and obese postmenopausal women. *Diabetes Care* 2004;27:1699-705.
 45. Vainio H, Kaaks R, Bianchini F. Weight control and physical activity in cancer prevention: international evaluation of the evidence. *Eur J Cancer Prev* 2002;11 Suppl 2:S94-100.
 46. Nozari N. Screening and management of metabolic syndrome. *SEMJ* 2011; 12: 144-9.