

Asociación entre síndrome metabólico y cáncer de mama

Association between metabolic syndrome and breast cancer

Carlos Eduardo Contreras-García*, Luis Alberto Guizar-García, Maura Estela Noyola-García y Juan Carlos Anda-Garay

Resumen

El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus. En México, su prevalencia se ha reportado en un 49.8%, siendo notablemente mayor que en otros países del mundo. En los últimos 30 años se ha observado un incremento en la incidencia de cáncer de mama en México, alcanzando a ser la neoplasia con mayor frecuencia y mortalidad en el año 2018. A finales de la década de los noventa, múltiples estudios observacionales identificaron una asociación entre síndrome metabólico y un incremento en el riesgo de cáncer de mama. Actualmente se postulan, por lo menos, tres mecanismos interrelacionados que explican el incremento en el riesgo de cáncer asociado a síndrome metabólico: el primero de ellos es el aumento en los niveles de estrógenos derivados del tejido adiposo, en segundo lugar la hiperinsulinemia y su efecto anabólico sobre las células epiteliales y, finalmente, el efecto endócrino de la grasa abdominal. Los componentes del síndrome metabólico asociados a un incremento en el riesgo de cáncer de mama son: diabetes mellitus tipo 2 con un riesgo relativo de 1.27 (IC95%: 1.16-1.39), la obesidad en mujeres posmenopáusicas con un riesgo relativo de 1.39 (IC95%: 1.14-1.70) y, finalmente, los niveles bajos de HDL que han mostrado un incremento en el riesgo.

Palabras clave: Síndrome Metabólico; Neoplasias de la Mama; Supervivencia

El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y diabetes mellitus.¹ Existen múltiples definiciones propuestas por diferentes organizaciones, siendo la más empleada la

Abstract

Metabolic syndrome is a set of risk factors associated with cardiovascular disease and diabetes. In Mexico, its prevalence has been reported up to 49.8%, significantly higher than in other countries. In the last 30 years there has been an increase in breast cancer incidence in Mexico, becoming the most frequent and deadly neoplasm in 2018. Since the late 1990s, several observational studies have identified an association between metabolic syndrome and an increased risk of breast cancer. At least 3 interrelated mechanisms that explain the risk increase of cancer associated with metabolic syndrome are postulated: the increase in estrogen levels derived from adipose tissue, hyperinsulinemia and its anabolic effect on epithelial cells and the endocrine effect of abdominal fat. The components of metabolic syndrome associated with an increased risk of breast cancer are: type 2 diabetes with a relative risk of 1.27 (95%CI: 1.16-1.39), obesity in postmenopausal women with a relative risk of 1.39 (95%CI: 1.14-1.70) and low HDL cholesterol levels have demonstrated an increased risk.

Keywords: Metabolic Syndrome; Breast Neoplasms; Survival

que publicó la Federación Internacional de Diabetes desde el año 2006. De acuerdo con dicha organización una persona con síndrome metabólico debe poseer las siguientes características: obesidad central y dos de

Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional Siglo XXI, Hospital de Especialidades "Dr. Bernardo Sepúlveda Gutiérrez", Servicio de Medicina Interna. Ciudad de México, México

Correspondencia:

*Carlos Eduardo Contreras García
E-mail: drcecg@gmail.com

Fecha de recepción: 30/05/2019

Fecha de aceptación: 12/03/2020 Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 1:S97-103
DOI: 10.24875/RMIMSS.M20000120 <http://revistamedica.imss.gob.mx/>

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permayer. Éste es un artículo *open access* bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

los siguientes cuatro factores: hipertrigliceridemia, HDL reducido, hipertensión arterial y elevación de la glucosa plasmática en ayuno² (Cuadro I).

La prevalencia de síndrome metabólico en México se ha reportado en un 49.8% de acuerdo con los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2006, utilizando los criterios de la IDF,³ lo cual evidencia una mayor prevalencia que en otros países del mundo, donde oscila entre el 14.5 y 37.1%.⁴

De acuerdo con el *Global Cancer Observatory*, el cáncer de mama fue la neoplasia con mayor incidencia y mortalidad en mujeres en el año 2018.⁵ En México, se presentaron más de 11 000 casos en el año 2014, con una tasa cruda de 18 defunciones por cada 100 000 mujeres en el año 2015.⁶

En las últimas décadas se ha observado un incremento en la incidencia de cáncer de mama en nuestro país, desde un 2% en la década de los ochentas hasta un 5% en el año 2010.⁷ Múltiples factores de riesgo se han asociado al desarrollo de esta neoplasia, como son: menarca, menopausia y paridad. Recientemente se ha identificado que factores de riesgo relacionados con el estilo de vida, como una vida sedentaria y una dieta hipercalórica y rica en carbohidratos, incrementan la probabilidad de desarrollar dicha neoplasia.^{7,8,9} Múltiples estudios observacionales han identificado una asociación entre el síndrome metabólico y el incremento en el riesgo de cáncer de mama posmenopáusicas.^{10,11,12,13} Por ejemplo, el estudio *The Million Women Study*, que dio seguimiento durante 5.4 años a 1.2 millones de mujeres británicas con edades entre los 50 y 64 años, documentó una estrecha asociación entre obesidad y cáncer de mama (RR: 1.29, IC95%: 1.22-136).¹⁴ Sin embargo, ha sido en el transcurso de las últimas dos décadas cuando se ha publicado una mayor evidencia de esta asociación.^{9,13}

Se estima que existen 2.1 millones de casos de cáncer de mama a nivel mundial y que el 69% de las defunciones se presentan en países en desarrollo, donde la mayoría de los casos se diagnosticada en fases avanzadas, complicando el tratamiento.⁵

Derivado de estas observaciones decidimos realizar esta revisión, para describir la fisiopatología y los componentes del síndrome metabólico que desvían la balanza hacia el desarrollo de cáncer mama.

Fisiopatología

Establecer el mecanismo causal de la relación entre obesidad y cáncer de mama ha llevado a múltiples propuestas.^{15,16} Después de realizar diversos estudios hay

Cuadro I. Criterios diagnósticos de síndrome metabólico de acuerdo con la Federación Internacional de Diabetes²

Hipertrigliceridemia	≥ 150 mg/dL o tratamiento específico para esta alteración
Colesterol HDL reducido	< 40 mg/dL en hombres < 50 mg/dL en mujeres o tratamiento específico para esta alteración
Hipertensión arterial	Presión arterial sistólica ≥ 130 o diastólica ≥ 85 mmHg o tratamiento para hipertensión previamente diagnosticada
Elevación de glucosa plasmática en ayuno	≥ 100 mg/dL o diabetes mellitus tipo 2 previamente diagnosticada

HDL: Lipoproteínas de alta densidad.

tres hipótesis que tratan de establecer el vínculo fisiopatológico de adiposidad con la génesis de cáncer de mama. Una de ellas establece que existe un incremento de las concentraciones plasmáticas de estrógenos procedentes de la aromatización periférica de andrógenos en tejido adiposo, lo cual favorece la génesis tumoral. Existe otra explicación que argumenta que en pacientes con obesidad y síndrome metabólico el incremento de las concentraciones plasmáticas de insulina y factores de crecimiento similares a insulina (IGF) tienen un impacto positivo en los índices mitóticos de las células del tejido mamario. Finalmente, desde hace algunas décadas se ha considerado el tejido adiposo como una estructura con alta capacidad de producción de citocinas inflamatorias, adipocinas, mismas que tienen un vínculo con la carcinogénesis. Estos mecanismos los explicaremos a continuación con mayor detalle.

Aumento de estrógenos ante la adiposidad

La síntesis de estrógenos es catalizada por la enzima aromatasa, la cual se expresa en cantidades aumentadas en el tejido adiposo de la glándula mamaria, abdomen, caderas y muslos. Guarda una estrecha relación con el grado de adiposidad, de tal forma que hay un incremento sustancial en mujeres con índices de masa corporal (IMC) por arriba de 27 kg/m². La exposición continua a elevadas concentraciones de estrógenos en la etapa posmenopáusica incrementa la expresión del receptor de estrógenos en las células epiteliales mamaras, favoreciendo la actividad mitótica.^{15,16}

Hiperinsulinemia y su asociación a neoplasia de mama

Hay una franca relación entre hiperinsulinemia y el índice de masa corporal. El incremento persistente de insulina estimula la síntesis de ADN y, por lo tanto, la replicación de células epiteliales. Uno de los elementos destacables es el factor de crecimiento semejante a insulina (IGF 1 y 2) que actúa de forma endocrina, paracrina e, incluso, autocrina, traduciendo su efecto en la regulación del crecimiento celular, la supervivencia, la transformación y la diferenciación. La sobreexpresión de IGF-1 está vinculado importantemente a la promoción del crecimiento epitelial. La mitad de los tumores de mama expresan receptores a IGF-1, a comparación del tejido mamario sano. Además, los niveles elevados de IGF-1 impactan negativamente en la síntesis hepática de globulina fijadora de hormonas sexuales, evento que favorece el incremento sostenido de estrógenos a nivel plasmático.¹⁶

Adipocinas y carcinogénesis

El tejido adiposo es un órgano endócrino que libera múltiples sustancias bioactivas, las adipocinas, que incluyen más de 50 tipos de citocinas, quimiocinas y péptidos semejantes a hormonas. El incremento del número de adipocitos en pacientes con obesidad contribuye a los cambios neurohormonales que favorecen la génesis tumoral; la expansión acelerada de adipocitos en una paciente con obesidad incrementa las demandas de oxígeno y al no ser satisfechas provoca la expresión de genes responsables de la inflamación.^{17,18}

La leptina es una hormona producida en el tejido adiposo que tiene una estrecha relación con el estado nutricional y las reservas del tejido adiposo, su principal efecto es la disminución del apetito. No obstante, en pacientes con obesidad y anomalías metabólicas la sobreproducción persistente afecta su efecto anorexigénico. Este aumento constante tiene efectos colaterales mediante la estimulación de la tumorigénesis a través del incremento de aromatasa y estrógenos a nivel plasmático.¹⁷ Mientras que la adiponectina, hormona sintetizada en el tejido adiposo cuya función es modular el metabolismo de la glucosa, se ha visto claramente relacionada a efectos antineoplásicos mediante el incremento de la sensibilidad a insulina, la activación de AMP cinasas y la inhibición del factor de transcripción nuclear kappa B (NF-κB). En pacientes con obesidad se han documentado niveles disminuidos de adiponectina, fenómeno que tiene una estrecha

relación con los fenotipos de cáncer de mama más agresivos (tamaño aumentado, alto grado, negativo a receptores de estrógenos y múltiples metástasis).¹⁸

Inflamación y cáncer de mama

La obesidad es considerada una enfermedad con un perfil inflamatorio activo, debido a que el tejido adiposo es una gran fuente de citocinas inflamatorias como TNF alfa, IL-1β e IL-6. Estas sustancias promueven y generan mayor resistencia a insulina con la subsecuente sobreproducción de insulina e IGF-1, cuyos efectos en la génesis tumoral hemos comentado previamente.¹⁹

Elementos del síndrome metabólico y su asociación con cáncer de mama

Diabetes mellitus

La diabetes mellitus tipo 2, caracterizada por hiperinsulinemia, resistencia a la insulina e hiperglucemia, está relacionada con cáncer de mama. La hiperinsulinemia puede promover directamente el crecimiento mamario y proliferación de células cancerosas, lo cual, indirectamente, puede regular una variedad de factores, incluido el IGF, las hormonas sexuales y las adipocinas.²⁰ La diabetes se ha observado como factor de riesgo para muerte en pacientes con cáncer de mama. Asimismo, se ha descrito que las mujeres con diabetes presentan menores tasas de mamografías positivas que aquellas sin diabetes, retrasando así el diagnóstico en este grupo de pacientes.²¹ En el metaanálisis publicado por Boyle, et al. en el año 2012, donde evaluó si la presencia de diabetes mellitus tipo 2 es factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama, se identificó que el riesgo relativo para el cáncer de mama en mujeres con diabetes fue de 1.27 (IC95%: 1.16-1.39).²² Otro estudio realizado por Hardefeldt, et al. encontró un aumento significativo del riesgo de cáncer de mama asociado con diabetes; OR: 1.20 (IC95%: 1.13-1.29). Después del análisis de subgrupos por tipo de diabetes, la diabetes tipo 2 mostró un OR: 1.22 (IC95%: 1.07-1.40), no se encontró asociación con diabetes gestacional con un OR: 1.06 (IC95%: 0.79-1.40) y hubo un mayor riesgo de cáncer de mama en hombres con diabetes mellitus; sin embargo, los resultados no alcanzaron significancia estadística, con un OR: 1.29 (IC95%: 0.99-1.67). No se incluyeron suficientes pacientes con diabetes tipo 1 para definir el riesgo en este grupo.²³

El uso de metformina se ha asociado a reducción del riesgo y mejor pronóstico de cáncer de mama, sin embargo, los resultados han sido contradictorios.^{24,25,26} Un estudio reciente realizado en México por Villareal Garza, *et al.* examinó el impacto de la diabetes e hiperglucemia en la sobrevida de pacientes con cáncer de mama metastásico o recurrente. No encontró diferencias entre diabéticos y no diabéticos, sin embargo, en aquellos que tuvieron hiperglucemia y mal control metabólico, además de otros factores como HER2 negativo y múltiples metástasis, sobre todo de metástasis viscerales, presentaron mayor tasa de muerte que aquellos que tuvieron cifras más bajas y mejor control metabólico.²⁰ Otro estudio realizado por Shao *et al.*, demostró una mayor tasa de mortalidad en mujeres con DM tipo 2 en comparación con aquellas sin diabetes HR de 1.39 (IC95%: 1.16-1.66).²⁷

Obesidad

La obesidad se ha vinculado a múltiples padecimientos, siendo los más reconocidos los del orden metabólico y cardiovascular (diabetes, hipertensión, enfermedad arterial coronaria, dislipidemia). Recientemente se ha asociado a un riesgo elevado para el desarrollo de adenocarcinoma de esófago, estómago, tiroides, páncreas, colon, recto, endometrio, vejiga, ovario y mama.^{28,29}

El tejido adiposo de los pacientes con obesidad produce un incremento de citocinas proinflamatorias y genera una regulación a la baja de inmunidad antitumoral, además de que promueve el crecimiento tumoral, la angiogénesis y el desarrollo de metástasis.^{30,31,32} La inflamación en el tejido adiposo es activada y mantenida por la vía sobre el factor nuclear kappa B (NF-κB)³³; esta vía activa la expresión de genes que codifican citocinas proinflamatorias como son TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8 y CCL2, las cuales, a su vez, retroalimentan la expresión de NF-κB.^{30,33} Cuando se activa la vía NF-κB, los adipocitos de la mama incrementan la expresión de aromatasa y, en consecuencia, aumenta la síntesis de estrógenos.³⁴ Las mujeres con obesidad, a diferencia de las mujeres con IMC < 22.5 kg/m², producen 86% más de estradiol circulante, 60% más estrona y 20% más testosterona.³⁵

La evidencia para mujeres premenopáusicas, de acuerdo con algunos estudios, resulta contradictoria. Un estudio de casos y controles evidenció una modesta asociación positiva entre la obesidad y el riesgo de cáncer en mujeres premenopáusicas.³⁶ También, el ensayo de prevención de cáncer de mama

P-1, que incluyó a 5864 mujeres premenopáusicas, encontró que la obesidad se asoció a un mayor riesgo de cáncer (HR: 1.70; IC95%: 1.10-2.63).³⁷ Sin embargo, hay evidencia en contra, como la mencionada en un metaanálisis que incluyó nueve ensayos en mujeres premenopáusicas, demostrando una asociación inversa en el riesgo de cáncer de mama y obesidad (RR: 0.98; IC95%: 0.97-0.99) por cada incremento de unidad en IMC.³⁸ Las diferencias en los diversos estudios se pueden explicar por la distribución de las neoplasias positivas o negativas a receptores hormonales. La mayoría de los estudios previos a la menopausia reportan una baja asociación entre la obesidad y el riesgo de desarrollar cáncer de mama con receptores de estrógeno (ER) y receptores de progesterona (PR) positivos,^{39,40,41} otros pocos no reportan ninguna asociación.^{38,42} En contraparte, los cánceres triple negativo (ER, PR y de receptor de factor de crecimiento epidérmico humano 2 [HER²]), que se caracterizan por ser muy agresivos, se encuentran frecuentemente asociados a obesidad en mujeres premenopáusicas,⁴³ con incremento de 43% y hasta el 80% de aumento en el riesgo, de acuerdo con dos metaanálisis.^{44,45}

En cuanto a las mujeres en la posmenopausia, la asociación entre la obesidad y riesgo de cáncer de mama es mayor para las neoplasias que expresan receptores hormonales (ER/PR).⁴⁶ Un metaanálisis que incluyó 89 estudios, con un total de 59 185 mujeres posmenopáusicas, documentó un incremento en cáncer de mama ER y PR positivos asociado a obesidad (RR: 1.39; IC95%: 1.14-1.70), este incremento en el riesgo fue aún mayor en mujeres que nunca habían recibido terapia de sustitución hormonal.⁴⁷ El comportamiento de las neoplasias ER negativas y triple negativas es diferente de la menopausia, ya que el riesgo asociado a obesidad es mínimo o, incluso, se encuentra inversamente asociado.^{46,48}

La obesidad afecta negativamente el pronóstico de las mujeres con cáncer de mama, ya que se asocia a periodos más cortos de recurrencia e incremento en la mortalidad, tanto en mujeres premenopáusicas (RR: 1.75; IC95%: 1.26-2.41) como en posmenopáusicas (RR: 1.34; IC95%: 1.18-1.53).⁴⁹ El hecho de realizar actividad física contribuye a disminuir la mortalidad por cáncer de mama en un 16% y hasta 27% en mujeres con alta actividad física antes del diagnóstico de malignidad; asimismo, la sobrevida incrementa del 28-41%, en mujeres que continúa realizando actividad física posterior al diagnóstico de cáncer de mama.^{50,51}

Dislipidemia

Los estudios que han evaluado la asociación entre dislipidemia y cáncer de mama posmenopáusico han mostrado resultados discordantes.^{52,53,54}

Un metaanálisis realizado en el año 2013,⁵² el cual incluyó a 6417 pacientes con cáncer de mama posmenopáusico, mostró que el síndrome metabólico se asocia con un incremento del 52% en el riesgo de cáncer mamario. El estudio citado analizó cada uno de los componentes del síndrome, obteniendo las siguientes estimaciones de riesgo: 1.12 ($p = 0.068$) para niveles altos de IMC/circunferencia de la cintura; 1.19 ($p = 0.005$) para hiperglucemia, y 1.13 ($p = 0.027$) para hipertensión. En relación con la hiperlipidemia, se observó que la hipertrigliceridemia no tiene asociación con un incremento del riesgo (1.08, $p = 0.248$), sin embargo, los niveles bajos de colesterol HDL mostraron un incremento en el riesgo (1.39, $p = 0.008$).⁵²

En el año 2015 se realizó un metaanálisis que evaluó exclusivamente el efecto de la dislipidemia sobre el cáncer de mama. Dicha revisión incluyó 15 estudios de cohorte prospectivos realizados en Estados Unidos de América, Europa y Asia, con un total 1 189 635 participantes y 23 369 casos de cáncer mamario. De los estudios incluidos únicamente dos estudios reportaron la relación de colesterol total, siete estudios de colesterol HDL, cuatro de colesterol LDL y seis estudios de triglicéridos con el riesgo de cáncer de mama. Los riesgos relativos para cáncer de mama, comparando la categoría más baja contra la más alta, fueron de 0.90 (IC95%: 0.86-1.07) para niveles de colesterol total, 0.92 (IC95%: 0.73-1.16) para colesterol HDL, 0.90 (IC95%: 0.77-1.06) para colesterol LDL y 0.93 (IC95%: 0.86-1.00) para triglicéridos. Los hallazgos de este estudio sugieren que los niveles de triglicéridos tienen una relación inversamente proporcional con el riesgo de cáncer, pero no así los niveles de colesterol total y LDL.⁵³

Conclusiones

Esta revisión hace evidente el papel del síndrome metabólico en la patogénesis del cáncer de mama. Esta neoplasia es la más frecuente y mortal entre las mujeres de nuestro medio. Consideramos que esta evidencia debe ser un llamado para emprender acciones a nivel local y nacional con la finalidad de reducir el riesgo cardiovascular, metabólico y neoplásico de todas las mujeres mexicanas.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores declaran que en este artículo no aparecen datos de pacientes.

Referencias

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome. *Circulation*. 2009;120:1640-1645.
2. International Diabetes Federation. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Belgium: IDF; 2006.
3. Rojas R, Aguilar-Salinas CA, Jiménez-Corona A, Shaham-Levy T, Rauda J, Avila-Burgos L, et al. Metabolic syndrome in mexican adults: results from the National Health and Nutrition Survey 2006. *Salud Publica Mex*. 2010;52(Suppl 1):S11-18.
4. Ranasinghe P, Mathangasinghe Y, Jayawardena R, Hills AP, Misra A. Prevalence and trends of metabolic syndrome among adults in the asia-pacific region: A systematic review. *BMC Public Health*. 2017;17:101.
5. World Health Organization. Cancer today. 2019. Disponible en: <https://gco.iarc.fr/today/home>
6. Gobierno de México. Información estadística cáncer de mama. 2019. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/cnegr/acciones-y-programas/informacion-estadistica-cancer-de-mama>.
7. Chávarri-Guerra Y, Villareal-Garza C, Liedke P, Knaut F, Mohar A, Finkelstein DM, et al. Breast cancer in Mexico: a growing challenge to health and the health system. *Lancet Oncol*. 2012;13:e335-343.
8. Sánchez-Zamorano LM, Flores-Luna L, Ángeles-Llerenas A, Romieu I, Lazcano-Ponce E, Miranda-Hernández H, et al. Healthy lifestyle on the risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(5):912-922.
9. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer. *Diabetes Care*. 2012;35:2402-2411.

10. Huang Z, Willett W, Colditz G, Hunter DJ, Manson JE, Rosner B, et al. Waist circumference, waist: hip ratio, and risk of breast cancer in the nurses' health study. *Am J Epidemiol*. 1999;150:1316-24.
11. Muti P, Quattrin T, Grant BJ, Krogh O, Micheli A, Schümmann HJ, et al. Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers*. 2002;11(11):1361-8.
12. Furberg AS, Veierød MB, Wilsgaard T, Wilsgaard T, Bernstein L, Thune I. Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst*. 2004;96(15):1152-60.
13. Hauner D, Hauner H. Metabolic syndrome and breast cancer: Is there a link? *Breast Care*. 2014;9(4):277-281.
14. The Million Women Study Collaborative Group. The Million Women Study: design and characteristics of the study population. *Breast Cancer Res*. 1999;1(1):73-80.
15. Wolin KY, Carson K, Colditz GA. Obesity and cancer. *Oncologist*. 2010;15:556-65.
16. Van Kruijsdijk RC, van der Wall E, Visseren FL. Obesity and cancer: the role of dysfunctional adipose tissue. *Cancer Epidemiol Biomark Prev*. 2009;18:2569-78.
17. Catalano S, Marsico S, Giordano C, Mauro L, Rizza P, Panno ML, et al. Leptin enhances, via AP-1, expression of aromatase in the MCF-7 cell line. *J Biol Chem*. 2003;278(31):28668-76.
18. Mantzoros C, Petridou E, Dessypris N, Chavelas C, Dalamaga M, Alexe DM, et al. Adiponectin and breast cancer risk. *J Clin Endocr Metab*. 2004;89(3):1102-7.
19. Iyengar NM, Hudis CA, Dannenberg AJ. Obesity and inflammation: new insights into breast cancer development and progression. *Am Soc Clin Oncol Educ Book*. 2013;33:46-51.
20. Villarreal-Garza C, Shaw-Dulin R, Lara-Medina F, Bacon L, Rivera D, Urzua L, et al. Impact of Diabetes and Hyperglycemia on Survival in Advanced Breast Cancer Patients. *Exp Diabetes Res*. 2012;2012:732027.
21. Beckman T, Cuddihy R, Scheitel S, Naessens J, Killian J, Pankratz S. Screening mammogram utilization in women with diabetes. *Diabetes Care*. 2001;24(12):2049-2053.
22. Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, et al. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*. 2012;107:1608-1617.
23. Hardefeldt P, Edirimanne S, Esllick G. Diabetes increases the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Endocrine-Related Cancer*. 2012;19:793-803.
24. Oppong B, Pharmer L, Oskar S, Eaton A, Stempel M, Patil S, et al. The effect of metformin on breast cancer outcomes in patients with type 2 diabetes. *Cancer Medicine*. 2014;3(4):1025-1034.
25. Lega I, Fung M, Austin P, Lipscombe LL. Metformin and breast cancer stage at diagnosis: a population-based study. *Curr Oncol*. 2017;24(2):e85-e91.
26. Lega IC, Austin PC, Gruneir A, Goodwin P, Rochon P, Lipscombe LL. Association Between Metformin Therapy and Mortality After Breast Cancer. *Diabetes Care*. 2013;36:3018-3026.
27. Shao S, Gill A, Zahm S, Jatoi I, Shriver CD, McGlynn KA, et al. Diabetes and Overall Survival among Breast Cancer Patients in the U.S. Military Health System. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2018;27(1):50-57.
28. Barrera-Cruz A, Rodríguez-González A, Molina-Ayala MA. Escenario actual de la obesidad en México. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013;51(3):292-99.
29. World Cancer Research Fund (WCRF). Continuous Update Project: 2016. London, UK: WCRF International; 2016.
30. Gilbert CA, Slingerland JM. Cytokines, obesity, and cancer: new insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. *Annu Rev Med*. 2013;64:45-57.
31. Picon-Ruiz M, Pan C, Drews-Elger K, Jang K, Besser AH, Zhao D, et al. Interactions between adipocytes and breast cancer cells stimulate cytokine production and drive Src/Sox2/miR-302b mediated malignant progression. *Cancer Res*. 2016;76:491-504.
32. Dirat B, Bochet L, Dabek M, Daviaud D, Dauvillier S, Majed B, et al. Cancer-associated adipocytes exhibit an activated phenotype and contribute to breast cancer invasion. *Cancer Res*. 2011;71:2455-2465.
33. Tornatore L, Thotakura AK, Bennett J, Moretti M, Franzoso G. The nuclear factor kappa B signaling pathway: integrating metabolism with inflammation. *Trends Cell Biol*. 2012;22:557-566.
34. Simpson ER, Brown KA. Minireview: obesity and breast cancer: a tale of inflammation and dysregulated metabolism. *Mol Endocrinol*. 2013;27:715-725.
35. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Brinton LA, Helzlsouer KJ, et al. Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass index and breast cancer risk in postmenopausal women: reanalysis of eighteen prospective studies. *Steroids*. 2015;99:49-55.
36. Kawai M, Malone KE, Tang MT, Li Cl. Height, body mass index (BMI), BMI change, and the risk of estrogen receptor positive, HER2-positive, and triple-negative breast cancer among women ages 20 to 44 years. *Cancer*. 2014;120:1548-1556.
37. Cecchini RS, Costantino JP, Cauley JA, Cronin WM, Wickerham DL, Land SR, et al. Body mass index and the risk for developing invasive breast cancer among high-risk women in NSABP P-1 and STAR breast cancer prevention trials. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2012;5:583-592.
38. Bergstrom A, Pisani P, Tenet V, Wolk A, Adami HO. Overweight as an avoidable cause of cancer in Europe. *Int J Cancer*. 2001;91:421-430.
39. Ma H, Bernstein L, Ross RK, Ursin G. Hormone-related risk factors for breast cancer in women under age 50 years by estrogen and progesterone receptor status: results from a case-control and a case-case comparison. *Breast Cancer Res*. 2006;8(4):R39.
40. John EM, Sangaramoorthy M, Hines LM, Stern MC, Baumgartner KB, Giuliano AR, et al. Overall and abdominal adiposity and premenopausal breast cancer risk among Hispanic women: the Breast Cancer Health Disparities study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2015;24:138-147.

41. Nagrani R, Mhatre S, Rajaraman P, Boffetta P, Gupta S, Parmar V, et al. Central obesity increases risk of breast cancer irrespective of menopausal and hormonal receptor status in women of South Asian ethnicity. *Eur J Cancer*. 2016; 66:153-161.
42. Enger SM, Ross RK, Paganini-Hill A, Carpenter CL, Bernstein L. Body size, physical activity, and breast cancer hormone receptor status: results from two case-control studies. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2000;9:681-687.
43. Gaudet MM, Press MF, Haile RW, Lynch CF, Glaser SL, Schildkraut J, et al. Risk factors by molecular subtypes of breast cancer across a population-based study of women 56 years or younger. *Breast Cancer Res Treat*. 2011;130:587-597.
44. Pierobon M, Frankenfeld CL. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: a systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat*. 2013;137:307-314.
45. Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, Milne RL, et al. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst*. 2011; 103:250-263.
46. Ahn J, Schatzkin A, Lacey JV Jr, Albanes D, Ballard-Barbash R, Adams KF, et al. Adiposity, adult weight change, and postmenopausal breast cancer risk. *Arch Intern Med*. 2007;167:2091-2102.
47. Munsell MF, Sprague BL, Berry DA, Chisholm G, Trentham-Dietz A. Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status. *Epidemiol Rev*. 2014;36:114-136.
48. Setiawan VW, Monroe KR, Wilkens LR, Kolonel LN, Pike MC, Henderson BE. Breast cancer risk factors defined by estrogen and progesterone receptor status: the multiethnic cohort study. *Am J Epidemiol*. 2009;169:1251-1259.
49. Chan DS, Vieira AR, Aune D, Bandera EV, Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer—systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol*. 2014;25:1901-1914.
50. Schmid D, Leitzmann MF. Association between physical activity and mortality among breast cancer and colorectal cancer survivors: a systematic review and metaanalysis. *Ann Oncol*. 2014;25:1293-1311.
51. Lahart IM, Metsios GS, Nevill AM, Carmichael AR. Physical activity, risk of death and recurrence in breast cancer survivors: a systematic review and metaanalysis of epidemiological studies. *Acta Oncol*. 2015;54:635-654.
52. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Rafaniello C, et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2013;20(12):1301-1309.
53. Ni H, Liu H, Gao R. Serum lipids and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective cohort studies. *PLoS ONE* 2015;10(11):e0142669.
54. Ma HQ, Cui LH, Li CC, Yu Z, Piao JM. Effects of triglycerides on prostate cancer and breast cancer risk: A meta-analysis of prospective studies. *Nutr Cancer* 2016;68(7):1073-1082.

Cómo citar este artículo:

Contreras-García CE, Guizar-García LA, Noyola-García ME, Anda-Garay JC. Asociación entre síndrome metabólico y cáncer de mama. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2020;58 Supl 1:S97-103.