



Original

Relación del síndrome metabólico con el cáncer de mama posmenopáusico



Ozgur Ekinci^a, Tunc Eren^{a,*}, Melike Kurtoglu Yakici^b, Aman Gapbarov^a,
Muhammet Ali Aydemir^a, Zuhail Aydan Saglam^b y Orhan Alimoglu^a

^a Departamento de Cirugía General, Facultad de Medicina, Istanbul Medeniyet Üniversitesi, Estambul, Turquía

^b Departamento de Medicina Familiar, Facultad de Medicina, Istanbul Medeniyet Üniversitesi, Estambul, Turquía

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 3 de diciembre de 2019

Aceptado el 30 de diciembre de 2019

On-line el 18 de marzo de 2020

Palabras clave:

Mama

Diabetes

Endocrino

Cirugía general

Neoplasias

RESUMEN

Introducción: El síndrome metabólico (SM) se asocia con un aumento del riesgo de diabetes mellitus (DM) y cardiopatía coronaria. El SM también puede estar asociado con un aumento del riesgo de algunos cánceres frecuentes. El objetivo de este estudio fue determinar la relación entre el SM y el cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas.

Métodos: Estudio de cohortes prospectivo de mujeres posmenopáusicas. Dicha cohorte se dividió en dos grupos: el «grupo con un diagnóstico benigno», formado por mujeres a las cuales se les realizó un seguimiento por cribado del cáncer de mama, y el «grupo con un tumor maligno», formado por pacientes con cáncer de mama diagnosticado por biopsia. Se analizaron como variables a estudio la edad, peso, altura, índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal, glucosa sérica, LDL, HDL y niveles de insulina. Se utilizó la fórmula del modelo homeostático HOMA-IR para evaluar la resistencia a la insulina. Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas cuando $p < 0,05$.

Resultados: Doscientas mujeres con una media de edad de $61,5 \pm 9,6$ años (rango: 37-93) se inscribieron en el estudio que consta de 150 (75%) pacientes en el grupo con un diagnóstico benigno y 50 (25%) pacientes en el grupo con un tumor maligno. El IMC y el perímetro abdominal fueron mayores en el grupo con un tumor maligno ($p < 0,05$). La incidencia de DM y SM fue mayor en el grupo con un tumor maligno ($p < 0,005$). En el grupo con un tumor maligno se detectaron incidencias mucho más altas en relación con los niveles glucémicos en ayunas >100 mg/dl, los niveles de insulina > 10 mUI/l y puntuaciones en el HOMA-IR $> 2,7$ ($p < 0,05$).

Conclusiones: Existe relación entre el SM y el cáncer de mama posmenopáusico. Son necesarios más estudios para establecer métodos de protección para la prevención del cáncer de mama en mujeres con SM.

© 2020 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: drtunceren@gmail.com (T. Eren).

<https://doi.org/10.1016/j.ciresp.2019.12.015>

0009-739X/© 2020 AEC. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Todos los derechos reservados.

Relationship Between Metabolic Syndrome and Postmenopausal Breast Cancer

A B S T R A C T

Keywords:

Breast
Diabetes
Endocrine
General surgery
Cancer

Introduction: Metabolic syndrome is associated with an increased risk of diabetes mellitus (DM) and coronary heart disease. It may also be associated with a higher risk of some common cancers. The objective of this study was to determine the relationship between metabolic syndrome and breast cancer in postmenopausal women.

Methods: We present a prospective cohort study of postmenopausal women. This cohort was divided into two groups: the «benign diagnosis group», including women who were studied after breast cancer screening; and the «malignant tumor group», including patients with breast cancer that had been diagnosed by biopsy. Age, weight, height, body mass index (BMI), abdominal perimeter, serum glucose, LDL, HDL and insulin levels were analyzed as variables under study. The HOMA-IR homeostatic model formula was used to assess insulin resistance. The differences were considered statistically significant when $P < .05$.

Results: Two hundred women with a mean age of 61.5 ± 9.6 (range: 37-93) were enrolled in the study, consisting of 150 (75%) patients with a benign diagnosis and 50 (25%) patients with a malignant tumor. BMI and abdominal perimeter were higher in the group with a malignant tumor ($P < .05$). The incidence of DM and metabolic syndrome was higher in the malignant tumor group ($P < .005$). In the malignant tumor group, much higher incidences correlated with fasting glycemic levels > 100 mg/dL, insulin levels > 10 mIU/L and HOMA-IR scores > 2.7 ($P < .05$).

Conclusions: There is a relationship between metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer. More studies are needed to establish methods for the prevention of breast cancer in women with metabolic syndrome.

© 2020 AEC. Published by Elsevier España, S.L.U. All rights reserved.

Introducción

El síndrome metabólico (SM) está constituido por un grupo de enfermedades causadas por etiologías genéticas y ambientales, y con más de un factor de riesgo cardiovascular. Hiperglucemia, hipertensión (HT), dislipidemia, obesidad visceral e hipercoagulabilidad son los componentes del SM. El principal mecanismo fisiopatológico del SM es la resistencia de los tejidos diana al uso de glucosa inducida por insulina. El SM se ha convertido en una epidemia en los países desarrollados y en vías de desarrollo, donde se han producido cambios en el estilo de vida¹. Según otra definición del SM, se trata de una endocrinopatía mortal en que se combinan entre sí la obesidad abdominal causada por la resistencia a la insulina, la intolerancia a la glucosa, la dislipidemia, la HT y la cardiopatía coronaria (CPC)².

La prevalencia del SM varía en función del país y según las características étnicas de la sociedad, la nutrición y el estilo de vida, y los criterios diagnósticos utilizados para el cribado de esta enfermedad^{3,4}. En los últimos años, se ha observado un aumento importante del número de pacientes con SM en todo el mundo, directamente proporcional al aumento de la prevalencia de la obesidad y la diabetes mellitus (DM)⁵. Se ha establecido que el SM desempeña un papel en el desarrollo de varios tipos de cáncer, entre los cuales se encuentra el cáncer de mama, que es el tipo de cáncer más frecuente en las mujeres, aunque el mecanismo aún no está claro⁶. Además, en las mujeres, el cáncer de mama es el cáncer potencialmente mortal más frecuente de todos^{7,8}. La incidencia

general del cáncer de mama continúa aumentando en todo el mundo y, desde 1970 hasta la actualidad, esta tasa ha pasado de 1/18 a 1/8 mujeres⁹. Cuando se analiza la distribución por edad del cáncer de mama, más de la mitad de los casos ocurren en pacientes de más de 50 años y el 55% son posmenopáusicas¹⁰. En la mayoría de los casos se desconoce la etiología, si bien se han definido varios factores de riesgo para el cáncer de mama, entre los cuales los más importantes son el sexo femenino y la edad avanzada¹¹. En estudios recientes se ha demostrado que la obesidad y las afecciones relacionadas con esta desempeñan un papel importante en la historia natural de dicho cáncer. Además, se ha demostrado que la obesidad y la resistencia a la insulina están relacionadas con un mal pronóstico en el cáncer de mama avanzado^{12,13}.

El objetivo de este estudio es establecer la relación entre el cáncer de mama y el SM en mujeres posmenopáusicas.

Métodos

Este estudio de cohortes prospectivo se llevó a cabo en el Departamento de Cirugía General junto con el Departamento de Medicina Familiar del mismo centro durante el período de un año. Todos los procedimientos realizados se ajustaban a la Declaración de Helsinki de 1964 y sus enmiendas posteriores, o a normas éticas comparables. Se obtuvo la aprobación ética del Comité de Ética de Investigación Clínica del centro y se obtuvo el consentimiento informado de cada participante en el estudio.

A cada paciente se le realizó la detección, se le diagnosticó y se le trató en la misma unidad, y se las dividió en 2 grupos: el «grupo con un diagnóstico benigno» y el «grupo con un tumor maligno». El «grupo con un diagnóstico benigno» estaba formado por mujeres posmenopáusicas voluntarias seleccionadas al azar, a las cuales se les realizó un seguimiento por cribado de cáncer de mama en el Departamento de Medicina Familiar, con visitas periódicas de consulta externa sin ninguna evidencia del desarrollo del cáncer de mama. El «grupo con un tumor maligno» estaba formado por pacientes que recibieron tratamiento quirúrgico por cáncer de mama diagnosticado por biopsia en el Departamento de Cirugía General, cuyas muestras postoperatorias, según se confirmó histopatológicamente, eran compatibles con tumor maligno de mama. Estos 2 grupos se formaron por separado ya que ninguna de las pacientes del «grupo con un diagnóstico benigno» pasó al «grupo con un tumor maligno» a causa de algún tumor maligno recientemente desarrollado.

El SM en una paciente se definió como la existencia de, al menos, DM, intolerancia a la glucosa o resistencia a la insulina, acompañado, en cada caso, de 2 de las enfermedades responsables de este síndrome, como HT, dislipidemia y obesidad abdominal.

Se excluyó a las mujeres premenopáusicas, mujeres a quienes se les había inducido la menopausia quirúrgicamente, a las menores de 18 años, hombres y mujeres con antecedentes de cirugía de cáncer de mama o terapia neoadyuvante/adyuvante.

Además de los datos demográficos, se analizaron: edad, peso, altura, índice de masa corporal (IMC), perímetro abdominal, glucosa sérica, lipoproteínas de baja densidad (LDL), lipoproteínas de alta densidad (HDL) y niveles de insulina. Se utilizó la fórmula del modelo homeostático HOMA-IR para evaluar la resistencia a la insulina, calculada mediante la ecuación $[HOMA-IR = \text{insulina sérica en ayunas} \times \text{glucemia en ayunas} / 405]$, para determinar la resistencia a la insulina. Se considera que el valor normal de HOMA-IR es $< 2,7$ y que las personas con un nivel de $HOMA-IR \geq 2,7$ presentan varios niveles de resistencia a la insulina¹⁴.

Se utilizó el programa estadístico Number Cruncher Statistical System 2007 (Kaysville, Utah, EE. UU.) para el análisis estadístico. Además de los métodos estadísticos descriptivos (media, mediana, frecuencia, razón de posibilidades, mínimo y máximo), se utilizaron la prueba de la χ^2 de Pearson, la prueba exacta de Fisher, la prueba de Fisher-Freeman-Halton y la corrección de continuidad de Yates para la comparación de datos cualitativos. Un valor de $p < 0,05$ se consideró estadísticamente significativo.

Resultados

Una cohorte de 200 mujeres posmenopáusicas con una media de edad de $61,5 \pm 9,6$ (intervalo: 37-93) años se inscribieron en el estudio, formado por 150 pacientes (75%) en el grupo con un diagnóstico benigno y 50 (25%) pacientes en el grupo con un tumor maligno. Los datos demográficos y los resultados de laboratorio se resumen en las tablas 1 y 2.

Cuando se analizó el peso de las participantes, se observó que 99 (66%) pacientes del grupo con un diagnóstico benigno

Tabla 1 – Datos demográficos

Datos demográficos	Mín.-máx. (mediana)	Media \pm DE
Años (años)	37-93 (60)	61,5 \pm 9,6
Peso (kg)	45-135 (75)	76,7 \pm 15,6
Altura (cm)	143-173 (160)	158,9 \pm 5,6
DE: desviación estándar; máx.: máximo; mín.: mínimo.		

Tabla 2 – Parámetros de laboratorio

Parámetros de laboratorio	Mín.-máx. (mediana)	Media \pm DE
Glucemia en ayunas (mg/dl)	67-339 (95)	106,4 \pm 37,8
Colesterol de las LDL (mg/dl)	68-300 (134,50)	143,9 \pm 50,7
Insulina (mUI/l)	3,6-38,9 (7,0)	9,6 \pm 5,6
DE: desviación estándar; LDL: lipoproteínas de baja densidad; máx.: máximo; mín.: mínimo.		

pesaban entre 66 y 85 kg, y estas cifras eran más altas que en el grupo con un tumor maligno ($p = 0,005$). En cambio, el número de pacientes que pesaban más de 106 kg era mayor en el grupo con un tumor maligno ($p = 0,001$). De acuerdo con los valores de IMC de las participantes, se encontró que 72 (48%) pacientes del grupo con un diagnóstico benigno tenían valores de IMC entre 25 y 29,9 kg/m^2 y este valor fue más alto que en el grupo con un tumor maligno ($p = 0,005$), mientras que 17 (34%) pacientes del grupo con un tumor maligno mostraban valores de IMC superiores a 35 kg/m^2 , que aumentó considerablemente en comparación con el grupo con un diagnóstico benigno ($p = 0,001$). El número de pacientes con un perímetro abdominal entre 89 y 105 cm fue mucho mayor en el grupo con un diagnóstico benigno ($p = 0,001$), mientras que se halló un perímetro abdominal por encima de 106 cm en 29 (58%) pacientes del grupo con un tumor maligno, lo que ponía de manifiesto un valor considerablemente mayor que en el grupo con un diagnóstico benigno ($p = 0,001$) (tabla 3).

La incidencia de DM en el grupo con un diagnóstico benigno fue muy inferior que en el grupo con un tumor maligno ($p = 0,005$). En este último grupo, el número de pacientes con un diagnóstico de DM durante un período de más de 15 años fue considerablemente mayor que en el grupo con un diagnóstico benigno ($p = 0,02$). Cuando se analizó a las pacientes que cumplían los criterios de SM, se encontró que a 29 (58%) pacientes se les había diagnosticado SM en el grupo con un tumor maligno, mientras que 52 (35%) recibieron este diagnóstico en el grupo con un diagnóstico benigno, lo que revelaba que la incidencia del SM era mucho mayor entre las pacientes con cáncer de mama ($p = 0,006$). Del mismo modo, el número de pacientes sin SM en el grupo con un diagnóstico benigno fue mucho mayor que en el grupo con un tumor maligno ($p = 0,006$) (tabla 4).

Respecto a los niveles glucémicos en ayunas, los valores < 100 mg/dl fueron más frecuentes en el grupo con un diagnóstico benigno ($p = 0,001$). En cambio, en el grupo con un tumor maligno se detectó que la mayoría de las pacientes tenían niveles de glucosa > 100 mg/dl ($p = 0,003$). El número de pacientes con niveles basales de insulina sérica < 8 mUI/l fue mucho mayor en el grupo con un diagnóstico benigno, mientras que el número de pacientes con niveles de insulina

Tabla 3 – Comparaciones de edad y parámetros de obesidad entre los grupos del estudio

		Grupo con un diagnóstico benigno		Grupo con un tumor maligno		p
		n (%)		n (%)		
Años (años)	≤ 55	46 (30,7)		14 (28,0)		^a 0,534
	56-65	53 (35,3)		22 (44,0)		
	≥ 66	51 (34,0)		14 (28,0)		
Peso (kg)	45-65	37 (24,7)		11 (22,0)		^b 0,001*
	66-85	99 (66,0)		21 (42,0)		
	86-105	14 (9,3)		7 (14,0)		
	≥ 106	0 (0,0)		11 (22,0)		
IMC (kg/m ²)	18,5-24,9 (normal)	19 (12,7)		8 (16,0)		^a 0,001*
	25-29,9 (sobrepeso)	72 (48,0)		12 (24,0)		
	30-34,9 (obesidad de clase I)	42 (28,0)		13 (26,0)		
	≥ 35 (obesidad de clase II)	17 (11,3)		17 (34,0)		
Perímetro abdominal (cm)	81-88	16 (10,7)		6 (12,0)		^a 0,001*
	89-105	89 (59,3)		15 (30,0)		
	≥ 106	45 (30,0)		29 (58,0)		

IMC: índice de masa corporal; n: número de pacientes.
^a Prueba de la χ^2 de Pearson.
^b Prueba de Fisher-Freeman-Halton.
* $p < 0,01$.

Tabla 4 – Comparaciones de los parámetros de diabetes y síndrome metabólico entre los grupos del estudio

		Grupo con un diagnóstico benigno		Grupo con un tumor maligno		p
		n (%)		n (%)		
Diagnóstico de diabetes y duración (años)	Ninguno	107 (71,3)		24 (48,0)		^a 0,003*
	< 1	2 (1,3)		3 (6,0)		
	1-5	15 (10,0)		10 (20,0)		
	6-10	6 (4,0)		4 (8,0)		
	10-15	14 (9,3)		2 (4,0)		
	> 15	6 (4,0)		7 (14,0)		
Síndrome metabólico	No	98 (65,3)		21 (42,0)		^b 0,006*
	Sí	52 (34,7)		29 (58,0)		

n: número de pacientes.
^a Prueba de Fisher-Freeman-Halton.
^b Prueba de corrección de continuidad de Yates.
* $p < 0,01$.

> 10 mUI/l aumentó sobremanera en el grupo con un tumor maligno ($p = 0,001$ y $p = 0,002$, respectivamente). También se analizaron los niveles de HOMA-IR, lo que mostró que el HOMA-IR > 2,7 era mucho más frecuente en el grupo con un tumor maligno ($p = 0,001$). No hubo diferencias respecto a los niveles de colesterol HDL entre los grupos de estudio ($p > 0,05$). Cuando se examinaron los niveles de colesterol LDL de ambos grupos, se detectó que 16 (26%) pacientes del grupo con un tumor maligno tenían LDL ≥ 190 mg/dl, lo que revelaba un valor más alto que en el grupo con un diagnóstico benigno ($p = 0,009$). La mayoría del grupo con un diagnóstico benigno tenía niveles de LDL entre 80 y 129 mg/dl ($p = 0,023$) (tabla 5).

Discusión

El SM es un grupo de factores de riesgo de DM y enfermedad cardiovascular que se ha convertido en un problema importante en todo el mundo¹⁵. Entre estos factores de riesgo se encuentran obesidad, intolerancia a la glucosa, HT,

niveles elevados de triglicéridos y niveles bajos de colesterol de las HDL¹⁶. El SM también se asocia con mayor riesgo de algunos tipos de cáncer¹⁷. Así, en este estudio se objetiva que existe mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama si se presentaba SM subyacente en mujeres posmenopáusicas. Además, las investigaciones de los componentes del SM revelaron diferencias importantes entre los 2 grupos de nuestro estudio.

La obesidad puede provocar la alteración de los niveles de hormonas circulantes y factores de crecimiento, lo que puede producir mayor carcinogénesis¹⁸. En un estudio de cohortes que comparaba el cáncer de mama posmenopáusico con la obesidad a lo largo de un seguimiento de 5 años, hubo una relación proporcional entre cáncer de mama y valores elevados de IMC desde los 18 años¹⁹. También hay estudios que revelan mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas, además de peores resultados clínicos en todas las edades asociados con valores elevados de IMC¹⁸. En este estudio, según los valores del IMC, el número de pacientes del grupo con un tumor maligno con un IMC ≥ 35 fue mucho más elevado que en el grupo con un diagnóstico benigno.

Tabla 5 – Distribución de los resultados de laboratorio entre los grupos de estudio

		Grupo con un diagnóstico benigno	Grupo con un tumor maligno	p
		n (%)	n (%)	
Glucemia en ayunas (mg/dl)	< 100	106 (70,7)	20 (40,0)	^a 0,001*
	100-126	23 (15,3)	18 (36,0)	
	> 126	21 (14,0)	12 (24,0)	
Insulina (mUI/l)	< 8	97 (64,7)	16 (32,0)	^a 0,001*
	8-10	20 (13,3)	11 (22,0)	
	> 10	33 (22,0)	23 (46,0)	
HOMA-IR	< 2,7	107 (71,3)	18 (36,0)	^b 0,001*
	≥ 2,7	43 (28,7)	32 (64,0)	
Colesterol de las HDL (mg/dl)	≥ 50	79 (52,7)	23 (46,0)	^b 0,514
	< 50	71 (47,3)	27 (54,0)	
Colesterol de las LDL (mg/dl)	< 80	11 (7,3)	6 (12,0)	^c 0,009*
	80-129	66 (44,0)	9 (18,0)	
	130-159	36 (24,0)	13 (26,0)	
	160-189	16 (10,7)	9 (8,7)	
	≥ 190	21 (14,0)	16 (26,0)	

HDL: lipoproteínas de alta densidade; LDL: lipoproteínas de baja densidade; n: número de pacientes.

^a Prueba de la χ^2 de Pearson.

^b Prueba de corrección de continuidad de Yates.

^c Prueba de Fisher-Freeman-Halton.

* $p < 0,01$.

Algunos estudios en mujeres posmenopáusicas indican que existe mayor riesgo de cáncer de mama con unos valores de perímetro abdominal más altos, lo que demuestra el hecho de que, como marcador de las consecuencias metabólicas de la obesidad, parece que la obesidad abdominal influye en el riesgo de cáncer de mama²⁰. Aunque existe alguna controversia, varios estudios de cohortes y de casos y controles respaldan estos hallazgos^{21,22}. En la mayoría de esos estudios, el límite superior del perímetro abdominal se estableció en 88 cm²³. En este estudio, el número de pacientes con un perímetro abdominal entre 89 y 105 cm fue mucho mayor en el grupo con un diagnóstico benigno, mientras que en el grupo con un tumor maligno, el número de pacientes con un perímetro abdominal ≥ 106 cm fue considerablemente mayor.

La hiperglucemia crónica en pacientes con DM se desarrolla como resultado de la resistencia a la insulina que reduce la absorción de glucosa por el tejido muscular y reduce el almacenamiento de glucosa en el hígado, lo que produce niveles glucémicos elevados²⁰. En biología del cáncer, dado que las células neoplásicas utilizan glucosa para su proliferación, se puede considerar que unos niveles más elevados de glucosa circulante pueden estimular la carcinogénesis²⁰. Junto con el aumento de los niveles de estrógenos o el factor de crecimiento similar a la insulina I, el desarrollo de resistencia a la insulina puede representar un factor de riesgo del cáncer de mama²⁴. Se ha encontrado que la resistencia a la insulina está asociada con obesidad, HT, dislipidemia e intolerancia a la glucosa, y en algunos estudios se ha demostrado una relación entre los niveles glucémicos en ayunas y el cáncer de mama²⁴. También se encontró una relación similar en nuestro estudio ya que en el grupo con un tumor maligno, el número de pacientes diabéticas fue considerablemente mayor que en el grupo con un diagnóstico benigno. Aunque la DM es una de las enfermedades más comunes en la edad posmenopáusica entre la población normal, se encontraron valores elevados en el grupo con cáncer de mama, no solo en nuestro estudio sino

también en muchos otros parecidos²⁵. Por tanto, el tratamiento de la DM ha demostrado ser fundamental, una vez más.

Además de los efectos metabólicos de la insulina, también induce actividad mitógena que puede producir la proliferación de las células epiteliales mamarias normales, y el aumento de la proliferación por la hiperinsulinemia puede provocar el desarrollo de cáncer de mama²⁶. Hay estudios que indican la asociación entre la hiperinsulinemia y el aumento del riesgo de cáncer de mama²⁰. Coherentemente, en este estudio, el número de pacientes con niveles basales de insulina sérica < 8 mUI/l fue considerablemente mayor en el grupo con un diagnóstico benigno, mientras que el número de pacientes con niveles de insulina > 10 mUI/l fue mucho mayor en el grupo con un tumor maligno.

El valor normal de la fórmula HOMA-IR es $< 2,7$ y se considera que las personas con un nivel de HOMA-IR $\geq 2,7$ presentan varios niveles de resistencia a la insulina¹⁴. Los valores más elevados de HOMA-IR se han asociado con mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. Sin embargo, en el cáncer de mama diagnosticado antes de los 55 años, no se observó ninguna relación importante²⁷. En nuestro estudio, un valor de HOMA-IR $> 2,7$ fue mucho más frecuente en el grupo con un tumor maligno. Los resultados de este estudio fueron parecidos a otros en los que el valor de corte de la puntuación HOMA-IR se estableció en 2,5, aunque decidimos que 2,7 es el valor de corte basado en las últimas guías^{14,16,27}. Dado que los valores de glucemia e insulina en ayunas se utilizan para el cálculo de la fórmula HOMA-IR, se estableció una correlación positiva con las puntuaciones HOMA-IR y el cáncer de mama.

Los cambios en el perfil de lípidos séricos con una reducción de los niveles de colesterol de las HDL y un aumento de los niveles de colesterol total, colesterol de las LDL y triglicéridos se conocen como dislipidemia. Dado que el colesterol es un precursor de las hormonas esteroides, se considera que el riesgo de cáncer de mama aumenta en las mujeres dislipidémicas, especialmente con niveles elevados de colesterol de las LDL²⁰. En

cambio, se ha detectado que las mujeres con niveles elevados de colesterol de las HDL presentan menor riesgo de cáncer de mama²⁰. Después de investigar la relación entre los niveles de colesterol sérico y el riesgo de cáncer de mama, varios estudios revelaron que con el aumento del colesterol total y el colesterol de las LDL y la reducción de los niveles de colesterol de las HDL se presentaba mayor riesgo de cáncer de mama; además, se comunicó que estos valores estaban más relacionados en mujeres posmenopáusicas^{18,20,28}. En este estudio se encontró que los niveles de colesterol de las LDL eran mucho más altos en el grupo con un tumor maligno, aunque el colesterol de las LDL únicamente no es un criterio de diagnóstico del SM. Nuestra interpretación es que los niveles elevados de LDL podrían deberse a otros factores ambientales, como cambios en los hábitos alimentarios y menor nivel de actividad física.

En su estudio prospectivo con 4.888 mujeres, Kabat et al. comunicaron que 165 pacientes desarrollaron cáncer de mama después de un período de seguimiento de 8 años y concluyeron que no había relación entre un SM subyacente y el cáncer de mama²⁹. En cambio, en un estudio de casos y controles realizado por Rosato et al. se evaluó a 3.869 pacientes con cáncer de mama posmenopáusico y a un grupo de control de 4.082 mujeres posmenopáusicas. Se diagnosticó SM cuando se cumplían, al menos, 3 de los criterios, es decir, DM, HT, hiperlipidemia y obesidad. El número de pacientes que cumplieron, al menos, 3 de estos criterios fue mucho mayor en el grupo de cáncer de mama²⁸. En un estudio de casos y controles realizado por Wang et al. con 43 pacientes con cáncer de mama posmenopáusico y 86 pacientes en el grupo de control, las mujeres que cumplieron con 4 de los criterios de SM mostraron mayor riesgo de cáncer de mama posmenopáusico¹⁸. En nuestro estudio, se encontró que la incidencia de SM en el grupo con un tumor maligno fue considerablemente mayor que en el grupo con un diagnóstico benigno.

Entre los inconvenientes de nuestro estudio pueden citarse el hecho de que este se haya realizado en un único centro, el tamaño de la muestra relativamente pequeño, el hecho de no tener en cuenta las características étnicas que pueden afectar a los diferentes criterios diagnósticos y definitivos del SM, y no investigar las características del estilo de vida de las pacientes.

En conclusión, se objetiva asociación entre el SM y el desarrollo de cáncer de mama posmenopáusico. Por ello, debe realizarse un diagnóstico precoz y tratamiento precoz del SM en las mujeres posmenopáusicas. Son necesarios más estudios para establecer métodos de protección para prevenir el desarrollo del cáncer de mama en mujeres con SM.

Financiación

Todos los autores declaran que no existe ninguna fuente de financiación y que no hay ningún incentivo económico comercial directo o indirecto asociado con la publicación de este artículo.

Autoría

Diseño del estudio: Ozgur Ekinci, Tunc Eren, Melike Kurtoglu Yakici, Zuhail Aydan Saglam, Orhan Alimoglu.

Búsqueda bibliográfica: Ozgur Ekinci, Tunc Eren, Melike Kurtoglu Yakici.

Recopilación de datos: Ozgur Ekinci, Melike Kurtoglu Yakici, Aman Gapbarov, Muhammet Ali Aydemir.

Análisis de datos: Ozgur Ekinci, Melike Kurtoglu Yakici, Aman Gapbarov, Muhammet Ali Aydemir, Zuhail Aydan Saglam, Orhan Alimoglu.

Redacción del original: Ozgur Ekinci, Tunc Eren, Melike Kurtoglu Yakici, Aman Gapbarov.

Revisión crítica: Ozgur Ekinci, Tunc Eren, Zuhail Aydan Saglam, Orhan Alimoglu.

Conflicto de intereses

El autor para correspondencia y todos los coautores declaran que no existe ningún conflicto de intereses.

BIBLIOGRAFÍA

- Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, et al. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA*. 2002;288:2709-16.
- Abacı A, Kılıçkap M, Göksülük H, Karaaslan D, Barçın C, Kayıkçıoğlu M, et al. Data on prevalence of metabolic syndrome in Turkey: Systematic review, meta-analysis and meta-regression of epidemiological studies on cardiovascular risk factors. *Turk Kardiyol Dern Ars*. 2018;46:591-601. <http://dx.doi.org/10.5543/TKDA.2018.00878>.
- Jiang L, Huang W, Liang Y, Wang F, Duan X, Yang X, et al. Metabolic syndrome, C-reactive protein and microalbuminuria in a rural Chinese population: a cross-sectional study. *BMC Nephrol*. 2013;14:118. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2369-14-118>.
- Saito T, Mochizuki T, Uchida K, Tsuchiya K, Nitta K. Metabolic syndrome and risk of progression of chronic kidney disease: a single-center cohort study in Japan. *Heart Vessels*. 2013;28:323-9. <http://dx.doi.org/10.1007/s00380-012-0254-5>.
- Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414:782-7.
- Simonson GD, Kendall DM. Diagnosis of insulin resistance and associated syndromes: the spectrum from the metabolic syndrome to type 2 diabetes mellitus. *Coron Artery Dis*. 2005;16:465-72.
- Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer*. 2015;136:E359-86. <http://dx.doi.org/10.1002/ijc.29210>.
- Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin*. 2015;65:87-108. <http://dx.doi.org/10.3322/caac.21262>.
- Karakusak A, Sahin M, Yasar MA, Guler N, Gormus C, Aydin S, et al. Sentinel lymph node biopsy results in early-stage breast cancer. *Med Bull Haseki*. 2011;49:69-72.
- Ozmen V. Breast cancer in Turkey. *Turkiye Klinikleri J Gen Surg-Special Topics*. 2013;6:1-6.
- Jemal A, Siegel R, Ward E, Murray T, Xu J, Thun MJ. Cancer statistics, 2007. *CA Cancer J Clin*. 2007;57:43-66.
- Calle EE, Kaaks R. Overweight obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer*. 2004;4:579-91.

13. Stephenson GD, Rose DP. Breast cancer and obesity: an update. *Nutr Cancer*. 2003;45:1-16.
14. American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004;27 Suppl. 1:S5-10.
15. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-5.
16. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012;35:2402-11. <http://dx.doi.org/10.2337/dc12-0336>.
17. Zhou JR, Blackburn GL, Walker WA. Symposium introduction: metabolic syndrome and the onset of cancer. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:s817-9.
18. Wang M, Cheng N, Zheng S, Wang D, Hu X, Ren X, et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer among postmenopausal women in North-West China. *Climacteric*. 2015;18:852-8.
19. Morimoto LM, White E, Chen Z, Chlebowski RT, Hays J, Kuller L, et al. Obesity, body size, and risk of postmenopausal breast cancer: the Women's Health Initiative (United States). *Cancer Causes Control*. 2002;13:741-51.
20. Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *Am J Clin Nutr*. 2007;86:s823-35. <http://dx.doi.org/10.1093/ajcn/86.3.823S>.
21. Folsom AR, Kaye SA, Prineas RJ, Potter JD, Gapstur SM, Wallace RB. Increased incidence of carcinoma of the breast associated with abdominal adiposity in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 1990;131:794-803.
22. Sonnenschein E, Toniolo P, Terry MB, Bruning PF, Kato I, Koenig KL, et al. Body fat distribution and obesity in pre- and postmenopausal breast cancer. *Int J Epidemiol*. 1999;28:1026-31.
23. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2004;111:762-71.
24. Manjer J, Kaaks R, Riboli E, Berglund G. Risk of breast cancer in relation to anthropometry, blood pressure, blood lipids and glucose metabolism: a prospective study within the Malmö Preventive Project. *Eur J Cancer Prev*. 2001;10:33-42.
25. Muti P, Quattrin T, Grant BJ, Krogh V, Micheli A, Schünemann HJ, et al. Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11:1361-8.
26. Milazzo G, Giorgino F, Damante G, Sung C, Stampfer MR, Vigneri R, et al. Insulin receptor expression and function in human breast cancer cell lines. *Cancer Res*. 1992;52:3924-30.
27. Sun W, Lu J, Wu S, Bi Y, Mu Y, Zhao J, et al. Association of insulin resistance with breast, ovarian, endometrial and cervical cancers in non-diabetic women. *Am J Cancer Res*. 2016;6:2334-44.
28. Rosato V, Bosetti C, Talamini R, Levi F, Montella M, Giacosa A, et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol*. 2011;22:2687-92. <http://dx.doi.org/10.1093/annonc/mdr025>.
29. Kabat GC, Kim M, Chlebowski RT, Khandekar J, Ko MG, McTiernan A, et al. A longitudinal study of the metabolic syndrome and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009;18:2046-53. <http://dx.doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-09-0235>.