
Relación entre el Cáncer de Mama y el Síndrome Metabólico

Basilio Francisco¹, Berg Gabriela², Schreier Laura²

1-División Tocoginecología, Hospital Durand, Ciudad de Buenos Aires

2-Laboratorio de Lípidos y Lipoproteínas, Departamento de Bioquímica Clínica, Instituto de Fisiopatología y Bioquímica Clínica (INFIBIOC)- Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. lipids@ffyb.uba.ar

El cáncer de mama, excluyendo al cáncer de piel no melanoma, continúa siendo en el mundo la enfermedad maligna más común entre las mujeres, y constituye la mayor causa de mortalidad entre mujeres de 40 a 50 años de países desarrollados¹. Su incidencia aumenta con la edad y, al margen de la constitución genética, se registra una acumulada evidencia de la influencia en su etiología de factores endocrino-metabólicos y ambientales, como la obesidad². Los factores genéticos, incluyendo genes asociados con mayor susceptibilidad al cáncer de mama, pueden explicar menos del 10% de estos cánceres en países desarrollados, ya que existe una prevalencia de dichos genes demasiado baja en la población como para justificar la variación internacional en el riesgo³.

Por lo tanto, la mayoría de los cánceres de mama deben ser una consecuencia de diferente exposición a factores ambientales. La mayor influencia para el riesgo de cáncer de mama la constituyen factores reproductivos, la obesidad, el consumo de alcohol, el uso de hormonas exógenas y, muy probablemente, el tipo de dieta y la falta de actividad física³.

Actualmente poco puede hacerse para prevenir el cáncer de mama. Los estudios no indican todavía que las mujeres puedan prevenirlo por cambios en su estilo de vida, como mejorar su dieta o su entrenamiento físico, aún cuando esto sí mejore el riesgo cardiovascular. En ausencia de métodos efectivos para prevenir el cáncer de mama, los sistemas médicos internacionales han adoptado como estrategia para combatir la enfermedad, una combinación de dos conductas: la detección temprana del cáncer a través de la mamografía en salud a partir de los 40 años de edad, y el mejorar los tratamientos para favorecer la supervivencia de las pacientes con cáncer⁴. Por lo tanto, sería de suma utilidad profundizar en el estudio

de los mecanismos intrínsecos de la conexión entre el cáncer de mama y sus factores de riesgo, buscando esclarecer esta interrelación con el fin de mejorar, en el futuro, su prevención.

Por otra parte y, paralelamente, existe una elevada y creciente prevalencia de síndrome metabólico, formado por un conjunto de elementos que interactúan entre ellos, conduciendo a un elevado riesgo de afecciones cardiovasculares y diabetes tipo 2⁵. Los componentes básicos del síndrome metabólico son la obesidad –especialmente de distribución abdominal-, la resistencia insulínica, las alteraciones lipoproteicas –hipertrigliceridemia y disminución de colesterol HDL- y el aumento de la presión arterial⁶. Uno de los estudios que aportan mayor información respecto de la prevalencia del síndrome metabólico en subgrupos demográficos es el NHANES III (*Third National and Nutrition Examination Survey*)⁷, que reveló que el 24 % de individuos presentaban síndrome metabólico, evaluado según los criterios del III Panel de Expertos para la Detección, Evaluación y Tratamiento del Colesterol en Adultos- ATP III⁸. Las cifras obtenidas entre la población caucásica fueron comparables a las presentadas para mujeres en nuestro ámbito⁹, acorde con la elevada composición de población caucásica en las grandes ciudades de nuestro país. Entre los 5 componentes de la definición de síndrome metabólico por el ATP III, los de mayor frecuencia en el sexo femenino fueron la obesidad abdominal y el colesterol HDL bajo.

Por lo tanto, la prevalencia del síndrome metabólico es elevada, y podríamos afirmar que aumenta en paralelo con la incidencia de cáncer de mama en el mundo^{10,11}.

A través de evidencias, se especula que el crecimiento del cáncer mamario se favorece por dietas con un

contenido graso determinado, por acumulación visceral de la grasa, o por sedentarismo, factores que interactúan induciendo el desarrollo del síndrome metabólico¹⁰. De hecho, parámetros metabólicos y hormonales asociados al síndrome metabólico afectarían el riesgo y pronóstico del cáncer de mama¹².

Existen numerosas evidencias que demuestran el papel de la insulina en el crecimiento de tumores hormono-dependientes¹³ pero, más allá de los antecedentes mencionados, hasta la fecha son muy escasos los trabajos que han abordado la evaluación del conjunto de síntomas coexistentes en el síndrome metabólico y el riesgo de cáncer de mama. Uno de ellos¹⁴ encuentra mayor prevalencia de diabetes tipo 2, hipertensión y dislipemia en mujeres con cáncer de mama documentado versus controles o mujeres con patología benigna de mama. En cambio, no encontró relación con la obesidad y la distribución de grasa abdominal, adjudicado a que las pacientes se encontraban en estadios avanzados de cáncer de mama.

Recientemente, Pasani P y cols¹⁵, estudiaron el valor pronóstico del síndrome metabólico en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama, evaluando la recurrencia de cáncer en un seguimiento de 5,5 años. Combinando el síndrome metabólico con los niveles de testosterona elevados, los autores observaron un aumento significativo del Hazard Ratio–HR (de 3,0 a 6,7) en comparación con mujeres sin síndrome metabólico y concentraciones bajas de testosterona. Por lo tanto sugieren que el síndrome metabólico constituye un factor pronóstico emergente para recurrencias del cáncer de mama, especialmente asociado a niveles aumentados de testosterona. Sin embargo, se destaca que ninguno de los componentes del síndrome en forma aislada demostró valor pronóstico.

Actualmente existe un cuestionamiento, desde el punto de vista del riesgo cardiovascular, sobre el valor del síndrome metabólico considerado como un conjunto en comparación a la sumatoria de cada uno de los componentes por separado¹⁶. Sobre esta base, sería de utilidad evaluar este mismo cuestionamiento en relación al cáncer de mama.

Relación entre Cáncer de mama y obesidad

Actualmente ya es bien aceptada la relación entre obesidad y cáncer de mama desarrollado en la posmenopausia, mientras que antes de la menopausia los resultados no son tan claros¹⁷⁻¹⁹. La obesidad en la posmenopausia es considerada no sólo un factor de riesgo de cáncer de mama sino también de mortalidad por esta causa. Las pacientes con cáncer de mama obesas tienen mayor riesgo de metástasis en ganglios linfáticos, de tumores grandes y de muerte cuando se compararon con pacientes con cáncer

de mama no obesas^{20,21}. Además, hay evidencias que sugieren que en mujeres con historia familiar de cáncer de mama, el aumento de peso incrementa el riesgo de desarrollo de cáncer de mama, en comparación con mujeres con historia familiar positiva pero delgadas²².

Un estudio publicado hace pocos años estudió sobrepeso, obesidad y mortalidad por cáncer de mama en 495.477 mujeres americanas durante un período de 16 años, y encontró que las mujeres obesas ubicadas en el quintilo superior de índice de masa corporal presentaron el doble de tasa de mortalidad (riesgo relativo 2.12) por cáncer de mama, cuando se compararon con las mujeres del quintilo inferior de IMC²¹.

Los mecanismos por los cuales este factor de riesgo promueve la tumorigénesis no se encuentran dilucidados. Para su análisis, podrían subdividirse en 3 puntos que comprenden: el papel de los *estrógenos*, la *hiperinsulinemia* -como respuesta a la insulino-resistencia- asociada a la obesidad de localización abdominal, y el papel del *tejido adiposo* como órgano metabólicamente activo.

Es conocido que los *estrógenos* son esenciales para el desarrollo y el crecimiento mamario normal, y juegan un rol central en el desarrollo y progresión del cáncer de mama humano²³. La exposición a estrógenos y/o un incremento en la expresión del receptor de estrógeno en células epiteliales mamarias, aumentan el riesgo de cáncer de mama¹².

Una evidencia, aunque indirecta, del rol de los estrógenos en la obesidad, consiste en la fuerte asociación entre los niveles de estrógenos y adiposidad en la mujer posmenopáusica²⁴. La biosíntesis de estrógenos es catalizada por la enzima aromatasa (aromatasa citocromo P450), que produce la aromatización de un anillo de andrógenos de 19 átomos de carbonos, generando un anillo fenólico de estrógenos de 18 carbonos. En las mujeres posmenopáusicas obesas, el tejido adiposo de la mama, el abdomen, el muslo y los glúteos, son los principales sitios de la biosíntesis de estrógenos con actividad de aromatasa, incrementada por la edad y por el índice de masa corporal. Además, los niveles locales de estrógenos en los tumores mamarios serían 10 veces mayores que los niveles sanguíneos en las mujeres posmenopáusicas, presumiblemente debido a interacciones entre el tejido graso y el tumor que estimulan la producción de aromatasa²⁵. Por ejemplo, factores secretados por el adipocito como el factor alfa de necrosis tumoral (TNF- α) y la interleuquina 6 (IL-6), estimulan la producción de aromatasa²⁶.

Es sabido que el incremento en el consumo calórico produce estimulación de la secreción adrenal de andrógenos, disminución de la globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG) y elevada aromatización de los andrógenos en el excesivo tejido graso (Figura 1).

Este mecanismo de aromatización periférica conduce a elevar los niveles circulantes de estrógenos, constituyendo muy probablemente la causa biológica de la asociación entre obesidad y el cáncer de mama posmenopáusico. Este proceso se evidencia con la correlaciones significativas entre los niveles séricos de estradiol, total y libre, y el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas^{27,28}.

Por otro lado, existen otros factores adicionales asociados con la obesidad -principalmente de localización abdominal- como la *hiperinsulinemia e insulino-resistencia*, con alta probabilidad de encontrarse involucrados en el desarrollo del cáncer de mama, como lo demuestran numerosas evidencias experimentales y clínicas². La asociación entre obesidad abdominal y resistencia a la insulina se auto-alimenta, quedando incierta aún la relación causa-consecuencia entre ellas. Pero numerosas evidencias demuestran que esta asociación conduce a la intolerancia a la glucosa, a alteraciones lipoproteicas con potencialidad aterogénica y a hipertensión, comprendiendo el conjunto de manifestaciones del síndrome metabólico.

En mujeres con cáncer de mama temprano (T1 a T3, N0 a N1, M0) sin diabetes, se ha observado que la hiperinsulinemia asociada al aumento del IMC, correlacionó con riesgo de recurrencia y mortalidad de cáncer de mama, independientemente del status de receptores de estrógeno²⁹. Asimismo, niveles elevados de insulina se asociaron significativamente con mayor riesgo de cáncer mamario, estudiando biopsias por carcinomas mamarios infiltrantes sin metástasis axilar de mujeres premenopáusicas no diabéticas³⁰. Esta asociación puede reflejar una relación subyacente con el síndrome de insulino-resistencia, independiente de la obesidad.

Tanto la insulina como el factor de crecimiento insulínico IGF-1 actúan como mitogénicos, regulando el crecimiento, la diferenciación y la transformación celular¹². Concentraciones elevadas de insulina, independientemente del grado de resistencia para sus efectos metabólicos mediados por receptor de insulina, estimulan la síntesis de ADN y la proliferación celular *in vitro*, a través del receptor del factor de crecimiento insulina-like (IGF-1)³¹. Es de resaltar la acción tumorogénica influenciada por la hiperinsulinemia en forma indirecta a través de la síntesis de IGF-1, factor de crecimiento reconocido como crucial para el cáncer de mama. Los componentes del sistema IGF han sido claramente implicados en la progresión del cáncer mamario; el IGF-1 y el IGF-2 son péptidos mitogénicos y antiapoptóticos que influyen la proliferación y diferenciación de varios tipos celulares, incluyendo las células mamarias transformadas del cáncer. Aproximadamente la mitad de los tumores primarios mamarios sobre-expresan el receptor IGF-1 (IGF-1R) comparado con tejido normal, sugiriendo que estos carcinomas tienen mayor respuesta

a los efectos mitogénicos y antiapoptóticos de la IGF-1. Sin embargo, la sobre-expresión de IGF-1R no presentó correlación con el pronóstico o con otros parámetros clínico-patológicos como la edad, tamaño del tumor, status ganglionar, grado histológico entre otros, por lo tanto su valor pronóstico sería limitado³². A la inversa, la inactivación de IGF-1R conduce a reducción tanto del crecimiento tumoral mamario como de sus metástasis³³.

Por otra parte, en un estudio llevado a cabo por Allen³⁴, no se observó una relación lineal entre la concentración de IGF-1 y el IMC: las mujeres con un IMC entre 26 y 27.9 kg/m² presentaron mayores niveles de IGF-1 en comparación con mujeres delgadas (IMC <20kg/m²) o con obesas (IMC > 30kg/m²). Otros autores demostraron que elevadas concentraciones de IGF-1 correlacionaron positivamente con el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas, pero no en mujeres posmenopáusicas^{35,36}. Se interpreta que, aunque la relación entre la concentración de IGF-1 y el riesgo de cáncer mamario, ambos aumentados en mujeres obesas posmenopáusicas, no sería directamente causal, podría ser un importante factor fisiopatológico de conexión entre la obesidad y dicho riesgo de cáncer mamario.

En el Estudio de Salud de las Enfermeras, en mujeres posmenopáusicas la presencia de diabetes tipo 2 correlacionó con un leve incremento en el riesgo del cáncer de mama (hazard ratio HR=1,17; 95% IC 1.01-1.35) comparado con mujeres sin diabetes, independientemente de la edad o la presencia de obesidad, historia familiar de cáncer de mama, historia de enfermedad benigna de la mama, factores reproductivos, actividad física y consumo de alcohol^{37,38}.

La *conjunción de la acción de la insulina y de los estrógenos* también ejercería un efecto sinérgico, dado que parte de la acción de la insulina es también mediada por la interacción con las vías de acción del receptor de estrógeno en las células mamarias. Por este motivo, se considera que la insulina y los estrógenos trabajan juntos en su efecto proliferativo y tumorogénico¹². Posiblemente los estrógenos estimulan la proliferación celular a través de mecanismos como la activación de la transcripción de los receptores estrogénicos, o en forma directa por activación de vías intracelulares. Juntos, la IGF-1 y el estradiol, aumentan la activación transcripcional de receptores estrogénicos a niveles mayores que los observados para cada uno individualmente, sugiriendo una capacidad sinérgica³⁹. Muy probablemente la vía insulina/IGF-1 interactúa con el estrógeno para inducir sinérgicamente respuestas mitogénicas en las células epiteliales de mama.

Una nueva hipótesis de la relación entre obesidad y cáncer de mama se basa en los *adipocitos* y su funciones autocrinas, paracrinas, y endocrinas como cen-

tro del escenario. Esta hipótesis sugiere que la obesidad debería ser considerada como un tumor endocrino⁴⁰. Los adipocitos, catalogados primariamente como células para el almacenamiento de energía, son actualmente reconocidos como células dinámicas y activas endocrinas que segregan varias citoquinas, polipéptidos y moléculas similares a las hormonas. Los adipocitos, sumados a las células epiteliales, forman gran parte de la masa de la mama humana. En algunos cánceres de mama humanos hay poco tejido conectivo separando los adipocitos de las células tumorales. Posteriormente los tumores invasivos atraviesan la membrana basal e infiltran las barreras fibrosas, resultando en una inmediata yuxtaposición de adipocitos y células cancerosas mamarias, lo cual permitiría interacciones y contacto cercano entre los dos tejidos. Varios estudios demostraron que el tejido adiposo puede influenciar directamente el crecimiento tumoral. Por ejemplo, se observó que adipocitos maduros de rata promovieron la proliferación de células cancerosas de mama cuando se co-incubaron en una matriz colágena⁴¹.

La figura 1 esquematiza, en forma hipotética, las posibles relaciones entre los principales factores endocrino-metabólicos vinculados con la obesidad, fundamentalmente de distribución abdominal, y el cáncer de mama

Relación entre el cáncer de mama y las alteraciones lipoproteicas

Menos estudiada se encuentra la relación entre el cáncer de mama y otros componentes del síndrome metabólico, como las alteraciones en el perfil lipídico-lipoproteico.

El metabolismo lipídico en el cáncer de mama parece ser diferente al de otros tipos de cáncer. La mayoría de los cánceres suelen cursar con valores disminuidos de lípidos plasmáticos. Sin embargo, el cáncer de mama se asoció en algunos estudios con aumento en plasma de colesterol, triglicéridos y/o disminución de HDL,

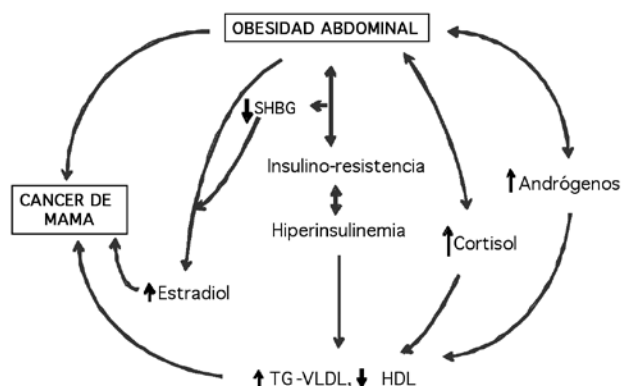


Figura 1- Esquema de posibles alteraciones asociadas con obesidad abdominal y cáncer de mama. TG: triglicéridos. VLDL: lipoproteína de muy baja densidad. HDL: lipoproteína de alta densidad. SHBG: Globulina transportadora de hormonas sexuales.

muy probablemente vinculado al componente hormono-metabólico de este cáncer o al cuestionado papel de la dieta grasa sobre el riesgo de la enfermedad⁴²⁻⁴⁵.

Subbaiah y col, sugieren que los desórdenes lipídicos que se encuentran en diversos tipos de tumores malignos se manifiestan con una disminución en la esterificación del colesterol. Los autores lo estudiaron en cáncer de mama y encontraron aumento en la relación colesterol libre/colesterol esterificado, y disminución en la actividad de la enzima LCAT, a cargo de la esterificación⁴⁶. A su vez, relacionaron la actividad reducida de la enzima con la presencia de alteraciones en la composición de las lipoproteínas, especialmente las HDL que son las partículas sobre las que se produce la esterificación. Este mecanismo podría conducir a una inhibición en el transporte reverso del colesterol, agregado a las alteraciones metabólicas.

En estudios previos hemos observado que pacientes con cáncer de mama presentaron disminución de colesterol de HDL a expensas de la subfracción HDL2, lo cual podría estar relacionado con deficiencias en la formación de las subfracciones de HDL durante el transporte reverso del colesterol, influenciado a su vez por fallas en la esterificación del colesterol sobre las lipoproteínas precursoras⁴⁷.

Recientemente, un estudio de cohorte prospectivo llevado a cabo en mujeres noruegas (n=38.823), suministró fuerte evidencia sobre la disminución del colesterol HDL como factor asociado e independiente del riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas con sobrepeso⁴⁸, y propone evaluar el rol de marcadores del síndrome metabólico con respecto al cáncer de mama. Los investigadores sugieren que el colesterol-HDL bajo reflejaría un perfil hormonal desfavorable con aumento de factores mitogénicos⁴⁹. Estos resultados reafirman la interacción entre alteraciones metabólicas y carcinogénesis.

Las apoproteínas constitutivas de las lipoproteínas también pueden afectar su concentración en relación al desarrollo del cáncer mamario, aún en forma más acentuada que los lípidos. De hecho, se propuso al aumento de la relación apo A-1/apo B como un factor con elevado valor predictivo de la recurrencia de cáncer de mama a 3 años⁵⁰.

En general, los resultados hallados en estudios previos sobre lipoproteínas y obesidad en el cáncer de mama no son coincidentes^{42,51-52}. Esto podría deberse al diferente tipo de pacientes estudiadas, ya sea con riesgo de cáncer de mama en un extremo o con la enfermedad manifiesta por el otro o, también, el no haber tenido en cuenta para la evaluación el momento de la evolución del cáncer a partir de su diagnóstico. Por otra parte hay variabilidad en los parámetros lipoproteicos seleccionados para el

estudio, teniendo en cuenta que modificaciones cualitativas en las lipoproteínas constituyen un valor agregado a los parámetros cuantitativos clásicos, pudiendo revelar alteraciones metabólicas. Finalmente, no todos los trabajos han relacionado conjuntamente las alteraciones lipoproteicas con el grado de localización abdominal de la grasa en el cáncer de mama.

En estudios previos, hemos demostrado que pacientes con cáncer de mama de reciente diagnóstico presentaron un perfil lipídico compatible con síndrome metabólico, con aumento de triglicéridos, disminución de colesterol-HDL y mayor grado de distribución de grasa abdominal evaluado a través de la relación cintura/cadera en comparación a controles sanas. Se destaca que el hallazgo más interesante fue que las alteraciones mencionadas fueron independientes del status menopáusico⁴⁷, es decir, se observó no sólo en las mujeres posmenopáusicas, sino también en las premenopáusicas, teniendo en cuenta que la asociación de los factores metabólicos mencionados con el cáncer de mama en las mujeres premenopáusicas aún no es clara.

Los resultados controvertidos sobre lipoproteínas y cáncer de mama publicados por los diferentes autores, deberían analizarse teniendo en cuenta la edad, el grado de obesidad y el estatus menopáusico de las pacientes, entre otros factores, con el fin de realizar interpretaciones más certeras.

Relación entre el cáncer de mama y el estado proinflamatorio:

Otro componente importante asociado al síndrome metabólico es el estado pro-inflamatorio, con participación de adipocitoquinas producidas en el tejido adiposo que ejercen ese rol. El marcador de elección para inflamación es la Proteína-C-Reactiva medida por métodos de alta sensibilidad (PCRhs), especialmente propuesto en el área cardiovascular⁵³. Resultados aún no publicados nos mostraron que pacientes posmenopáusicas con reciente diagnóstico de cáncer de mama, presentaron una tendencia a mayores valores de mediana de PCRhs que las mujeres controles pareadas sin cáncer de mama. Se debe tener en cuenta que el factor de la menopausia y/o de la edad, por su parte, influirían sobre el estado pro-inflamatorio, por lo tanto, el grupo control también mostró PCR elevada y la diferencia no fue estadísticamente significativa. De hecho, los resultados obtenidos corresponden a valores que duplican los establecidos como valor de corte por la Asociación Americana del Corazón y el Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC)⁵³. Por otro lado, los niveles de PCR correlacionaron significativamente con el perímetro de la cintura, indicando la asociación entre el tejido adiposo visceral y la inflamación evidenciada por el marcador

PCR (Datos aún no publicados).

El tejido adiposo juega un papel importante en modular la insulino-resistencia a través de su función liberadora de citoquinas y adiponectinas, que ejercerían un efecto deletéreo en los mecanismos de señalización en las β células pancreáticas, hígado y tejido adiposo⁵⁴. Se debe tener en cuenta que la producción de PCR es inducida por citoquinas como la IL-6. Las citoquinas también demuestran un rol importante regulando la síntesis de estrógenos en tejidos periféricos mediante la acción de la aromataza⁵⁵. Trabajos *in vitro* han probado que la IL-6 es una citoquina proinflamatoria pleiotrópica, que ejerce un estímulo para el crecimiento de células de cáncer mamario a través de mecanismos aún no identificados⁵⁶. Por lo tanto, el papel de citoquinas como la IL-6 en la síntesis de estrógenos y en el crecimiento celular mamario, sería un punto de conexión entre el componente inflamatorio del síndrome metabólico y el cáncer de mama, no muy explorado hasta el momento.

En un estudio reciente se evaluó el rol de las citoquinas circulantes TNF α e IL-6 en pacientes con sobrepeso, insulino-resistencia y cáncer de mama en estadios tempranos, previo a la cirugía. Los resultados sugirieron una posible contribución de la IL-6 y la hiperinsulinemia al desarrollo del cáncer mamario en pacientes obesas con mayor grado de insulino-resistencia⁵⁷. Por otra parte, niveles elevados de IL-6 se han asociado con mal pronóstico y corta supervivencia en el cáncer mamario avanzado⁵⁸. Un modelo que avala las relaciones expuestas es la reducida incidencia de cáncer de mama en las mujeres inmunosuprimidas⁵⁹, en las cuales la producción de citoquinas también está reducida. Este hallazgo refuerza el concepto de que las citoquinas, posiblemente a través de la estimulación de la síntesis de estrógenos, tengan un importante rol en la génesis del cáncer de mama⁶⁰.

Relación entre Cáncer de mama y presión arterial.

La hipertensión es un componente indiscutido dentro del síndrome metabólico. El origen es multifactorial y, en su génesis, se destaca el aumento de la rigidez de la pared arterial⁶¹ y el estado de hiperinsulinemia. El incremento de insulina genera aumento de retención de sodio a nivel renal, estimulación del sistema renina-angiotensina-aldosterona y aumento del tono simpático. Se asocia fuertemente a disfunción endotelial cuya expresión, la microalbuminuria, es un marcador de riesgo de enfermedad cardiovascular⁶².

Sin embargo, en relación al cáncer de mama, un estudio publicado muy recientemente como parte del *Proyecto North Karelia* a través del Registro del Cáncer en Finlandia, sobre casi 10.000 mujeres estudiadas prospectivamente durante un promedio de 27 años, reveló que la

incidencia del cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas hipertensas, en general, no difirió de la población general. Solamente una elevada presión diastólica podría estar asociada a un aumento del riesgo de cáncer de mama entre las pacientes no-tratadas farmacológicamente⁶³.

De la evidencia actual, se deduce la necesidad de trabajos a gran escala que puedan confirmar el valor predictivo del síndrome metabólico para el cáncer de mama. Mientras tanto, la evaluación de los componentes del síndrome metabólico y su vinculación con el cáncer de mama aportarán conocimiento al estudio de los factores de riesgo de este tipo de cáncer, en especial de los modificables, permitiendo tomar medidas preventivas primarias que podrían influir favorablemente sobre la ocurrencia y, tal vez, en la recurrencia del cáncer.

Bibliografía

1. Parkin DM, Bray F, Ferlay J, Pisani P. Global cancer statistics 2002. *Cancer J Clin* 2005;55(2):74-108
2. Stoll BA. Upper abdominal obesity, insulin resistance and breast cancer risk. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26(6):747-53
3. Mc Pherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer –epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000;321:624-8
4. Basilio FM. Actualización en cáncer de mama. Capítulo 10. En - Programa de Actualización en Ginecología y Obstetricia de la Sociedad de Ginecología y Obstetricia de Buenos Aires PROAGO. Ed Méd Panamericana; 2006 “a”; 10 (1):13-32
5. Gotto AM Jr, Blackburn GL, Dailey GE 3rd, Garber AJ, Grundy SM, Sobel BE, Weir MR. The metabolic syndrome: a call to action. *Coron Artery Dis* 2006;17(1):77-80
6. Grundy S, Brewer H, Cleeman J, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of Metabolic Syndrome. Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation* 2004;109:433-8
7. Ford E, Giles W, Dietz W. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287(3):356-9
8. NCEP Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285(19):2486-97
9. Ortiz M, Fleitas N, Arioni M, Poyatos ME, Bonorino JM, Berensztein S, Lerman J. Prevalencia de los componentes

del síndrome metabólico entre sexos en una población hospitalaria. *Rev Argent Cardiol* 2004;72(Supl 3):187

10. Stoll BA. Western nutrition and the insulin resistance syndrome: a link to breast cancer. *Eur J Clin Nutr* 1999;53(2):83-7
11. Vainio H, Bianchini F. Cancer preventive effects. IARC Handbooks of Cancer Prevention. Weight control and physical activity. Vol 6. Lyon (France): IARC Press; 2002. p. 83-206
12. Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr Relat Cancer* 2006;13(2):279-92
13. Nagata C, Shimizu H, Takami R, Hayashi M, Takeida N, Yasuda K. Relations of insulin resistance and serum concentrations of estradiol and sex hormone-binding globulin to potential breast cancer risk factors. *Jpn J Cancer Res* 2000;91(9):948-53
14. Sinagra D, Amato C, Scarpilata AM, Brigandi M, Amato M, Saura G, Latteri MA, Caimi G. Metabolic syndrome and breast cancer risk. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2002;6(2-3):55-9
15. Pasanisi P, Berrino F, De Petris M, Venturelli E, Mastroianni A, Panico S. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. *Int J Cancer* 2006;119:236-8
16. Reilly MP, Arder D. The metabolic síndrome. More than the sum of the parts? *Circulation* 2003;108:1546-51
17. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: collaborative reanalysis of individual data on 53.297 women with breast cancer and 100.239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. *Lancet* 1996;347:1713-996
18. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, Berrino F, Tjonneland A, Biggaard J, Olsen A, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Nagel G, Boeing H, Trichopoulos D, Economou G, Bellos G, Palli D, Tumino R, Panico S, Sacerdote C, Krogh V, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, Lund E, Ardanaz E, Amiano P, Pera G, Quiros JR, Martinez C, Tormo MJ, Wirfalt E, Berglund G, Hallmans G, Key TJ, Reeves G, Bingham S, Norat T, Biessy C, Kaaks R, Riboli E. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer* 2004;111:762-71
19. van den Brandt PA, Spiegelman D, Yaun SS, Adami HO, Beeson L, Folsom AR, Fraser G, Goldbohm RA, Graham S, Kushi L, Marshall JR, Miller AB, Rohan T, Smith-Warner SA, Speizer FE, Willett WC, Wolk A, Hunter DJ. Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol* 2000;152:514-27

20. Berclaz G, Li S, Price KN, Coates AS, Castiglione-Gertsch M, Rudenstam CM, Holmberg SB, Lindtner J, Erien D, Collins J, Snyder R, Thurlimann B, Fey MF, Mendiola C, Werner ID, Simoncini E, Crivellari D, Gelber RD, Goldhirsch A, International Breast Cancer Study Group. Body mass index as a prognostic feature in operable breast cancer: the *International Breast Cancer Study Group experience*. *Ann Oncol* 2004;15:875-84
21. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med* 2003;348:1625-38
22. Carpenter CL, Ross RK, Paganini-Hill A, Bernstein L. Effect of family history, obesity and exercise on breast cancer risk among postmenopausal women. *Int J Cancer* 2003;106:96-102
23. Clemons M, Goss P. Estrogen and the risk of breast cancer. *N Engl J Med* 2001;344:276-85
24. Verkasalo PK, Thomas HV, Appleby PN, Davey GK, Key TJ. Circulating levels of sex hormones and their relation to risk factors for breast cancer. A cross sectional study I 1902 pre-and postmenopausal women. *Cancer Causes Control* 2001;12:47-59
25. Bulun SE, Mahendroo MS, Simpson ER. Aromatase gene expression in adipose tissue: relationship to breast cancer. *J Steroid Biochem Mol Biol* 1994;49(4-6):319-26
26. Purohit A, Newman SP, Reed MJ. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002;4(2):65-9
27. Cauley JA, Lucas FL, Kuller LH, Stone K, Browner W, Cummings SR. Elevated serum estradiol and testosterone concentrations are associated with a high risk for breast cancer. Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *Ann Intern Med* 1999;130(4 Pt 1):270-7
28. Toniolo P, Levitz MA, Zeleniuch-Jacquotte. A prospective study of endogenous estrogens and breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 1995;87(3):190-7
29. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Madarnas Y, Hartwick W, Hoffman B, Hood N. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol* 2002;20(1):42-51
30. Del Giudice ME, Fantus IG, Ezzat S, McKeown-Eyssen G, Page D, Goodwin PJ. Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 1998;47(2):111-20
31. Kazer RR. Insulin resistance, insulin-like growth factor I and breast cancer: a hypothesis. *Int J Cancer* 1995;62(4):403-6
32. Shimizu C, Hasegawa T, Tani Y, Takahashi F, Takeuchi M, Watanabe T, Ando M, Katsumata N, Fujiwara Y. Expression of insulin-like growth factor-1 receptor in primary breast cancer: immunohistochemical analysis. *Hum Pathol* 2004;35(12):1537-42
33. Le Roith D. The insulin-like growth factor system. *Exp Diabet Res* 2003;4(4):205-12
34. Allen NE, Appleby PN, Kaaks R, Rinaldi S, Davey GK, Key TJ. Lifestyle determinants of serum insulin-like growth-factor-I (IGF-I), C-peptide and hormone binding protein levels in British women. *Cancer Causes Control*. 2003;14(1):65-74
35. Toniolo P, Bruning PF, Akhmedkhanov A, Bonfrer JM, Koenig KL, Lukanova A, Shore RE, Zeleniuch-Jacquotte A. Serum insulin-like growth factor-I and breast cancer. *Int J Cancer* 2000;88(5):828-32
36. Muti P, Quettrin T, Grant BJ, Krogh V, Micheli A, Schunemann HJ, Ram M, Freudenheim JL, Sieri S, Trevisan M, Berrino F. Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11(11):1361-8
37. Michels KB, Salomon CG, Hu FB, Rosner BA, Hankinson SE, Colditz GA, Manson JE, Nurses' Health Study. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1752-8
38. Mink PJ, Shahar E, Rosamond WD, Alberg AJ, Folsom AR. Serum insulin and glucose levels and breast cancer incidence: the atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 2002;156(4):349-52
39. Clarke RB, Howell A, Anderson E. Type I insulin-like growth factor receptor gene expression in normal human breast tissue treated with oestrogen and progesterone. *Br J Cancer* 1997;75(2):251-7
40. Dizdar O, Alyamac E. Obesity: an endocrine tumor? *Med Hypotheses*. 2004;63(5):790-2
41. Manabe Y, Toda S, Miyazaki K, Sugihara H. Mature adipocytes, but not preadipocytes, promote the growth of breast carcinoma cells in collagen gel matrix culture through cancer-stromal cell interactions. *J Pathol* 2003;201(2):221-8
42. Goodwin PJ, Boyd NF, Hanna W, Hartwick W, Murray D, Qizilbash A, Redwood S, Hood N, DelGiudice ME, Sidlofsky S, McCready D, Wilkinson R, Mahoney L, Connelly P, Page DL. Elevated levels of plasma triglycerides are associated with histologically defined premenopausal breast cancer risk. *Nutr Cancer* 1997;27(3):284-92
43. Kumar K, Thangaraju M, Sachdanandam P. Changes observed in antioxidant system in the blood of postmenopausal women with breast cancer. *Biochem Int* 1991;25(2):371-80

44. Alexopoulos CG, Blatsios B, Avgerinos A. Serum lipids and lipoprotein disorders in cancer patients. *Cancer* 1987;60(12):3065-70
45. Michalaki V, Koutroulis G, Syrigos K, Piperi C, Kalofoutis A. Evaluation of serum lipids and high-density lipoprotein subfractions (HDL2, HDL3) in postmenopausal patients with breast cancer. *Mol Cell Biochem* 2005;268(1-2):19-24
46. Subbaiah PV, Liu M, Witt TR. Impaired cholesterol esterification in the plasma in patients with breast cancer. *Lipids* 1997;32(2):157-62
47. Schreier L, Berg G, Basilio FM, Lopez GI, Etkin AE, Wikinski RL. Lipoprotein alterations, abdominal fat distribution and breast cancer. *Biochem Mol Biol Int* 1999;47(4):681-90
48. Furberg AS, Veierod MB, Wilsgaard T, Bernstein L, Thune I. Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1152-60
49. Furberg AS, Jasienska G, Bjurstam N, Torjesen PA, Emaus A, Lipson SF, Ellison PT, Thune I. Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA - Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005;14(1):33-40
50. Lane DM, Boatman KK, Mc Conathy WJ. Serum lipids and apolipoproteins in women with breast masses. *Breast Cancer Res Treat* 1995;34(2):161-9
51. Gaard M, Tretli S, Urdal P. Risk of breast cancer in relation to blood lipids: a prospective study of 31,209 Norwegian women. *Cancer Causes Control* 1994;5(6):501-9
52. Dziewulska-Bokiniec A, Wojtacki J, Skokowsky J, Wróblewska M. The effect of tamoxifen treatment on serum cholesterol fractions in breast cancer women. *Neoplasma* 1994;41(1):13-6
53. Pearson T, Mensah GA, Alexander RW, Anderson JL, Cannon RO 3rd, Criqui M, Fadl YY, Fortmann SP, Hong Y, Myers GL, Rifai N, Smith SC Jr, Taubert K, Tracy RP, Vinicor F; Centers for Disease Control and Prevention; American Heart Association. Markers of inflammation and cardiovascular disease: application to clinical and public health practice: A statement for healthcare professionals from the Centers for Disease Control and Prevention and the American Heart Association. *Circulation* 2003;107(3):499-511
54. Lagathu C, Bastard JP, Auclair M, Maachi M, Capeau J, Caron M. Chronic interleukin-6 treatment increase IL-6 secretion and induced insulin-resistance in adipocyte: prevention by rosiglitazone. *Biochem Biophys Res Commun* 2003;311:372-9
55. Purohit A, Newman SP, Reed MJ. The role of cytokines in regulating estrogen synthesis: implications for the etiology of breast cancer. *Breast Cancer Res* 2002;4(2):65-9
56. DeMichele A, Martin AM, Mick R, Gor P, Wray L, Klein-Cabral M, Athanasiadis G, Colligan T, Stadtmauer E, Weber B. Interleukin-6 -174G-->C polymorphism is associated with improved outcome in high-risk breast cancer. *Cancer Res* 2003;63(22):8051-6
57. Gonullu G, Ersoy C, Ersoy A, Evrensel T, Basturk B, Kurt E, Oral B, Gokgoz S, Manavoglu O. Relation between insulin resistance and serum concentrations of IL-6 and TNF-alpha in overweight or obese women with early stage breast cancer. *Cytokine* 2005;31(4):264-9
58. Bachelot T, Ray-Coquard I, Menetrier-Caux C, Rastkha M, Duc A, Blay JY. Prognostic value of serum levels of interleukin 6 and of serum and plasma levels of vascular endothelial growth factor in hormone-refractory metastatic breast cancer patients. *Br J Cancer* 2003;88(11):1721-6
59. Chen C, Weiss NS, Newcomb P, Barlow W, White E. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. *JAMA* 2002;287(6):734-41
60. Reed MJ, Purohit A. Breast cancer and the role of cytokines in regulating estrogen synthesis: an emerging hypothesis. *Endocr Rev* 1997;18(5):701-15
61. Schillaci G, Pirro M, Vaudo G, Mannarino MR, Savarese G, Pucci G, Franklin SS, Mannarino E. Metabolic syndrome is associated with aortic stiffness in untreated essential hypertension. *Hypertension* 2005;45:1078-82
62. Yuyun MF, Adler AI, Wareham NJ. What is the evidence that microalbuminuria is a predictor of cardiovascular disease events? *Curr Opin Nephrol Hyperten* 2005;14:271-6
63. Lindgren A, Pukkala E, Tuomilehto J, Nissinen A. Incidence of breast cancer among postmenopausal, hypertensive women. *Int J Cancer* 2007;121(3):641-4