



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA
DE MÉXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR

**PAPEL PRONÓSTICO INDEPENDIENTE
DEL SÍNDROME METABOLICO
EN PACIENTES CON CÁNCER.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE:
ESPECIALISTA EN ONCOLOGÍA MÉDICA**

PRESENTA:

DR. JERÓNIMO RAFAEL RODRÍGUEZ CID

TUTOR DE TESIS:

DR. DAN GREEN RENNER

**CENTRO ONCOLÓGICO INTEGRAL DIANA LAURA RIOJAS DE COLOSIO
FUNDACIÓN CLÍNICA MÉDICA SUR**



MÉXICO, D.F.

2011



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Dr. Dan Green Renner

Tutor de tesis

Profesor titular del curso de especialización en Oncología Médica

Fundación Clínica Médica Sur

Dr. Octavio González Chon

Director Académico

Fundación Clínica Médica Sur

INDICE

Antecedentes

Síndrome Metabólico: Definiciones e implicaciones	4
Relación entre Síndrome Metabólico y cáncer	6
Papel de la insulina e IGFR-1	10
Papel de la adiponectina	11
Papel de la leptina	12
Papel de las citocinas	13
Papel del receptor activador de proliferación de peroxisomas	14
Asociación entre Síndrome metabólico y muerte por cáncer	15

Planteamiento de Tesis

Pregunta de investigación	16
Planteamiento del problema	16
Justificación	17
Hipótesis	17
Objetivos	18
Diseño del estudio	18

Material y Métodos

Planeación del estudio	18
Selección de la muestra	19
Análisis estadístico	20

<i>Resultados</i>	22
--------------------------	----

<i>Discusión</i>	26
-------------------------	----

<i>Conclusiones</i>	33
----------------------------	----

<i>Bibliografía</i>	34
----------------------------	----

ANTECEDENTES.

SINDROME METABÓLICO: DEFINICIONES E IMPLICACIONES Y SU PAPEL COMO CAUSA DE MUERTE.

El síndrome metabólico es un problema de salud pública mundial. En México, las enfermedades relacionadas con el síndrome metabólico (diabetes, hipertensión, infarto agudo al miocardio, etc.) causan 81,900 muertes anuales, representando las primeras causas de muerte en el país (1,2). El cáncer ocupa la cuarta causa de muerte en población mexicana en edad productiva (18-60 años) y postproductiva (>60 años) (3).

El síndrome metabólico es un conjunto de factores de riesgo para enfermedad cardiovascular y diabetes. Estos factores incluyen niveles de glucemia alterados, elevación de la presión arterial, elevación de los niveles de triglicéridos y disminución de los niveles de colesterol- lipoproteínas de alta densidad (HDL-C), y obesidad (particularmente central) (4).

Múltiples definiciones se han publicado por organizaciones como el “National Cholesterol Education Program” (NCEP) (5), la “International Diabetes Federation” (6), y la Organización Mundial de la Salud (7). Una de las más utilizadas y aceptadas es la del NCEP (5), que define al síndrome metabólico como el tener 3 ó más de los siguientes 5 factores de riesgo cardiovascular:

- 1) Obesidad central (Circunferencia de cintura: Hombres > 101 cm, Mujeres >87 cm).
- 2) Hipertrigliceridemia (Mayor de 150mg/dl).
- 3) Colesterol HDL disminuido (Hombres <40mg/dl, Mujeres <50mg/dl).
- 4) Hipertensión arterial sistémica (>130/80 mmHg).
- 5) Glucosa en ayuno elevada (> 110mg/dl).

En una actualización y revisión de los criterios (8), se incluyó dentro de la definición a aquellos pacientes que están siendo tratados por dislipidemia, hiperglicemia o diabetes, y por hipertensión arterial sistémica. (ver tabla 1)

Tabla 1: Criterios para el diagnóstico clínico del Síndrome Metabólico.

Medida	Punto de corte categórico
Circunferencia de la cintura elevada (obesidad central) * Algunos estudios aceptan el IMC como medida alterna	Específica de población
Hipertrigliceridemia o tratamiento para dislipidemia	Mayor de 150mg/dl (1.7 mmol/l)
Niveles de HDL-C disminuidos o tratamiento para dislipidemia.	Hombres <40mg/dl, Mujeres <50mg/dl
Elevación de la presión arterial o tratamiento antihipertensivo	>130/80 mmHg
Elevación de la glucosa en ayuno o tratamiento para resistencia a la insulina o diabetes	> 110mg/dl

Múltiples estudios observacionales han asociado un aumento en el riesgo cardiovascular en pacientes con síndrome metabólico. Existen 3 revisiones sistemáticas (8-10) que confirman que el síndrome metabólico aumenta al doble el riesgo de enfermedad cardiovascular, mortalidad por enfermedad cardiovascular, infarto al miocardio y evento vascular cerebral; y en 1.5 veces la mortalidad por cualquier causa; y esto incluso, es independiente de hiperglucemia y diabetes.

Por lo tanto, los pacientes con síndrome metabólico (incluyendo a los pacientes con cáncer) deben ser identificados a fin de que estos factores de riesgo, incluyendo aquellos secundarios al estilo de vida, puedan reducirse. El síndrome metabólico no es un indicador de riesgo absoluto, porque no contempla muchos otros factores que influyen, como por ejemplo la edad, género, tabaquismo, niveles de colesterol-lipoproteína de baja

densidad, niveles de proteína C reactiva, etc. Sin embargo, es importante reiterar que el síndrome metabólico representa un aumento del doble de posibilidades de desarrollar enfermedad cardiovascular en los próximos 5 a 10 años. El riesgo a través de tiempo aumenta indudablemente.

RELACION ENTRE EL SÍNDROME METABOLICO Y EL CANCER.

Por otro lado, cada vez hay mayor evidencia de la existente relación entre la obesidad y falta de actividad física con el riesgo de contraer cáncer de mama, colon, endometrio, esófago, riñón y próstata entre otros (12-29).

En el estudio de la "WHI" (The Women's Health Initiative Cohort Study) se demuestra que la realización de actividad física disminuye el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas (RR, 0.82; 95% CI, 0.68-0.97) con solo realizar 2.5 horas semanales de caminata (12). Un estudio (15) de la "European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition" (EPIC), multicéntrico, multinacional demostró que el ejercicio en casa disminuye el riesgo de cáncer de mama no solo en mujeres posmenopáusicas (HR, 0.81; 95% IC 0.70-0.93; P = 0.001) sino también en premenopáusicas (HR, 0.71; 95% IC, 0.55-0.90; P = 0.003). Parece existir una relación entre la obesidad (mayor índice de masa corporal) y el cáncer de mama, predominantemente en mujeres posmenopáusicas (17) (RR, 1.29; 95% CI, 1.09-1.46) pero ser dependiente de los niveles de estrógeno, particularmente de estradiol (18).

Existe también, una asociación demostrable entre el sobrepeso y obesidad con el riesgo de adquirir cáncer de colon en hombres (RR = 1.55, 95% IC 1.12-2.15; P= .006) pero no en mujeres. En contraste, las medidas antropométricas como la circunferencia de la cintura (hombres RR = 1.39, 95% IC = 1.01-1.93; P = .001; mujeres RR =1.48, 95% IC = 1.08 - 2.03; P= .008) y el radio cintura-cadera (hombres, RR = 1.51, 95% IC = 1.06 -2.15; P= .006; mujeres RR = 1.52, 95% IC = 1.12 - 2.05; P = .002) aumentaron el riesgo de cáncer de colon en ambos sexos (19). Una posible explicación a la diferencia entre género es que la

asociación entre obesidad abdominal y cáncer de colon puede variar dependiendo de los niveles de estrógenos en las mujeres; sin embargo se requiere confirmación de esta hipótesis en estudios subsecuentes. Un estudio anterior (21), sugiere el porqué del mayor riesgo de cáncer de colon en hombres obesos; al demostrar que las personas con mayor índice de masa corporal presentan mayores niveles de factor de crecimiento parecido a la insulina tipo I (IGF-1) (RR= 2.51; 95% IC = 1.15–5.46; P = .02) y menores de proteína ligadora de IGF tipo 3 (IGFP-3) (RR = 0.28; 95% IC = 0.12–0.66; P = .005); los cuales se relacionan con mayor incidencia de cáncer de colon.

Una revisión sistemática de 20 estudios, demostró que la actividad física se asocia a un menor riesgo de cáncer de endometrio, independientemente del índice de masa corporal (22). La obesidad, se asocia a hiperandrogenismo en mujeres pre y post- menopáusicas e hiperestrogenismo en post-menopáusicas (23); ambos cambios hormonales asociados a cáncer de endometrio.

Por otro lado, se ha demostrado la asociación entre obesidad y cáncer de esófago (24) (RR =2.9 (95% IC 1.8–4.7) y riñón (27). En cáncer de próstata, la relación es más controvertida, ya que la obesidad se asocia a menor riesgo de padecer cáncer de próstata pero mayor riesgo de muerte por esta causa. También se ha asociado esta enfermedad a mayor progresión bioquímica y hormono-resistencia de la enfermedad después del tratamiento quirúrgico (28).

Un meta-análisis de 20 estudios prospectivos (30) mostró que el riesgo estimado de cáncer de páncreas por cada incremento de 5 kilogramos /m² en el índice de masa corporal es de 1.16 (95% CI, 1.05–1.28; p=0.001) en hombres y de 1.10 (95% CI, 1.02–1.19; p =0.12) en mujeres.

En el caso del cáncer de vesícula y linfoma no Hodgkin, la relación pudiera existir (32-34) pero aún la información es insuficiente. Poca y controvertida evidencia existe entre la obesidad y el cáncer de pulmón y ovario (35-37).

Un gran número de estudios prospectivos se han realizado para examinar la relación entre la diabetes mellitus y el riesgo de cáncer. En base a estos estudios (los más importantes resumidos en la tabla 2) se concluye que la diabetes es un factor de riesgo para padecer cáncer de endometrio, mama, colorrectal, próstata y páncreas (38-46), con riesgos relativos que van desde 1.20 (mama) a 2.1 (endometrio) (47). Una pregunta no resuelta es cuando la diabetes mellitus es un factor de riesgo independiente para cáncer, específicamente secundaria a las desregulaciones como la hiperglucemia y/o la hiperinsulinemia; y cuando es un simple reflejo de otros factores de riesgo (obesidad y falta de actividad física) para diabetes y cáncer. Por lo tanto es importante mencionar que los estudios citados, realizan ajustes estadísticos y análisis multivariados para determinar factores de riesgo independientes.

Tabla 2: Sumario de los meta-análisis y estudios epidemiológicos de la asociación entre diabetes mellitus y cáncer.

Tipo de Cáncer (Ref)	RR Total (95% IC)	RR (95% IC) estudios de casos y controles	RR (95% IC) estudios de cohorte
Endometrial (31)	2.10 (1.75-2.53)	2.22 (1.80-2.74)	1.62 (1.21-2.16)
Páncreas (32)	1.82 (1.66-1.89)	1.94 (1.53- 2.46)	1.73 (1.59-1.88)
Colorectal (35)	1.30 (1.20-1.40)	1.36 (1.23-1.50)	1.29 (1.16-1.43)
Mama (36)	1.20 (1.12-1.28)	1.18 (1.05-1.32)	1.20 (1.11-1.30)
Próstata	0.84 (0.76-0.93)	0.89 (0.72-1.11)	0.81 (0.71-0.92)

La relación entre hipertensión y riesgo de padecer una neoplasia maligna solo se ha podido establecer en cáncer renal (48-51) y aún es controvertida. El estudio más representativo de esta relación (48), demuestra una clara asociación entre los niveles de

presión arterial (independiente de los niveles sistólicos y diastólicos) y un mayor riesgo ($p < 0.001$ para presión diastólica, $p = 0.007$ para presión sistólica) de cáncer renal, con riesgos relativos de hasta 1.3. Sin embargo, en otro estudio de cohorte (50) noruego, con 72,416 participantes no se pudo confirmar una relación entre padecer hipertensión y el riesgo de cáncer renal. Un meta-análisis publicado en 2007 (52) demuestra un riesgo relativo de 1.62 (IC: 1.24 - 2.12) para carcinoma renal en las personas hipertensas. Este estudio asocia también el uso de antihipertensivos con dicha neoplasia, sin embargo en un meta-análisis más reciente de 70 estudios controlados (53), se demostró que sólo el uso combinado de inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina y de los inhibidores de la angiotensina II (uso combinado poco recomendado en la actualidad), confería riesgo.

Cuatro estudios han demostrado la importancia del síndrome metabólico como factor de riesgo para adquirir cáncer (54-57). El primero de estos (54), un estudio estadounidense, publicado en 2006, sugirió con una muestra de 14,109 personas, que el padecer síndrome metabólico aumenta el riesgo de tener cáncer colorrectal (RR, 1.39; 95% CI 0.9-2.2, $P = 0.006$) especialmente en hombres (RR, 1.78; 95% CI 1.0-3.6) y no tanto en la mujeres (RR, 1.16; 95% CI 0.6-2.2); sin embargo los resultados no fueron estadísticamente significativos.

Utilizando el índice de masa corporal (no circunferencia de cintura) para demostrar obesidad, un estudio de la “European Prospective Investigation in to Cancer and Nutrition” (EPIC) (55), demostró que las mujeres con síndrome metabólico tiene un riesgo aumentado de padecer cáncer de endometrio (RR 2.12 (95% CI 1.51–2.97, $p = 0.02$).

Un tercer estudio (56), utilizando el 6% de las mujeres sensadas en el “Women’s Health Initiative clinical trial” y excluyendo a las pacientes con diabetes fue incapaz de encontrar una asociación entre el síndrome metabólico y el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas.

Recientemente (57) el “Metabolic Syndrome and Cancer project (Me-Can)”, demostró una modesta pero significativa asociación entre el síndrome metabólico (utilizando el

índice de masa corporal) y el riesgo de padecer cáncer de vejiga en hombres (RR= 1.10, 95% IC 1.01–1.18), pero no en mujeres (RR= 0.95, 95% IC 0.79–1.14).

MECANISMOS DE LA ENFERMEDAD: INSULINA Y FACTOR DE CRECIMIENTO PARECIDO A LA INSULINA TIPO 1.

Teóricamente, entre más temprana la aparición de los factores de riesgo y mayor el tiempo de exposición a dichos factores, mayor será el riesgo de desarrollar cáncer. Además de los mecanismos biológicos órgano – específicos de daño por obesidad y sedentarismo, diversos mecanismos globales se han descrito en esta relación. Las hormonas esteroideas y la insulina, así como el factor de crecimiento parecido a la insulina y sus vías de señalización son dos mecanismos hipotéticos existentes entre la falta de actividad física, la obesidad y el cáncer.

Hipotéticamente, la resistencia a la insulina y la obesidad son los mecanismos dañinos más importantes del síndrome metabólico (58). La insulina afecta el crecimiento de las células epiteliales normales y neoplásicas; además ejerce acciones mitogénicas in vitro en modelos experimentales. En esta señalización interviene de forma directa o indirecta el factor de crecimiento parecido a la insulina tipo 1 (IGF-1) (54). En altas concentraciones la insulina puede ser ligando de los receptores de IGF-1 (IGF1Rs), promover la biosíntesis de IGF-1, aumentar la biodisponibilidad de IGF-1 ó inhibir la producción de las proteínas ligadoras de IGF tipo 1, 2 y 3 (IGFBP-1, IGFBP-2 y IGFBP-3) (59).

El IGF-1 es un importante mitógeno requerido para la progresión a través del ciclo celular; con acciones autocrinas, paracrinas y endocrinas en la proliferación celular y la apoptosis (60), incrementando el riesgo de transformación celular. Además, IGF-1 aumenta la producción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF), un factor angiogénico que produce crecimiento celular (61).

Diferentes células del organismo tienen receptores para insulina y para IGF-1. La homeostasis tisular de los órganos mantiene un balance entre la proliferación, diferenciación y apoptosis; controlado por múltiples y variadas vías de señalización.

En el caso del colon y del recto la relación entre los niveles séricos de IGF-1 y la IGFBP-3 con la incidencia de adenomas y cáncer fue vista por primera vez en los pacientes con acromegalia, los cuales presentan característicamente niveles crónicos aumentados de hormona del crecimiento (GH). El exceso de GH produce inicialmente resistencia hepática y periférica a la insulina, y después hiperinsulinemia, característica común de la acromegalia y del síndrome metabólico, que causa hipersecreción de IGF-1 y disminución de los niveles de IGFBP-3 (62). Esta relación ha demostrado ser un factor de riesgo para padecer cáncer colorrectal (63, 21). La resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia también han sido asociadas con el riesgo de padecer cáncer de colon (64).

Otro estudio interesante (65) es el que demuestra que la IGFBP-3 aumenta la apoptosis inducida por p53 después de daño al ácido desoxirribonucleico (ADN). Entonces, los niveles disminuidos de IGFBP-3 pueden contribuir al desarrollo de lesiones tumorales (benignas, premalignas y malignas) al alterar los mecanismos de p53 y al suprimir las señales apoptóticas dependientes de este producto genético, permitiendo la supervivencia de células aberrantes.

Existen también diferentes estudios que determinan la relación entre el péptido-C (un indicador de producción de insulina) y el riesgo de cáncer. En el estudio de "Physicians' Health Study", los hombres con péptido-C elevados tuvieron 1.7 veces más cáncer de colon comparado con hombres sin elevación del péptido-C (66). En las mujeres de Nueva York, el riesgo fue tan alto como 3 veces más (OR = 2.46 [95% CI = 1.09-5.57]) (67).

MECANISMOS DE LA ENFERMEDAD: PAPEL DE LA ADIPONECTINA.

La adiponectina es un regulador de la sensibilidad a la insulina y de la inflamación; además es un modulador de diferentes procesos fisiológicos, como el metabolismo de la glucosa y de los ácidos grasos. Los niveles séricos de la adiponectina están disminuidos en individuos obesos y diabéticos (68). Recientemente se demostró el papel de la adiponectina como un inhibidor de las vías promotoras del desarrollo y la progresión de diferentes tipos de cáncer (69-72). Se han asociado los niveles adecuados de adiponectina a menor riesgo de tener cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas (RR= 0.73 95% IC,

0.55-0.98) (69), con estadios menos avanzados al momento del diagnóstico en cáncer de pulmón (RR= 0.25, 95% IC: 0.10-0.78) (70); con menor tendencia no significativa para padecer hepatocarcinoma (RR=0.54 [95%IC: 0.26-1.11) (71); y teóricamente un papel pronóstico en el cáncer de colon, al encontrar menores receptores de adiponectina en tumores de mal pronóstico (72). Por lo tanto, parece que la adiponectina puede actuar directamente en las células malignas o indirectamente al regular la sensibilidad a la insulina de los órganos (73).

En la obesidad, los niveles crónicos reducidos de adiponectina promueven el desarrollo de resistencia a la insulina y, de manera compensatoria, a hiperinsulinemia crónica. Estos niveles aumentados de insulina resultan en mayor biodisponibilidad de IGF-1, y por lo tanto a mayor proliferación celular y menor apoptosis (carcinogénesis), por los mecanismos ya explicados anteriormente. La adiponectina también inhibe la producción de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α) en macrófagos y en las células endoteliales, promoviendo la carcinogénesis y la angiogénesis (74). La adiponectina también puede proteger de la carcinogénesis por mecanismos más directos, específicamente, al regular negativamente la hematopoyesis y el sistema inmune. Incluso la adiponectina puede inhibir la activación del factor nuclear kappa B (NF- κ B), un factor de transcripción que aumenta la producción del factor de crecimiento vascular endotelial (VEGF) (75).

Diferentes moléculas de señalización como la 50-AMP- proteín cinasa activada (AMPK), el NF- κ B, el receptor activado de proliferación de peroxisomas (PPAR) y la proteín cinasa mitógeno activada p38, regulan los efectos metabólicos de la adiponectina y pueden inhibir el crecimiento y la supervivencia de las células malignas (76). Finalmente la adiponectina puede disminuir la angiogénesis negativamente a través de la inducción de la apoptosis en células endoteliales vasculares al activar la cascada de las caspasas, un grupo de enzimas apoptóticas (77).

MECANISMOS DE LA ENFERMEDAD: PAPEL DE LA LEPTINA

La leptina es una glucoproteína que es expresada casi exclusivamente por adipocitos. Inicialmente el interés por la leptina se enfocó en su rol en la obesidad, pero

recientemente se ha asociado a la respuesta inflamatoria, señalización de insulina y carcinogénesis. Insulina y leptina interactúan a múltiples niveles en una compleja red de vías de señalización. De especial importancia es la influencia que ejerce la leptina en las señales supresoras de citosina 1 y 3, que a su vez limitan la señalización de la insulina (78). Un estudio noruego relaciona directamente los niveles de leptina con 3 veces más riesgo de padecer cáncer de colon (79).

MECANISMOS DE LA ENFERMEDAD: PAPEL DE LA INFLAMACIÓN Y DE LAS CITOCINAS PRO-INFLAMATORIAS.

La evidencia sugiere que la inflamación sistémica puede ser un mecanismo plausible de la carcinogénesis. Los estudios han mostrado que las variaciones genéticas de la inflamación, como las interleucinas 6, 8 y 10 (IL-6, IL-8, IL-10) están asociadas con la susceptibilidad a cáncer y a la neoformación de tumores benignos. La IL-6 pudiera aumentar la tumorigénesis por mecanismos paracrinos y autocrinos que estimulan el crecimiento celular e inhiben la apoptosis; también los niveles aumentados de IL-6 se asocian con enfermedad metastásica (80).

El TNF- α activa al NF- κ B, que incrementa la producción de óxido nítrico, un sustrato para la formación de especies reactivas de oxígeno y estimula otras citocinas inflamatorias (81). Estas especies reactivas de oxígeno pueden dañar el ADN por diferentes mecanismos, incluyendo la modificación de bases, deleciones, cambios de la estructura, rupturas de la cadena, uniones cruzadas, y rearrreglos cromosómicos. Cuando estos cambios ocurren en genes que regulan la proliferación celular (ej. RAS) ó la supervivencia celular (ej. TP53), entonces pueden inducir carcinogénesis (82). Por ejemplo, un estudio griego (83) correlacionó los altos niveles de IL-6, TNF- α y proteína C reactiva con mayor tamaño del tumor primario en cáncer colorrectal. Otro estudio demostró que los niveles altos de IL-10 se asocian a una peor supervivencia en pacientes con cáncer gástrico (84).

Todos estos mecanismos inflamatorios se encuentran activados en los pacientes obesos y con síndrome metabólico (85). Sin embargo este estado inflamatorio tiene una

presentación peculiar y no está acompañado de infecciones, signos de autoinmunidad o datos de lesión tisular masiva (sepsis); por el contrario la activación inflamatoria crónica se ha denominado de “bajo grado”, tanto que algunos autores la han denominado como metainflamación (por su origen metabólico) (86) o parainflamación (por definir un estado intermedio entre el estado basal y la inflamación aguda) (87).

La obesidad central, tiene especial importancia, ya que representa un predictor independiente de sensibilidad a la insulina (88), intolerancia a la glucosa (89), presión arterial elevada (90) y dislipidemia (91). La grasa visceral es un tejido altamente activo desde el punto de vista metabólico., ya que es más susceptible a la lipólisis que el tejido adiposo subcutáneo (92) y está asociado con mayor producción de TNF-a (93), inhibidor-activador del plasminógeno-1 (PAI-1) (94), IL-6 y proteína C reactiva (95). En un estudio (96) se encontró una correlación positiva entre el tamaño del adipocito con el aumento en los niveles de TNF-a e IL-6.

A pesar de que la obesidad visceral (central) juega un papel importante en el síndrome metabólico (generalmente considerado más pro-inflamatorio) (97), no todos los pacientes con el síndrome presentan este factor de riesgo. Posiblemente de mayor importancia que la cantidad de grasa acumulada en la cavidad abdominal sea el tamaño de los adipocitos abdominales. Los adipocitos grandes son más susceptibles de romperse (98) y de crear una respuesta inflamatoria.

MECANISMOS DE LA ENFERMEDAD: PAPEL DEL RECEPTOR ACTIVADO DE PROLIFERACIÓN DE PEROXISOMAS (PPAR).

PPAR es un factor de transcripción regulador de la diferenciación adipogénica y de la homeostasis de la glucosa. Los ligandos de PPAR afectan la proliferación y diferenciación en líneas celulares malignas (99). Los agonistas de PPAR (clofibrato, fenofibrato, rosiglitazona) tienen efectos inhibidores de la proliferación y de la invasión celular asociados con el arresto del ciclo celular en G1 en líneas celulares de cáncer de colon.

Este último efecto debido a la regulación negativa de las síntesis de metaloproteinas 7 (100). También se ha asociado la activación de estos receptores con menor proliferación de líneas celulares de cáncer de pulmón (101) y tiroides (102).

Sin embargo, los polimorfismos de estos receptores se han asociado con el riesgo de padecer cáncer de colon (103), cáncer gástrico (104), y cáncer de vejiga (105). En otros estudios se ha asociado a los agonistas de los PPARs con la aparición de tumores hepáticos en modelos murinos (106).

Tres subtipos de receptores han sido identificados: α , β/δ y γ . PPAR α participa en la oxidación de los ácidos grasos en el hígado y el corazón, PPAR β/δ actúa de igual manera en los músculos y PPAR γ es altamente expresado por las células grasas para facilitar la captura de glucosa y lípidos, estimulando la oxidación de la glucosa, disminuyendo los niveles de ácidos grasos y aminorando la resistencia a la insulina, mecanismos altamente activos en paciente con síndrome metabólico. (107-109).

ASOCIACIÓN ENTRE EL SÍNDROME METABOLICO Y LA MUERTE POR CÁNCER.

Existe solo un estudio prospectivo (110) que asocia el riesgo de muerte por cáncer en pacientes con síndrome metabólico, en el que se siguió a 42,336 hombres y 32,168 mujeres sanos. Después de 5.6 años de seguimiento, se encontró que el tener síndrome metabólico aumenta el riesgo de cáncer (RR= 1.41, 95% IC 1.08-1.84). La asociación fue significativa en hombres (RR= 1.52, 95% IC 1.10-2.10).

El índice de masa corporal (RR= 1.36. 95% IC 1.07–1.71), hipertensión (RR= 1.34 95% IC 1.07–1.69), hiperglucemia (RR=1.45 95% IC 1.14–1.86), e hipertrigliceridemia (RR= 1.60 95% IC 1.26–2.02) resultaron factores independientes significativos. El tener 1, 2-3 y 4-5 elementos del síndrome metabólico confiere un riesgo de 1.32 (95% IC 0.83–1.48), 1.47 (95% IC 1.10–1.96), y 2.42 (95% IC 1.25–4.68), respectivamente.

PLANTEAMIENTO DE LA TESIS

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.

¿El síndrome metabólico aumenta la mortalidad de los pacientes con cáncer?

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

Múltiples estudios sociológicos han demostrado que a mayor desarrollo (económico, cultural, educacional) de una sociedad, mayor esperanza de vida. Esto se traduce en un cambio no solo en las curvas poblacionales, sino también en el tipo de enfermedades que aquejan y matan a los integrantes de dicha sociedad. Se ha demostrado entonces, que el desarrollo social es inversamente proporcional a la cantidad de muertes por enfermedades infecciosas y directamente proporcional a las enfermedades crónico-degenerativas. Dentro de estas últimas, el cáncer ocupa un lugar primordial de salud pública mundial, ya que actualmente representa la tercera causa de muerte, y la segunda causa de muerte por enfermedades crónico-degenerativas, solo después de las enfermedades cardiovasculares, representando aproximadamente 7,424,123 muertes y el 12.6% de las muertes totales en un año. Es clara también la relación que existe entre la edad y el riesgo de muerte por cáncer; esto se demuestra en las estadísticas generadas por la Organización Mundial de la Salud en las que, entre individuos de 30-45 años suman 469,577 muertes, y entre individuos de 70-79 años suman 2,033,221, las muertes anuales. El 44% de las muertes por cáncer son mujeres y el 56% son hombres. En las regiones con mayor incidencia (Asia, Europa y Norteamérica) se tiene la mayor mortalidad por cáncer, sin embargo en regiones de poca incidencia como África, en donde la principal causa de muerte son las enfermedades infecciosas y la esperanza de vida no es buena, el cáncer tiene también una alta tasa de mortalidad; esto pareciera explicarse por los factores sociales, predominantemente económicos y de prevención precarios en dicha región. Nuestro país, un país subdesarrollado, no se mantiene alejado de las estadísticas mundiales; si bien el cáncer ocupa la quinta causa de muerte (primera: diabetes, segunda: enfermedad cardiovascular, tercera: enfermedades infecciosas, cuarta:

accidentes) se cree que la estadísticas subvaloran el cáncer y que en ciertas ciudades del país (las más industrializadas) pudiera representar este padecimiento la tercera causa de muerte. En nuestro país, las muertes por cáncer corresponden aproximadamente el 6% de la mortalidad total. Las defunciones por cáncer en México aumentaron de aproximadamente 8,000 casos en el año de 1955 a 78,000 en el año de 2008, y se estima que en el año de 2030 el número de muertes por esta causa alcance los 158,000 casos (111).

A pesar del mayor conocimiento de la biología del cáncer, de sus factores de riesgo, del desarrollo de medidas preventivas (algunas eficaces como la mastografía en cáncer de mama o la citología cervical en el cáncer cervicouterino) y del desarrollo de nuevas terapias para el tratamiento del cáncer, la incidencia, y por ende, la mortalidad por cáncer continua aumentando rápidamente. Sin embargo un individuo con cáncer no es un ser aislado de su entorno, por lo que en muchas ocasiones, el paciente con cáncer padece de otras enfermedades, como el síndrome metabólico (altamente incidente en México) que aumenta el riesgo de muerte por enfermedad cardiovascular. Por lo tanto, es importante investigar y conocer los factores de riesgo de muerte que un paciente con cáncer tiene, que podrían complicar su evolución y su pronóstico de no entenderse y modificarse.

JUSTIFICACIÓN.

No existe ningún estudio que investigue el papel del síndrome metabólico y de los factores de riesgo que este representa, su papel pronóstico y la influencia en la mortalidad de pacientes con cáncer.

HIPÓTESIS.

Hipótesis: El síndrome metabólico aumenta el riesgo de muerte en paciente con cáncer.

Hipótesis nula: El síndrome metabólico no aumenta la mortalidad de los pacientes con cáncer, probablemente el mal pronóstico de estos pacientes se debe a su enfermedad de base.

OBJETIVOS.

OBJETIVO PRIMARIO:

Determinar si el síndrome metabólico aumenta la mortalidad de los pacientes con cáncer.

OBJETIVOS SECUNDARIOS:

- A) Determinar si existe algún factor de riesgo del síndrome metabólico que se asocie a un aumento en la mortalidad de los pacientes con cáncer.
- B) Determinar si existe algún tipo de cáncer en que el síndrome metabólico influya y que aumente la mortalidad por dicho cáncer en particular.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Se diseñó un estudio observacional, descriptivo, retrospectivo y analítico.

MATERIALES Y METODOS.

PLANEACIÓN DEL ESTUDIO.

Se realizó una búsqueda sistemática en el archivo clínico del Centro Oncológico de la Fundación Clínica Médica Sur, institución privada de tercer nivel de atención (alta especialidad, enseñanza e investigación), de los pacientes con diagnóstico y en tratamiento activo por cáncer de cualquier origen, en el periodo comprendido entre el 1 de Enero de 2004 y el 30 de Abril del 2010.

Se identificaron las características clínicas, tipo de cáncer, inicio de tratamiento y fecha de muerte o de última consulta. Se identificaron también las variables del síndrome metabólico; índice de masa corporal, hiperglucemia o tratamiento por hiperglucemia, hipertensión o tratamiento por hipertensión, niveles de triglicéridos y niveles de HDL-C o tratamiento por dislipidemia.

SELECCIÓN DE LA MUESTRA.

Se incluyeron a todos los pacientes con diagnóstico de cáncer de cualquier estirpe y origen, que hubieran o estuvieran en tratamiento activo (adyuvancia o paliación) para la enfermedad (quimioterapia, radioterapia, quimio-radioterapia, tratamiento con agentes biológicos o una combinación de estos).

CRITERIOS DE INCLUSIÓN.

Se incluyeron a todos los pacientes mayores de 18 años con diagnóstico de cáncer de cualquier estirpe y origen, que tuvieran tratamiento activo para la enfermedad, cuyos expedientes estuvieran completos e incluyeran la información necesaria para determinar las siguientes variables:

- 1) Edad
- 2) Diagnóstico confirmado por histología.
- 3) Fecha de diagnóstico.
- 4) Fecha de muerte o de última consulta.
- 5) Tipo de tratamiento y duración de este.
- 6) Índice de masa corporal al inicio de tratamiento.
- 7) Presión arterial en al menos 10 ocasiones.
- 8) Laboratorios con glucosa en ayuno, triglicéridos y niveles de HDL-C en al menos 3 ocasiones
- 9) Historia clínica completa.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.

Se excluyeron a los siguientes pacientes:

- 1) Expedientes incompletos o que no contaran con la información necesaria.
- 2) Edad menor de 18 años.
- 3) Diagnóstico no confirmado por histopatología.
- 4) Pacientes en vigilancia sin tratamiento activo.

5) Pacientes sin fecha de diagnóstico, muerte o de última consulta.

CRITERIOS DE ELIMINACIÓN.

Se eliminaron a los pacientes sin cáncer o con cáncer pero sin un tratamiento activo para este (cuidados paliativos o vigilancia).

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

Se utilizó el programa SPSS versión 17 para los análisis estadísticos. El riesgo de muerte fue calculado con una basal al momento del diagnóstico o inicio de tratamiento (primera consulta) y la fecha de muerte o de última consulta se utilizó como desenlace final. De todos los pacientes finados se confirmó telefónicamente o por expediente la fecha de muerte y de los pacientes vivos se utilizó fecha de última consulta. De los pacientes en vigilancia con más de 3 meses de última consulta se confirmó telefónicamente la supervivencia. Los riesgos relativos fueron calculados por el modelo de regresión proporcional de Cox. Los test de tendencia de los riesgos relativos a través de las categorías de exposición fueron obtenidos mediante modelos de variables continuas y ordinarias. Los distractores potenciales fueron examinados individualmente y retenidos si influían en el riesgo relativo en más del 10%. El análisis multivariado incluyó ajuste por edad, género, estadio, tipo de cáncer, uso de esteroides. Otras variables que eran posibles distractoras fueron analizadas pero al no resultar influyentes no se utilizaron en el modelo final. Estas variables fueron: tipo de esteroide utilizado, niveles de transaminasas, nivel de hemoglobina, leucocitos y plaquetas. En los modelos que examinaron las asociaciones entre los componentes individuales del síndrome metabólico y muerte en pacientes con cáncer se utilizaron en el modelo final todas las variables que alteraban las asociaciones en más del 10%.

CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES

La búsqueda y revisión de los expedientes que contaran con los criterios de inclusión necesarios se realizó en tres semanas. La recolección de las variables necesarias se realizó en cuatro semanas más.

El análisis estadístico se obtuvo en un tiempo de dos semanas. La revisión de la literatura, redacción de la tesis, realización de las discusiones y de la conclusión utilizó un tiempo de tres semanas.

RECURSOS PARA EL ESTUDIO.

HUMANOS

- 1) El sustentante de la tesis, el asesor y el revisor como responsables directos de la realización del estudio y revisión del contenido con sustento científico.
- 2) Personal técnico y de enfermería del Centro Oncológico de la Fundación Clínica Médica Sur.
- 3) Personal del Archivo General así como del Archivo del Centro Oncológico de la Fundación Clínica Médica Sur.

MATERIALES

No se utilizó ningún material específico en la realización de este estudio

FINANCIEROS

No se requirieron recursos financieros para la realización de este estudio de revisión.

CONSIDERACIONES ÉTICAS.

La presente tesis se realizó a través de un estudio transversal y observacional por lo que no fue posible obtener los consentimientos informados de los pacientes incluidos. La información recolectada de los expedientes clínicos se mantuvo siempre en el anonimato.

RESULTADOS.

De un total de 834 expedientes revisados de los pacientes atendidos en el Centro Oncológico de la Fundación Clínica Médica Sur, solo 158 pacientes cumplieron con todos los parámetros de inclusión y exclusión.

De los 158 pacientes incluidos, 120 pacientes son mujeres (75.9%) y 38 hombres (24.1%). La relación entre los diferentes tipos de cáncer se mantuvo de la siguiente manera: 69 pacientes (43%) padecen cáncer de mama, 22 pacientes (13%) cáncer de colon, 14 (8.8%) cáncer de páncreas, 13 pacientes (8.2%) cáncer de pulmón, 8 (5%) padecen cáncer gástrico, 3 (1.8%) cáncer renal, 2 (1.2 %) cáncer de próstata, ovario, vejiga y cáncer cervicouterino, solo 1 paciente (0.6%) con colangiocarcinoma, endometrio u esófago. El comportamiento por estadio fue el siguiente: 10 pacientes (6.3%) se diagnosticaron en estadio I, 48 pacientes (30.3%) estadio II, 36 (22.7%) estadio III y 64 pacientes (40.5%) estadio IV al diagnóstico. El 71.6% (113 pacientes) de los pacientes estudiados eran menores de 60 años, el restante 28.4% (45 pacientes) eran mayores de 60 años con un rango de 38-88 años. (Ver tabla 3)

Tabla 3: Características basales de los pacientes

Tipo de cáncer	No de pacientes	Porcentaje
Mama	69	43%
Colon	22	13%
Páncreas	14	8.8%
Pulmón	13	8.2%
Gástrico	3	1.8%
Renal	3	1.8%
Próstata	2	1.2%
Ovario	2	1.2%
Vejiga	2	1.2%
Cervico-uterino	2	1.2%
Colangiocarcinoma	1	0.6%
Endometrio	1	0.6%
Esófago	1	0.6%
ESTADIO		
I	10	6.3%
II	48	30.3%
III	36	22.7%
IV	64	40.5%
EDAD		
<60 años	113	71.6%
>60 años	45	28.4%
GENERO		
Hombre	38	24%
Mujeres	120	76%

La relación entre cada una de las variables y el número de pacientes se comportó de la siguiente manera: 78 pacientes (49.4%) presentaban sobrepeso u obesidad (IMC>25), 80 pacientes (50.6%) tiene peso dentro de límites normales al momento del diagnóstico. 77 pacientes (48.7%) presentaron disglucemia en ayuno (Glucosa en ayuno > 100 mg/dl) en más de tres ocasiones durante el tratamiento o se encontraban en tratamiento para resistencia a la insulina o diabetes mellitus, 81 pacientes (51.3%) tuvieron niveles de glucosa sérica normal.

Solo 26 pacientes (16.6%) tuvieron niveles de HDL-C menor de 40mg/dl, mientras que los restantes 131 pacientes (83.4%) presentaron niveles normales de este. 75 pacientes (47.5%) presentaron hipertrigliceridemia (triglicéridos > 150mg/dl), 83 pacientes (52.5%) tuvieron niveles sanguíneos normales de triglicéridos. 125 pacientes (79.1%) tuvieron valores normales repetidos de presión arterial y no tomaban ningún medicamento antihipertensivo, los restantes 33 pacientes (20.9%) tomaban algún medicamento para control arterial o presentaron diagnóstico de hipertensión durante el tratamiento oncológico.

Utilizando los criterios de la NCEP para determinar Síndrome Metabólico, 70 pacientes (44.3%) cumplieron criterios diagnósticos de Síndrome metabólico. Los 88 pacientes (55.7%) restantes no cumplieron con los criterios diagnósticos y fueron utilizados como controles. (Ver Tabla 4)

A pesar de no formar parte de los criterios del síndrome metabólico y de que no fueron utilizadas para la determinación de este, las siguientes variables fueron estudiadas: 78 pacientes (49.4%) presentaron hipercolesterolemia (Colesterol sérico >200 mg/dl) y 80 pacientes (50.6%) tuvieron niveles normales de este. Solo 25 pacientes (15.9%) presentaron niveles de LDL-C mayores de 160 mg/dl, mientras que los 132 pacientes restantes (84.1%) reportaron niveles sanguíneos normales de este. En 37 pacientes (23.6%) se registró hipoalbuminemia (Albúmina sérica < 3.5g/dl), el restante 55.7% (88 pacientes) presentaron niveles de albúmina sérica normal.

Tabla 4: Resultados. Número y porcentajes de pacientes con cada una de las variables estudiadas.

VARIABLES	SI	%	NO	%
IMC (> 25)	78	49.4	80	50.6
Glucosa > 100 (mg/dl)	77	48.7	81	51.3
Colesterol > 200 (mg/dl)	78	49.7	79	50.3
LDL >160 (mg/dl)	25	15.9	132	84.1
HDL <40 (mg/dl)	26	16.6	131	83.4
Triglicéridos >150 (mg/dl)	75	47.5	83	52.5
Albumina < 3.5 (g/dl)	37	23.6	120	76.4
Sx Metabólico	70	44.3	88	55.7

En la población estudiada, la edad media fue de 52.8 años con una desviación estándar de 9.4 años, el peso medio fue de 67 kilogramos con una desviación estándar de 13.6 kilogramos. La estatura media fue de 161 centímetros con desviación estándar de 0.09 centímetros. El valor medio de índice de masa corporal fue de 25.7 unidades con una desviación de 4.9 unidades. La media de la glucosa sérica fue de 106.8 mg/dl con una desviación estándar de 32mg/dl. EL HDL-C se comportó con una media de 48.2 mg/dl con una desviación estándar de 17.3 mg/dl mientras que los niveles de triglicéridos tuvieron una media de 166.4 mg/dl con una desviación estándar de 94.1. La media de la presión arterial fue dividida en sistólica y diastólica. La presión sistólica tuvo una media de 128 mmHg con una desviación de 16 mmHg, mientras que la presión diastólica tuvo un valor medio de 87 mmHg con una desviación estándar de 11 mmHg (Ver tabla 5). Las variables que no son criterios diagnósticos de síndrome metabólico pero que se estudiaron en este trabajo, se comportaron de la siguiente manera: El colesterol total tuvo un valor medio de

200.3 mg/dl con una desviación de 49.6 mg/dl, mientras que el valor medio de los niveles de LDL-C fue de 118.9 mg/dl con una desviación estándar de 44.6mg/dl. La media de la albúmina fue de 3.7 g/dl con una desviación de 0.46 g/dl.

Tabla 5: Media y desviación estándar de las variables estudiadas.

Variabes	Media +- D.E.	Mínima	Máxima
Edad (años)	52.8 +- 9.4	30	81
Peso (kg)	67 +- 13.6	37	111
Estatura (cm)	161 +- .09	1.41	1.87
IMC	25.7 +- 4.9	15.6	42.5
Glucosa (mg/dl)	106.8 +- 32	71	318
Colesterol (mg/dl)	200.3 +- 49.6	96	461
C- LDL (mg/dl)	118.9 +- 44.6	19	366
C- HDL (mg/dl)	48.2 +- 17.3	13	131
Triglicéridos (mg/dl)	166.4 +- 94.1	37	744
Albumina (g/dl)	3.7 +- .46	2.2	5.1
Presión arterial sistólica (mmHg)	128 +- 16	160	100
Presión arterial diastólica	87 +- 11	110	50

En el análisis multivariado, la asociación entre cada una de las variables y el riesgo de muerte en pacientes con cáncer se comportó de la siguiente manera: el sobrepeso u obesidad determinado en base al índice de masa corporal fue la única variable asociada con mayor probabilidad de muerte en los pacientes con cáncer con un riesgo relativo de 3.7 (95% IC 1.34-1.78, p= 0.026). Los niveles de HDL también resultaron significativos con un riesgo relativo de 2.4 (95% IC 1.09-1.23, p= 0.01). Las otras 3 variables que

comprenden el síndrome metabólico no resultaron significativas, la hiperglucemia tuvo un riesgo relativo de 1.15 (95% IC 0.85- 1.35, $p= 0.611$), mientras que los niveles séricos aumentados de triglicéridos dan un riesgo relativo de 1.23 (95% IC 0.77-1.12, $p= 0.394$), la hipertensión arterial otorga un riesgo relativo de 1.33 (95% 0.96-1.23, $p= 0.07$), no significativo.

Sin embargo dos de las variables estudiadas no diagnósticas del síndrome metabólico se asociaron significativamente a mayor riesgo de muerte en los pacientes con cáncer; la primera fue la hipercolesterolemia, la cual represento un riesgo relativo de 1.62 (95% IC 1.30- 1.78, $p = 0.006$); la segunda variable fueron los niveles de LDL-C con un riesgo relativo de 2.1 (95% IC 1.29-1.84, $p= 0.032$).

El padecer síndrome metabólico se asoció significativamente a mayor riesgo de muerte en los pacientes con cáncer con un riesgo relativo de 1.73 (95% IC 1.21- 1.57, $p= 0.030$). (Ver tabla 6)

Tabla 6: Riesgos relativos de muerte por cáncer.

Variable	Mortalidad		OR	P
IMC>25	32	18	3.7	0.026
Glucosa>100	26	24	1.15	0.611
Colesterol>200	33	16	1.62	0.006
Colesterol LDL>160	22	3	2.1	0.032
HDL<40	35	14	2.4	0.010
TGC	29	21	1.23	0.394
Hipertensión arterial	30	22	1.33	0.07
Síndrome Metabólico	31	19	1.73	0.030

Se buscaron las asociaciones entre el tipo de cáncer y el uso de esteroides y el padecer síndrome metabólico (Ver tabla 7). El uso de esteroides no se asoció a mayor riesgo de padecer síndrome metabólico en los pacientes con cáncer (RR= 1.18, p= 0.82). El tipo de cáncer tampoco resultó tener una asociación claramente significativa, aunque existió en el presente estudio una tendencia entre el cáncer de mama y síndrome metabólico (RR= 2.4, p=0.05). El cáncer gastrointestinal y cáncer de pulmón no resultaron ser un factor de riesgo para síndrome metabólico (RR=1.12, p= 0.51 y RR= 1.0, p=0.83, respectivamente).

Tabla 7: Asociación entre tipo de cáncer y uso de esteroides con síndrome metabólico.

Variable	Pacientes con SX metabólico	Pacientes sin SX metabólico	OR	P
Uso de esteroides	37	31	1.18	0.82
Ca mama	43	27	2.4	0.05
Ca GI	18	15	1.12	0.517
Ca pulmón	7	5	1.00	0.832

DISCUSIÓN.

El cáncer es una enfermedad heterogénea, compleja, aún poco entendida, difícil de tratar y en la mayoría de los casos incurable. Los factores que influyen en la aparición, desarrollo, comportamiento, agresividad y muerte por cáncer son variados e igualmente complejos; esto debido a que el cáncer no es un proceso único, sino una serie de enfermedades con múltiples diferencias entre cada una de ellas y solo dos características en común, la proliferación celular descontrolada y un trasfondo de daño genético. Sin embargo los mecanismos de este daño genético, así como también de los mecanismos de proliferación, replicación, agresividad, invasión, metástasis y muerte son diferentes entre cada tipo de cáncer, multiplicando de esta forma la dificultad en su entendimiento.

Muchos investigadores y médicos se han esforzado en explicar los mecanismos que dan origen al cáncer, y esto pareciera reducirse al daño en el material genético, contenido en

el ácido desoxirribonucleico (ADN), debido a factores en su gran mayoría intrínsecos de la replicación celular, y algunos factores extrínsecos (factores ambientales) de daño genético. Estos dos tipos de factores pueden alterar el ADN durante la replicación normal de una célula. Sin embargo, la estabilidad genómica es mantenida por una maquinaria de reparación del daño genético, tolerancia al daño, puntos de restricción y reparación de las alteraciones detectadas en el genoma (112). Cuando estos mecanismos se ven rebasados o alterados se ocasiona un desequilibrio entre la proliferación celular normal y la apoptosis (muerte celular programada), produciendo así la neoformación celular o neoplasia. Sin embargo estas neoplasias tienen ya un material genético dañado y representan una amenaza al organismo.

Otros investigadores se han esforzado en dilucidar como es que los tumores tienen la capacidad de invasión y metástasis, característica única que define al cáncer. Se ha explicado entonces a la metástasis como el producto final de diversas interacciones entre las células malignas y su microambiente, que permiten a dichas células sobrepasar su desarrollo programado (113) y en un sentido más sencillo, como la capacidad de las células malignas de invadir, diseminarse y proliferar en algún otro órgano diferente del que le dio origen. En este proceso también interviene la inestabilidad genómica intrínseca de las células malignas que incrementan la frecuencia de las alteraciones necesarias para adquirir la capacidad de crear metástasis. Dicha inestabilidad genómica y la heterogeneidad de las células tumorales es debida a las ganancias cromosómicas, pérdidas y re-arreglos (mutaciones) asociados al cáncer. La integridad del ADN puede estar comprometida por ciclos celulares aberrantes, crisis teloméricas, inactivación de los genes de reparación del ADN y mecanismos de control epigenético alterados.

Por otro lado mucho del trabajo científico mundial se ha concentrado en crear nuevas y mejores medidas terapéuticas en el tratamiento del cáncer, logrando en muchas ocasiones prolongar la supervivencia y mejorar la calidad de vida de estos pacientes. Uno de los ejemplos más claros y palpables de esto es la evolución en el tratamiento del cáncer de mama. Con el mayor conocimiento de las diferencias en la biología molecular del cáncer de mama se desarrollaron en la última década tratamientos antihormonales

igual de efectivos pero con menores efectos adversos, agentes de quimioterapia más efectivos, y agentes biológicos para tratamiento dirigido como el trastuzumab, lapatinib y bevacizumab. Todo este desarrollo ha permitido que en los últimos diez años fuera posible duplicar la supervivencia mediana en la pacientes con cáncer de mama metastásico (peor escenario posible) e incluso en un 20-25% de los casos (enfermedad temprana) curar a las pacientes (114).

Algunos otros investigadores se han enfocado en prevenir y detectar tempranamente el cáncer, con resultados en la mayoría de los casos controvertidos. Debido a que el principal factor de riesgo del cáncer es daño al ADN (mutaciones) de manera intrínseca y en menor cantidad e importancia los factores de daño extrínseco (ambientales), no se ha encontrado una manera efectiva de prevenir de manera primaria el cáncer. Muchas medidas se han adoptado con este fin; dietas especiales, antioxidantes, vitaminas, incluso medicamentos como el ácido acetil salicílico son solo ejemplos de las medidas estudiadas, con poco o ningún éxito. Sin embargo, existen honrosas excepciones; el evitar la obesidad se traduce en un menor riesgo de cáncer de colon, el realizar ejercicio 3 horas a la semana disminuye el riesgo de cáncer de mama. Dos medidas preventivas merecen especial atención debido a su relación total o casi total con el cáncer y a su efectividad como medida de prevención primaria; la primera es la de no fumar, ya que aproximadamente el 95% de los casos de cáncer de pulmón se asocian a tabaquismo. La segunda es el desarrollo de las vacunas contra el virus de papiloma humano, debido a que casi el 100% de los casos de cáncer cervicouterino se asocian a algún subtipo de este virus. En cuanto a las medidas de detección temprana, solo dos han logrado disminuir la mortalidad por cáncer y resultan con beneficio costo-efectivo; la mastografía anual en mujeres mayores de 40 años reduce la mortalidad por cáncer de mama al detectar tempranamente la enfermedad y la citología cervical anual en las mujeres con vida sexual activa disminuye la mortalidad por cáncer cervicouterino. A pesar de que otras medidas de detección temprana se han desarrollado e incluso aceptado y recomendado, no han logrado influir en la mortalidad por cáncer, un claro ejemplo de esto es la realización de la detección temprana de cáncer de próstata mediante antígeno prostático específico y tacto

rectal; que, a pesar de su efectividad en la detección temprana de esta entidad, no ha logrado influir sobre la mortalidad de los hombres, haciendo de la detección temprana de cáncer de próstata un tema controvertido.

Por último, se ha intentado influir en los factores externos que alteran la evolución de los pacientes con cáncer, que son factores pronósticos independientes del tipo de cáncer, estadio y del tratamiento. La desnutrición se asocia con mayor mortalidad de los pacientes con cáncer. También la desnutrición y la hipoalbuminemia se asocian con menor tolerancia y mayor toxicidad a los tratamientos terapéuticos oncológicos. La obesidad es un factor pronóstico independiente de muerte en pacientes con cáncer colorrectal y pulmón entre otros. Teóricamente si lográramos influir de manera efectiva en estos factores independientes, podríamos también mejorar la calidad de vida, disminuir la mortalidad y prolongar la supervivencia del paciente con cáncer.

El presente estudio, pertenece a este último tipo de investigaciones, en las que se conceptualiza al paciente con cáncer como una totalidad de factores que influyen en su enfermedad. Si bien, el pronóstico más importante está dado por el tipo de cáncer, biología intrínseca del cáncer, estadio y respuesta al tratamiento; un individuo con cáncer no está exento de padecer otras enfermedades que también aumentan su riesgo de muerte a corto y largo plazo. Este estudio es el primero que demuestra que los pacientes con cáncer y síndrome metabólico tienen mayor riesgo de morir que los pacientes con cáncer sin síndrome metabólico, independientemente del tipo de cáncer, estadio y tratamiento. Como ya se ha mencionado, el síndrome metabólico y los factores de riesgo que lo componen se han asociado a mayor riesgo de muerte cardiovascular con un riesgo relativo aproximado de 1.78 a 1.84 dependiendo del estudio citado. Este estudio demuestra que el riesgo de muerte se mantiene incluso en los pacientes en tratamiento por cáncer, enfermedad con alta tasa de mortalidad per se, con un riesgo relativo de 1.73. Por lo tanto se demuestra que incluso en los pacientes con cáncer en tratamiento activo, es necesario controlar las otras enfermedades que padecen y mantenerlos con presiones arteriales, glicemias, colesterol, triglicéridos y peso dentro de niveles adecuados con el fin de mejorar su supervivencia.

El estudio también demuestra que no todos los factores de riesgo que conforman el síndrome metabólico tienen la misma importancia, de hecho al realizar el análisis multivariado, la obesidad medida por índice de masa corporal y los niveles de colesterol HDL, fueron las únicas que resultaron significativas, con un riesgo relativo de 3.4 y 2.7 respectivamente. En los estudios publicados de síndrome metabólico y muerte por riesgo cardiovascular, la obesidad y disglucemias son los factores del síndrome con mayor peso. En los pacientes con cáncer, la obesidad se conserva como un factor de importancia pero la disglucemia no resultó tan importante. El HDL-C pareciera tener mayor importancia en los pacientes con cáncer que la disglucemia, pero el estudio demostró que incluso existen algunos otros factores de riesgo de muerte en pacientes con cáncer no contemplados en el síndrome metabólico como los niveles de colesterol total y de colesterol LDL, los cuales producen un riesgo relativo de 1.6 y 2.1 respectivamente. A pesar de que solo el índice de masa corporal y los niveles de colesterol HDL resultaron significativos como variable única, al utilizar los criterios de la NCEP para definir síndrome metabólico (tres o más factores de riesgo) los pacientes con este tuvieron mayor riesgo de muerte.

Se investigó también si el uso de esteroides, medicamentos ampliamente utilizados en oncología, se asociaba a mayor riesgo de padecer síndrome metabólico en los pacientes con cáncer, ya que teóricamente, al producir hiperglucemia pudieran activar ciertas vías de señalización que aumentarían la proliferación celular (hiperinsulinemia como factor activador de IGF1R) o que aumentarían el riesgo de síndrome metabólico. La secreción, metabolismo y sensibilidad tisular del cortisol esta alterada en pacientes con algunas enfermedades asociadas al síndrome metabólico como la resistencia a la insulina, hipertensión y obesidad (115). En pacientes con diabetes e intolerancia a la glucosa, la secreción del cortisol es alta debido a un aumento central y periférico de la sensibilidad tisular a los glucocorticoides. Se ha sugerido también que el hipercortisolismo o incluso la administración exógena crónica de corticoesteroides aumenta el riesgo cardiovascular. Sin embargo en este estudio el uso de esteroides no se asoció con un peor pronóstico en pacientes con cáncer ni con mayor riesgo de síndrome metabólico.

Al investigar si existía asociación entre algún tipo de cáncer y el síndrome metabólico, se encontró que a pesar de que la mayoría de la población estudiada padecía de cáncer de mama, pulmón o colorrectal, ninguna asociación resultó positiva. Sin embargo existe una tendencia entre el síndrome metabólico y el cáncer de mama con una $p= 0.05$, que concuerda con los estudios que demuestran que el síndrome metabólico y varios de los factores que lo conforman, entre ellos obesidad y disglucemia se asocian a mayor riesgo de cáncer de mama.

El presente estudio tiene limitaciones, uno de los más importantes es la cantidad de pacientes incluidos; recordemos que se trata de un estudio realizado en un centro oncológico de una institución privada y no pública, que no resulta ser un centro de referencia para población abierta, y que por lo tanto la cantidad de pacientes es mucho menor y que la mayoría de los pacientes posee un nivel socioeconómico medio-alto. Por otro lado a pesar de que la mayoría de los pacientes en tratamiento cuentan con tomas rutinarias de la presión arterial, peso y estatura, no todos los pacientes tienen tomas consecutivas de niveles de glucosa en ayuno, triglicéridos y C-HDL, debido probablemente a que, hasta la fecha del presente estudio no existía la necesidad justificada de hacerlo en los pacientes con cáncer.

La segunda limitación importante, es que se trata de un estudio retrospectivo; sin embargo por las características estudiadas y la población analizada (cáncer y síndrome metabólico), es complicado realizar un estudio prospectivo sin alterar o tratar las variables del síndrome metabólico, lo que limitaría su utilidad.

CONCLUSIÓN

El síndrome metabólico se asocia a mayor mortalidad en los pacientes con cáncer, constituyendo un factor de mal pronóstico independiente. A nuestro saber, este es el primer estudio que demuestra que los pacientes con cáncer y síndrome metabólico mueren más que los pacientes con cáncer sin síndrome metabólico, independientemente de la edad, sexo, estadio, tipo de cáncer y tratamiento.

Bibliografía

- 1) Global Burden of Disease: 2004 update
- 2) Estadísticas sanitarias mundiales 2010. Organización Mundial de la salud
- 3) Programa Nacional de Salud 2007-2012
- 4) Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. 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 Oct 20;120(16):1640-5
- 5) 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;285:2486 –97.
- 6) International Diabetes Federation. The IDF Consensus Worldwide Definition of the Metabolic Syndrome. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2006.
- 7) WHO Consultation. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Geneva, Switzerland: World Health Organization; 1999:31–3.
- 8) Grundy SM, Brewer HB Jr., Cleeman JI, Smith SC Jr., Lenfant C. 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;109:433–438.
- 9) Gami AS, Witt BJ, Howard DE, et al. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol* 2007;49: 403–14.
- 10) Galassi A, Reynolds K, He J. Metabolic syndrome and risk of cardiovascular disease: a meta-analysis. *Am J Med* 2006;119:812–9.

- 11) Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Sep 28;56(14):1113-32.
- 12) McTiernan A, Kooperberg C, White E, et al. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. *JAMA* 2003;290:1331.
- 13) Patel AV, Callel EE, Bernstein L, Wu AH, Thun MJ. Recreational physical activity and risk of postmenopausal breast cancer in a large cohort of US women. *Cancer Causes Control* 2003;14:519
- 14) Dirx MJ, Voorrips LE, Goldbohm RA, van den Brandt PA. Baseline recreational physical activity, history of sports participation, and postmenopausal breast carcinoma risk in the Netherlands Cohort Study. *Cancer* 2001;92:1638
- 15) Lahmann P, Friedenreich C, Schuit A, et al. Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:36
- 16) Bernstein L, Henderson BE, Hanisch R, Sullivan-Halley J, Ross RK. Physical exercise and reduced risk of breast cancer in young women. *J Natl Cancer Inst* 1994;86:1403.
- 17) 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 Sep 15;152(6):514-27.
- 18) Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 2003;95:1218
- 19) Pischon T, Lahmann PH, Boeing H, et al. Body size and risk of colon and rectal cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition (EPIC). *J Natl Cancer Inst* 2006;98:920.

- 20) Mai PL, Sullivan-Halley J, Ursin G, et al. Physical activity and colon cancer risk among women in the California Teachers Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:517.
- 21) Ma J, Pollak MN, Giovannucci E, et al. Prospective study of colorectal cancer risk in men and plasma levels of insulin-like growth factor (IGF)-I and IGF-binding protein-3. *J Natl Cancer Inst* 1999;91:620
- 22) Voskuil DW, Monninkhof EM, Elias SG, et al. Physical activity and endometrial cancer risk, a systematic review of current evidence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:639
- 23) Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002;11:1531.
- 24) Chow WH, Blot WJ, Vaughan TL, et al. Body mass index and risk of adenocarcinomas of the esophagus and gastric cardia. *J Nat. Cancer Inst* 1998;90:150.
- 25) Lagergren J, Bergstrom R, Nyren O. Association between body mass and adenocarcinoma of the esophagus and gastric cardia. *Ann Intern Med* 1999;130:883.
- 26) Vigen C, Bernstein L, Wu AH. Occupational physical activity and risk of adenocarcinomas of the esophagus and stomach. *Int J Cancer* 2006;118:1004.
- 27) Lipworth L, Tarone RE, McLaughlin JK. The epidemiology of renal cell carcinoma. *J Urol* 2006;176:2353.
- 28) Freedland SJ, Giovannucci E, Platz EA. Are findings from studies of obesity and prostate cancer really in conflict? *Cancer Causes Control* 2006;17:5.
- 29) Rodriguez C, Freedland SJ, Deka A, et al. Body mass index, weight change, and risk of prostate cancer in the Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:63.
- 30) Larsson SC, Orsini N, Wolk A. Body mass index and pancreatic cancer risk: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cancer* 2007;120:1993

- 31) Nothlings U, Wilkens LR, Murphy SP, et al. Body mass index and physical activity as risk factors for pancreatic cancer: the Multiethnic Cohort Study. *Cancer Causes Control* 2007;18:165
- 32) Randi G, Franceschi S, La Vecchia C. Gallbladder cancer worldwide: geographical distribution and risk factors. *Int J Cancer* 2006;118:1591
- 33) Cerhan JR, Bernstein L, Severson RK, et al. Anthropometrics, physical activity, related medical conditions, and the risk of non-Hodgkin lymphoma. *Cancer Causes Control* 2005;16:1203
- 34) Pan SY, Mao Y, Ugnat AM, and Canadian Cancer Registries Epidemiology Research Group. Physical activity, obesity, energy intake, and the risk of non-Hodgkin's lymphoma: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 2005;162:1162
- 35) Tardon A, Lee WJ, Delgado-Rodriguez M, et al. Leisure-time physical activity and lung cancer: a meta-analysis. *Cancer Causes Control* 2005;16:389.
- 36) Patel AV, Rodriguez C, Pavluck AL, Thun MJ, Calle EE. Recreational physical activity and sedentary behavior in relation to ovarian cancer risk in a large cohort of US women. *Am J Epidemiol* 2006;163:709.
- 37) Olsen CM, Green AC, Whitman DC, et al. Obesity and the risk of epithelial ovarian cancer: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Cancer* 2007;43:690.
- 38) Anderson KE , Anderson E et al . Diabetes and endometrial cancer in the Iowa women's health study . *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001 ;10 : 611 – 616
- 39) Friberg E , Orsini N et al . Diabetes mellitus and risk of endometrial cancer: a meta-analysis . *Diabetologia* 2007 ; 50 : 1365 – 1374
- 40) Huxley R , Ansary-Moghaddam A et al . Type-II diabetes and pancreatic cancer: a meta-analysis of 36 studies . *Br J Cancer* 2005 ; 92 : 2076 – 2083
- 41) Kabat GC , Kim M et al . Repeated measures of serum glucose and insulin in relation to postmenopausal breast cancer . *Int J Cancer* 2009 ; 125 : 2704 – 2710
- 42) Kasper JS , Giovannucci E . A meta-analysis of diabetes mellitus and the risk of prostate cancer . *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2006 ; 15 :2056 – 2062

- 43) Larsson SC , Mantzoros CS et al . Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis . *Int J Cancer* 2007 ; 121 : 856 – 862
- 44) Larsson SC , Orsini N et al . Diabetes mellitus and risk of colorectal cancer: a meta-analysis . *J Natl Cancer Inst* 2005 ; 97 : 1679 – 1687
- 45) Leitzmann MF , Ahn J et al . Diabetes mellitus and prostate cancer risk in the Prostate, Lung, Colorectal, and Ovarian Cancer Screening Trial . *Cancer Causes Control* 2008 ; 19 : 1267 – 1276
- 46) Pisani P. Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. *Arch Physiol Biochem* 2008 ; 114 : 63 – 70
- 47) Grote VA, Becker S, Kaaks R. Diabetes mellitus type 2 - an independent risk factor for cancer? *Exp Clin Endocrinol Diabetes*. 2010 Jan;118(1):4-8.
- 48) Chow W-H, Gridley G, Fraumeni JF, Jr, Järholm B. Obesity, hypertension, and the risk of kidney cancer in men. *N Engl J Med*. 2000;343:1305–1311
- 49) Choi MY, et al. The effect of hypertension on the risk for kidney cancer in Korean men. *Kidney Int*. 2005;67:647–652
- 50) Vatten LJ, et al. Blood pressure and renal cancer risk : the HUNT Study in Norway. *Br J Cancer*. 2007;97:112–114
- 51) Weikert S, et al. Blood pressure and risk of renal cell carcinoma in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Am J Epidemiol*. 2008;167:438–446
- 52) Corrao G, Scotti L, Bagnardi V, Segà R. Hypertension, antihypertensive therapy and renal-cell cancer: a meta-analysis. *Curr Drug Saf*. 2007 May;2(2):125-33
- 53) Bangalore S, Kumar S, Kjeldsen SE, Makani H, Grossman E, Wetterslev J, Gupta AK, Sever PS, Gluud C, Messerli FH. Antihypertensive drugs and risk of cancer: network meta-analyses and trial sequential analyses of 324,168 participants from randomised trials. *Lancet Oncol*. 2011 Jan;12(1):65-82. Epub 2010 Nov 29
- 54) Ahmed RL, Schmitz KH, Anderson KE, Rosamond WD, Folsom AR. The metabolic syndrome and risk of incident colorectal cancer. *Cancer*. 2006 Jul 1;107(1):28-36

- 55) Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, Bonnet F, Laville M, Tjønneland A, Olsen A, Overvad K, Jakobsen MU, Chajès V, Clavel-Chapelon F, Boutron-Ruault MC, Linseisen J, Lukanova A, Boeing H, Pischon T, Trichopoulou A, Christina B, Trichopoulos D, Palli D, Berrino F, Panico S, Tumino R, Sacerdote C, Gram IT, Lund E, Quirós JR, Travier N, Martínez-García C, Larrañaga N, Chirlaque MD, Ardanaz E, Berglund G, Lundin E, Bueno-de-Mesquita HB, van Duijnhoven FJ, Peeters PH, Bingham S, Khaw KT, Allen N, Key T, Ferrari P, Rinaldi S, Slimani N, Riboli E. Metabolic syndrome, plasma lipid, lipoprotein and glucose levels, and endometrial cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer*. 2007 Sep;14(3):755-67.
- 56) Kabat GC, Kim M, Chlebowski RT, Khandekar J, Ko MG, McTiernan A, Neuhauser ML, Parker DR, Shikany JM, Stefanick ML, Thomson CA, Rohan TE. A longitudinal study of the metabolic syndrome and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Jul;18(7):2046-53
- 57) Häggström C, Stocks T, Rapp K, Bjørge T, Lindkvist B, Concin H, Engeland A, Manjer J, Ulmer H, Selmer R, Tretli S, Hallmans G, Jonsson H, Stattin P. Metabolic syndrome and risk of bladder cancer: prospective cohort study in the metabolic syndrome and cancer project (Me-Can). *Int J Cancer*. 2011 Apr 15;128(8):1890-8
- 58) Pais R, Silaghi H, Silaghi AC, Rusu ML, Dumitrascu DL. Metabolic syndrome and risk of subsequent colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2009 Nov 7;15(41):5141-8.
- 59) Sandhu MS, Dunger DB, Giovannucci EL. Insulin, insulin like growth factor-I (IGF-I), IGF binding proteins, their biologic interactions, and colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 2002; 94: 972-980
- 60) Grimberg A, Cohen P. Role of insulin-like growth factors and their binding proteins in growth control and carcinogenesis. *J Cell Physiol* 2000; 183: 1-9
- 61) Warren RS, Yuan H, Matli MR, Ferrara N, Donner DB. Induction of vascular endothelial growth factor by insulin like growth factor 1 in colorectal carcinoma. *J Biol Chem* 1996; 271: 29483-29488

- 62) Jenkins PJ. Acromegaly and cancer. *Horm Res* 2004; 62 Suppl 1: 108-115
Giovannucci E, Pollak MN, Platz EA, Willett WC, Stampfer MJ, Majeed N, Colditz GA, Speizer FE, Hankinson SE. A prospective study of plasma insulin-like growth factor-1 and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 345-349
- 63) Giovannucci E, Pollak MN, Platz EA, Willett WC, Stampfer MJ, Majeed N, Colditz GA, Speizer FE, Hankinson SE. A prospective study of plasma insulin-like growth factor-1 and binding protein-3 and risk of colorectal neoplasia in women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2000; 9: 345-349
Schoen RE, Tangen CM, Kuller LH, Burke GL, Cushman M, Tracy RP, Dobs A, Savage PJ. Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1147-1154
- 64) Schoen RE, Tangen CM, Kuller LH, Burke GL, Cushman M, Tracy RP, Dobs A, Savage PJ. Increased blood glucose and insulin, body size, and incident colorectal cancer. *J Natl Cancer Inst* 1999; 91: 1147-1154
- 65) Williams AC, Collard TJ, Perks CM, Newcomb P, Moorghen M, Holly JM, Paraskeva C. Increased p53-dependent apoptosis by the insulin-like growth factor binding protein IGFBP-3 in human colonic adenoma-derived cells. *Cancer Res* 2000; 60: 22-27
- 66) Ma J, Giovannucci E, Pollak M, Leavitt A, Tao Y, Gazianoc JM, Stampfer MJ. A prospective study of plasma C-peptide and colorectal cancer risk in men. *J Natl Cancer Inst* 2004; 96: 546-553
- 67) Kaaks R, Toniolo P, Akhmedkhanov A, Lukanova A, Biessy C, Dechaud H, Rinaldi S, Zeleniuch-Jacquotte A, Shore RE, Riboli E. Serum C-peptide, insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF-binding proteins, and colorectal cancer risk in women. *J Natl Cancer Inst* 2000; 92: 1592-1600
- 68) Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev* 2007; 8: 395-408. Barb D, Williams

- CJ, Neuwirth AK, Mantzoros CS. Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: s858-s866
- 69) Tworoger SS, Eliassen AH, Kelesidis T, Colditz GA, Willett WC, Mantzoros CS, Hankinson SE. Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab*. 2007 Apr;92(4):1510-6.
- 70) Petridou ET, Mitsiades N, Gialamas S, Angelopoulos M, Skalkidou A, Dessypris N, Hsi A, Lazaris N, Polyzos A, Syrigos C, Brennan AM, Tseleni-Balafouta S, Mantzoros CS. Circulating adiponectin levels and expression of adiponectin receptors in relation to lung cancer: two case-control studies. *Oncology*. 2007;73(3-4):261-9.
- 71) Kotani K, Wakai K, Shibata A, Fujita Y, Ogimoto I, Naito M, Kurozawa Y, Suzuki H, Yoshimura T, Tamakoshi A; JACC Study Group. Serum adiponectin multimer complexes and liver cancer risk in a large cohort study in Japan. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2009 Dec;10 Suppl:87-90.
- 72) Byeon JS, Jeong JY, Kim MJ, Lee SM, Nam WH, Myung SJ, Kim JG, Yang SK, Kim JH, Suh DJ. Adiponectin and adiponectin receptor in relation to colorectal cancer progression. *Int J Cancer*. 2010 Dec 15;127(12):2758-67.
- 73) Barb D, Williams CJ, Neuwirth AK, Mantzoros CS. Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence. *Am J Clin Nutr* 2007; 86: s858-s866.
- 74) Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev* 2004; 5: 153-165
- 75) Wang Y, Lam KS, Xu JY, Lu G, Xu LY, Cooper GJ, Xu A. Adiponectin inhibits cell proliferation by interacting with several growth factors in an oligomerization-dependent manner. *J Biol Chem* 2005; 280: 18341-18347
- 76) Goldstein BJ, Scalia R. Adiponectin: A novel adipokine linking adipocytes and vascular function. *J Clin Endocrinol Metab* 2004; 89: 2563-2568
- 77) Bråkenhielm E, Veitonmäki N, Cao R, Kihara S, Matsuzawa Y, Zhivotovsky B, Funahashi T, Cao Y. Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity

- involve caspase mediated endothelial cell apoptosis. Proc Natl Acad Sci USA 2004; 101: 2476-2481.
- 78) Slattery ML, Wolff RK, Herrick J, Caan BJ, Potter JD. Leptin and leptin receptor genotypes and colon cancer: gene-gene and gene-lifestyle interactions. Int J Cancer 2008; 122: 1611-1617
- 79) Stattin P, Lukanova A, Biessy C, Söderberg S, Palmqvist R, Kaaks R, Olsson T, Jellum E. Obesity and colon cancer: does leptin provide a link? Int J Cancer 2004; 109: 149-152.
- 80) Chung YC, Chang YF. Serum interleukin-6 levels reflect the disease status of colorectal cancer. J Surg Oncol 2003; 83:222-226.
- 81) Sonnenberg GE, Krakower GR, Kissebah AH. A novel pathway to the manifestations of metabolic syndrome. Obes Res 2004; 12: 180-186
- 82) Valko M, Izakovic M, Mazur M, Rhodes CJ, Telser J. Role of oxygen radicals in DNA damage and cancer incidence. Mol Cell Biochem 2004; 266: 37-56.
- 83) Nikiteas NI, Tzanakis N, Gazouli M, Rallis G, Daniilidis K, Theodoropoulos G, Kostakis A, Peros G. Serum IL-6, TNFalpha and CRP levels in Greek colorectal cancer patients: prognostic implications. World J Gastroenterol 2005; 11: 1639-1643.
- 84) Szaflarska A, Szczepanik A, Siedlar M, Czupryna A, Sierzega M, Popiela T, Zembala M. Preoperative plasma level of IL-10 but not of proinflammatory cytokines is an independent prognostic factor in patients with gastric cancer. Anticancer Res. 2009 Dec;29(12):5005-12.
- 85) Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. Mediators Inflamm. 2010;2010. pii: 289645.
- 86) G. S. Hotamisligil, "Inflammation and metabolic disorders," Nature, vol. 444, no. 7121, pp. 860–867, 2006.
- 87) R. Medzhitov, "Origin and physiological roles of inflammation," Nature, vol. 454, no. 7203, pp. 428–435, 2008

- 88) L. E. Wagenknecht, C. D. Langefeld, A. L. Scherzinger et al., "Insulin sensitivity, insulin secretion, and abdominal fat: the Insulin Resistance Atherosclerosis Study (IRAS) FamilyStudy," *Diabetes*, vol. 52, no. 10, pp. 2490–2496, 2003.
- 89) T. Hayashi, E. J. Boyko, D. L. Leonetti et al., "Visceral adiposity and the risk of impaired glucose tolerance: a prospective study among Japanese Americans," *Diabetes Care*, vol. 26, no. 3, pp. 650–655, 2003.
- 90) C. Rattarasarn, R. Leelawattana, S. Soonthornpun et al., "Regional abdominal fat distribution in lean and obese Thai type 2 diabetic women: relationships with insulin sensitivity and cardiovascular risk factors," *Metabolism*, vol. 52, no. 11, pp. 1444–1447, 2003
- 91) D. J. Nieves, M. Cnop, B. Retzlaff et al., "The atherogenic lipoprotein profile associated with obesity and insulin resistance is largely attributable to intra-abdominal fat," *Diabetes*, vol. 52, no. 1, pp. 172–179, 2003.
- 92) V. van Harmelen, A. Dicker, M. Ryden et al., "Increased lipolysis and decreased leptin production by human omental as compared with subcutaneous preadipocytes," *Diabetes*, vol. 51, no. 7, pp. 2029–2036, 2002.
- 93) E. Bertin, P. Nguyen, M. Guenounou, V. Durlach, G. Potron, and M. Leutenegger, "Plasma levels of tumor necrosis factor alpha (TNF- α) are essentially dependent on visceral fat amount in type 2 diabetic patients," *Diabetes and Metabolism*, vol. 26, no. 3, pp. 178–182, 2000.
- 94) M. C. Alessi, F. Peiretti, P. Morange, M. Henry, G. Nalbone, and I. Juhan-Vague, "Production of plasminogen activator inhibitor 1 by human adipose tissue: possible link between visceral fat accumulation and vascular disease," *Diabetes*, vol. 46, no. 5, pp. 860–867, 1997.
- 95) T. You, B. J. Nicklas, J. Ding et al., "The metabolic syndrome is associated with circulating adipokines in older adults across a wide range of adiposity," *Journals of Gerontology. Series A*, vol. 63, no. 4, pp. 414–419, 2008
- 96) M. Bahceci, D. Gokalp, S. Bahceci, A. Tuzcu, S. Atmaca, and S. Arikan, "The correlation between adiposity and adiponectin, tumor necrosis factor α ,

- interleukin-6 and high sensitivity C-reactive protein levels. Is adipocyte size associated with inflammation in adults?" *Journal of Endocrinological Investigation*, vol. 30, no. 3, pp. 210–214, 2007.
- 97) A.-C. Santos, C. Lopes, J. T. Guimaraes, and H. Barros, "Central obesity as a major determinant of increased high sensitivity C-reactive protein in metabolic syndrome," *International Journal of Obesity*, vol. 29, no. 12, pp. 1452–1456, 2005.
- 98) R. Monteiro, P. M. S. T. de Castro, C. Calhau, and I. Azevedo, "Adipocyte size and liability to cell death," *Obesity Surgery*, vol. 16, no. 6, pp. 804–806, 2006.
- 99) Fajas L, Debril MB, Auwerx J. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma: from adipogenesis to carcinogenesis. *J Mol Endocrinol* 2001; 27: 1-9.
- 100) Shen D, Deng C, Zhang M. Peroxisome proliferator activated receptor gamma agonists inhibit the proliferation and invasion of human colon cancer cells. *Postgrad Med J* 2007; 83: 414-419.
- 101) Roman J. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma and lung cancer biology: implications for therapy. *J Investig Med*. 2008 Feb;56(2):528-33. Review.
- 102) Shen WT, Chung WY. Treatment of thyroid cancer with histone deacetylase inhibitors and peroxisome proliferator-activated receptor-gamma agonists. *Thyroid*. 2005 Jun;15(6):594-9
- 103) Lu YL, Li GL, Huang HL, Zhong J, Dai LC. Peroxisome proliferator-activated receptor-gamma 34C>G polymorphism and colorectal cancer risk: a meta-analysis. *World J Gastroenterol*. 2010 May 7;16(17):2170-5.
- 104) Wu CW, Yu J, Sung JJ. Peroxisome proliferator-activated receptor delta and gastric cancer (Review). *Oncol Rep*. 2009 Sep;22(3):451-7.
- 105) Mansure JJ, Nassim R, Kassouf W. Peroxisome proliferator-activated receptor gamma in bladder cancer: a promising therapeutic target. *Cancer Biol Ther*. 2009 Apr;8(7):6-15.

- 106) Qu A, Shah YM, Matsubara T, Yang Q, Gonzalez FJ. PPARalpha-dependent activation of cell cycle control and DNA repair genes in hepatic nonparenchymal cells. *Toxicol Sci.* 2010 Dec;118(2):404-10.
- 107) Jay MA, Ren J. Peroxisome proliferator-activated receptor (PPAR) in metabolic syndrome and type 2 diabetes mellitus. *Curr Diabetes Rev.* 2007 Feb;3(1):33-9.
- 108) Grimaldi PA. Regulatory role of peroxisome proliferator-activated receptor delta (PPAR delta) in muscle metabolism. A new target for metabolic syndrome treatment? *Biochimie.* 2005 Jan;87(1):5-8.
- 109) Mitchell A. Lazar. PPAR γ , 10 years later. *Biochimie.* 2005 Jan;87(1):9-13.
- 110) Lee JS, Cho SI, Park HS. Metabolic syndrome and cancer-related mortality among Korean men and women. *Ann Oncol.* 2010 Mar;21(3):640-5.
- 111) Globocan 2008. Página web.
- 112) Hoeijmakers JHI. DNA Damage, Aging, and Cancer. *N Engl J Med* 2009; 361:1475-1485.
- 113) Chiang A, Massagué J. Molecular Basis of Metastasis. *N Engl J Med* 2008;359:2814-23.
- 114) Chia SK, Speers CH, D'yachkova Y, Kang A, Malfair-Taylor S, Barnett J, Coldman A, Gelmon KA, O'reilly SE, Olivotto IA. The impact of new chemotherapeutic and hormone agents on survival in a population-based cohort of women with metastatic breast cancer. *Cancer.* 2007;110(5):973.
- 115) Andrews RC, Herlihy O, Livingstone DE, Andrew R, Walker BR. Abnormal cortisol metabolism and tissue sensitivity to cortisol in patients with glucose intolerance. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002 Dec;87(12):5587-93.