



**Centro de Investigación en Alimentación y
Desarrollo, A. C.**

**COMPONENTES DEL SÍNDROME METABÓLICO Y CALIDAD
DE VIDA EN MUJERES SOBREVIVIENTES DE CÁNCER DE
MAMA CON Y SIN DIABETES TIPO 2.**

Por:

Yoshio Ismael Ymai Sasaki

TESIS APROBADA POR LA

COORDINACIÓN DE NUTRICIÓN

Como requisito parcial para obtener el grado de

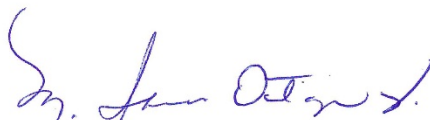
MAESTRO EN CIENCIAS

APROBACIÓN

Los miembros del comité designado para la revisión de la tesis de Yoshio Ismael Ymai Sasaki, la han encontrado satisfactoria y recomiendan que sea aceptada como requisito parcial para obtener el grado de Maestro en Ciencias.



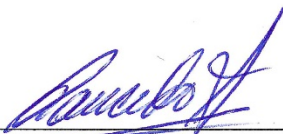
Dra. Graciela Caire Juvera
Directora de Tesis



Dra. María Isabel Ortega Vélez
Integrante del comité



Dr. Heliodoro Alemán Mateo
Integrante del comité



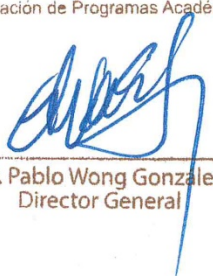
M.S.P. Ma. del Socorro Saucedo Tamayo
Integrante del comité

DECLARACIÓN INSTITUCIONAL

La información generada en la tesis “Componentes del Síndrome Metabólico y Calidad de Vida en Mujeres Sobrevivientes de Cáncer de Mama con y sin Diabetes Tipo 2” es propiedad intelectual del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD). Se permiten y agradecen las citas breves del material contenido en esta tesis sin permiso especial del autor Yoshio Ismael Ymai Sasaki, siempre y cuando se dé crédito correspondiente. Para la reproducción parcial o total de la tesis con fines académicos, se deberá contar con la autorización escrita de quien ocupe la titularidad de la Dirección General del CIAD.

La publicación en comunicaciones científicas o de divulgación popular de los datos contenidos en esta tesis, deberá dar los créditos al CIAD, previa autorización escrita del manuscrito en cuestión del director(a) de tesis.

CENTRO DE INVESTIGACIÓN EN
ALIMENTACIÓN Y DESARROLLO, A.C.
Coordinación de Programas Académicos



Dr. Pablo Wong Gonzalez
Director General

AGRADECIMIENTOS

Agradezco al CONACYT por el apoyo económico para poder realizar mis estudios de posgrado y así mismo realizar mi tesis.

Muchas gracias al Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A.C. (CIAD), por abrirme las puertas y poder realizar mi maestría.

A la Dra. Graciela Caire Juvera muchísimas gracias, por abrirme la puerta de su gran equipo de trabajo, por estos 2 años de gran aprendizaje. Le agradeceré siempre la oportunidad de formar parte de su equipo y sobre todo que me haya aceptado.

A mis asesores de tesis, Dra. Isabel Ortega, Dr. Heliodoro Alemán y MSP. Socorro Saucedo, a cada uno de ustedes muchas gracias por compartir su experiencia y conocimiento. Por sus consejos y recomendaciones en cada una de las reuniones de comité, esto con el fin de tener un buen trabajo.

Gracias a mi familia que siempre estuvo apoyándome en todo momento, a mis padres Ana María Sasaki Esquer y Martín E. Ymai Quintero, ya que sin su apoyo no podría lograr una meta más. Muchas gracias a mis hermanos Sayuri, Miyuki y Kiyoshi por el apoyo moral que siempre me brindaron y por siempre estar para mí cuando más lo necesité. Esto también va para mis sobrinos; Carlos Eduardo, Duncan, Maryan, Hannan y Reyna María, que espero su tío los motive a seguir preparándose y lograr lo que ellos se propongan y que sepan que cuentan conmigo siempre.

Gracias a mi mejor compañía de vida y guía durante estos dos años de estudio, Dr. Mateo Quiñones Mexía, por tu paciencia, tu apoyo y motivación, eres parte fundamental de este proyecto de vida y seguiremos creciendo juntos.

Muchas gracias a mis amigos de posgrado; Daniela, Andrea, Carolina, Gabriela, Ángel y Mariel por el apoyo, por las risas, por cada reunión y cada uno de esos momentos que los necesite, simplemente gracias por su amistad. Esto también va para mis amigos del alma; Teresa, Ana María,

Ana Alí, Kenia, Karla y Manuel, por siempre estar para mí, por sus consejos, su paciencia y por su incondicional amistad. A todos ustedes los quiero mucho.

Agradezco al equipo de trabajo en especial a la MSP Socorro Saucedo, Dr. Iván Anduro, María J. Navarro, Karina Díaz, Víctor Quintana, Mariel Santa Cruz, Karla Yocupicio, Mariel Rodríguez, María Zepeda y Sarah Varela, por compartir su experiencia.

A las químicas Elizabeth Artalejo y Rosa María Cabrera por los análisis bioquímicos realizados en las muestras de las participantes.

Gracias a cada una de las mujeres que participaron en este proyecto, que sin ustedes esto no sería posible. Mi más grande admiración y respeto.

DEDICATORIA

A Dios

Por la bendición de haber concluido una etapa más de mi vida. Poner a las personas indicadas para desarrollarme profesionalmente y por la paciencia de poder aguantar estos dos años.

A mis padres

Ana María Sasaki Esquer y Martín Enrique Ymai Quintero, por enseñarme, educarme y guiarme por el buen camino de la vida, por el apoyo incondicional que hasta en esta etapa profesional estuvieron al pendiente. Son mi inspiración y motivación para seguir adelante y seguir preparándome tanto en lo personal como en lo profesional. Los amo infinitamente.

A Mateo Quiñones Mexía

Gracias por ser mi compañero de vida, por tener la paciencia de aguantar estos dos años. Sabes que esto también es para ti, para seguir creciendo los dos profesionalmente y personalmente. Gracias por ser un guía en muchos aspectos de mi vida, por el apoyo incondicional que me brindaste y sobre todo esos consejos que siempre tuviste para mí. Sigamos juntos que esto apenas empieza.

Al equipo de trabajo

A Cada uno de ellos gracias por compartir su experiencia. En especial a la Dra. Graciela Caire, por tener la dicha de haber estado en su equipo y darme la oportunidad de apoyar y aportar lo poco o mucho de lo que sé profesionalmente. Además de haber apoyado en un proyecto tan grande y bonito como el de VIDAS.

A las mujeres sobrevivientes de cáncer de mama

A cada una de ellas gracias por depositar su confianza en este proyecto, ya que sin su participación no sería posible. Se les desea mucha salud y mucha fe.

CONTENIDO

APROBACIÓN.....	2
DECLARACIÓN INSTITUCIONAL.....	3
AGRADECIMIENTOS.....	4
DEDICATORIA	6
CONTENIDO	7
LISTA DE CUADROS	9
RESUMEN.....	10
ABSTRACT	11
1. INTRODUCCIÓN	12
2. ANTECEDENTES.....	15
2.1 Cáncer de Mama	15
2.1.1 Estadios	16
2.1.1.1 Factores de riesgo.....	17
2.2 Diabetes Tipo 2.....	18
2.2.1 Prevalencia a Nivel Mundial, Nacional y Estatal	18
2.2.1.1 Factores de riesgo.....	19
2.3 Cáncer de Mama y Diabetes Tipo 2.....	20
2.3.1 Asociaciones entre el Cáncer de Mama y la Diabetes Tipo 2.....	20
2.3.1.1 Factores de riesgo.....	21
2.4 Síndrome Metabólico en Cáncer de Mama y Diabetes tipo 2	24
2.4.1 Definición de Síndrome Metabólico y Relación con el Cáncer de Mama.....	24
2.5 Calidad de Vida.....	27
3. HIPÓTESIS	30
4. OBJETIVOS	31
4.1 Objetivo General	31
4.2 Objetivos Específicos	31
5. MATERIALES Y MÉTODOS.....	32
5.1 Diseño de Estudio y Sujetos.....	32
5.2 Cuestionario Sociodemográfico y de Salud.....	32
5.3 Evaluación Antropométrica.....	33
5.4 Toma de muestra y Análisis Bioquímicos.....	33
5.5 Evaluación del Síndrome Metabólico	34
5.6 Evaluación de Calidad de Vida.....	34
5.7 Análisis estadístico.....	35
6. RESULTADOS.....	36
6.1 Edad y Características Antropométricas de las Participantes del Estudio	36

CONTENIDO (continuación)

6.2 Componentes del Síndrome Metabólico	37
6.3 Prevalencia de Síndrome Metabólico.....	38
6.4 Calidad de Vida.....	39
7. DISCUSIÓN.....	40
8. CONCLUSIONES	49
9. RECOMENDACIONES.....	50
10. REFERENCIAS.....	52

LISTA DE CUADROS

Cuadros	Página
1. Estadios del cáncer de mama.....	16
2. Factores de riesgos comunes en cáncer y diabetes tipo 2.....	22
3. Edad y características antropométricas de las participantes del estudio.....	37
4. Componentes del síndrome metabólico en mujeres con y sin DT2.....	37
5. Calidad de vida en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama con y sin DT2.....	38
6. Prevalencia de síndrome metabólico en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama con y sin DT2.....	39

RESUMEN

El cáncer de mama (CaMa) es un problema de salud pública, ya que es la neoplasia que se presenta con más frecuencia en la mujer. En México, la sobrevivencia por esta enfermedad a los 5 años es de solo 58.9%. Una de las comorbilidades que se han observado relacionadas con el cáncer de mama es la diabetes tipo 2 (DT2). En México, con base en el diagnóstico previo, la prevalencia de DT2 en mujeres adultas mexicanas fue del 11.4%, y los factores compartidos que pueden influir en el desarrollo de CaMa en mujeres con diabetes son tener obesidad, niveles altos de glucosa en sangre e hiperinsulinemia. Es así que la DT2 u otras comorbilidades en mujeres que han padecido CaMa, puede traer consigo la presencia de síndrome metabólico (SM), afectar la calidad de vida (CV) y disminuir la sobrevivencia promedio. El objetivo de este trabajo fue evaluar las diferencias en la proporción y los componentes del síndrome metabólico, así como en la CV de sobrevivientes de CaMa con y sin DT2. Se realizó un estudio transversal analítico en el que participaron 41 mujeres (17 con DT2 y 24 sin DT2). Se analizaron niveles de glucosa, HDL-C, triglicéridos, se tomó la presión arterial sistólica y diastólica y se midió circunferencia de cintura (CC), peso y talla. Se colectó información de CV por un cuestionario validado. Se analizaron los componentes del SM de acuerdo a los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF). El promedio del IMC en las mujeres con y sin diabetes fue de 32.9 y 29.8 kg/m² respectivamente, lo que clasifica a esta población en sobrepeso y obesidad. Se observó que la glucosa, presión arterial diastólica y circunferencia de cintura fueron significativamente mayores en mujeres con DT2 comparadas con aquellas sin DT2 (170.7 vs. 104.2, $p<0.0001$; 80.0 vs. 75.2, $p<0.05$; 106.6 vs. 97.8, $p<0.05$ respectivamente). Hubo mayor presencia ($p<0.05$) de SM en mujeres con DT2 (17 mujeres, 100%) que en las mujeres sin DT2 (18 mujeres, 75%). En general, las mujeres percibieron su CV como regular y no hubo diferencias en esta variable entre los dos grupos. Las mujeres sobrevivientes de cáncer de mama con DT2 presentan valores promedios más elevados de los componentes, así como la proporción de síndrome metabólico comparados con aquellas sin DT2, y probablemente se deba a la resistencia a la insulina, posiblemente asociada a la obesidad. La interconexión de la DT2 y el SM en las sobrevivientes, puede ocasionar mayor riesgo de recurrencia del cáncer.

Palabras clave: síndrome metabólico, cáncer de mama, diabetes tipo 2, calidad de vida, obesidad.

ABSTRACT

Breast cancer (CaMa) is a public health problem, since it is the most common malignancy in women. In Mexico, the 5-year survival due to this disease is only 58.9%. One of the comorbidities that are linked to breast cancer is type 2 diabetes (DT2). In Mexico, based on the previous diagnosis, the prevalence of DT2 in Mexican adult women was 11.4%, and the shared factors that can influence the development of CaMa in women with diabetes are obesity, high blood glucose levels and hyperinsulinemia. Thus, DT2 or other comorbidities in women who have suffered CaMa, can lead to the presence of metabolic syndrome (MS), affect the quality of life (CV) and decrease the average survival. The objective of this work was to evaluate the differences in the proportion and components of the metabolic syndrome, as well as in the CV of CaMa survivors with and without DT2. An analytical cross-sectional study was carried out in which 41 women participated (17 with DT2 and 24 without DT2). Levels of glucose, HDL-C, triglycerides were analyzed, systolic and diastolic blood pressure was taken and waist circumference (CC), weight and height were measured. CV information was collected by a validated questionnaire. The components of the MS were analyzed according to the criteria of the International Diabetes Federation (IDF). The average BMI in women with and without diabetes was 32.9 and 29.8 kg / m² respectively, which classifies this population as overweight and obese. It was observed that glucose, diastolic blood pressure and waist circumference were significantly higher in women with DT2 compared to those without DT2 (170.7 vs. 104.2, $p < 0.0001$; 80.0 vs. 75.2, $p < 0.05$; 106.6 vs. 97.8, $p < 0.05$ respectively). There was a greater presence ($p < 0.05$) of MS in women with DT2 (17 women, 100%) than in women without DT2 (18 women, 75%). In general, women perceived their CV as regular and there were no differences in this variable between the two groups. Women survivors of breast cancer with DT2 appear to be at greater risk of triggering metabolic syndrome than those without DT2, and this is probably preserved as they continue with high rates of overweight and obesity. The interconnection of DT2 and MS in survivors may cause a higher risk of cancer recurrence.

Keywords: metabolic syndrome, breast cancer, diabetes type 2, quality of life, obesity.

1. INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CaMa) es un problema de salud pública, ya que es la neoplasia que se presenta con mayor frecuencia en la mujer y principal causa de muerte por cáncer en mujeres (Arroyo Yustos *et al.*, 2017). En México en el 2006, el CaMa se posicionó como la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres y al año se estima una ocurrencia de 20,444 casos, con incidencia de 35.4 casos por 100,000 mujeres (Secretaría de salud, 2015). En Estados Unidos, la supervivencia a los 5 años por cáncer mamario después del diagnóstico es del 89.5% (SEER, 2011), mientras que en nuestro país solo representa el 58.9% (Flores-Luna *et al.*, 2008).

Las sobrevivientes de CaMa después de haber terminado su tratamiento, tienen el desafío de enfrentar otras comorbilidades (Bodai B., 2015), entre ellas se encuentra la diabetes tipo 2 (DT2). En México, con base en un diagnóstico previo de la enfermedad, la prevalencia de DT2 en mujeres adultas mexicanas fue del 11.4% (ENSANUT, 2018). En cuanto a la prevalencia de DT2 en sobrevivientes de cáncer de mama, algunos estudios han mostrado que es de 11-12% (Fu *et al.*, 2015; Tang *et al.*, 2016; Storey *et al.*, 2019). En el caso de nuestro país, un estudio con 100 mujeres sobrevivientes de cáncer de mama, mostró una prevalencia de diabetes de 24% (Ortiz-Mendoza *et al.*, 2014). La diabetes y sus complicaciones pueden aumentar el riesgo de mortalidad general, ya que los factores promotores del cáncer compartidos en pacientes con diabetes, son la obesidad y un estilo de vida sedentario, aumentan también el riesgo de muerte por causas concurrentes (enfermedades metabólicas/cardiovasculares) (Diabetes Atlas, 2013).

Los factores comunes entre la DT2 y el CaMa son hiperinsulinemia, resistencia a la insulina y la obesidad. Además, un determinante importante para la alta prevalencia de enfermedades crónicas en los países occidentalizados es el síndrome metabólico (SM). Por ejemplo, los sujetos con síndrome metabólico tienen mayor riesgo de desarrollar diabetes y enfermedad cardiovascular. Así mismo, el SM así como sus componentes individuales, se han asociado con el riesgo de cáncer de mama (Fei Xue y Karin B Michels., 2007). La cohorte ORDET mostró que después de la menopausia, la presencia de SM se asoció con un riesgo de CaMa 2.6 veces mayor en comparación con la ausencia de cualquier componente del SM (Agnoli *et al.*, 2010). Un metanálisis reciente de cinco estudios mostró que el riesgo de CaMa es 1.56 veces mayor ($p = 0.017$) en mujeres posmenopáusicas con SM que en mujeres sin SM (Esposito *et al.*, 2012). La obesidad es un factor

de riesgo bien conocido para ambos SM y CaMa (después de la menopausia) y para la recurrencia y muerte antes y después de la menopausia (WCRF, 2007; Protani *et al.*, 2010). Es por ello que las investigaciones recientes se han enfocado en ampliar el conocimiento acerca del desarrollo del SM y su relación con otras enfermedades, entre ellas el CaMa (Bernal *et al.*, 2016).

El SM se define como un conjunto de condiciones para desarrollar enfermedades o factores de riesgo (NIH, 2017), como la obesidad central, resistencia a la insulina, alteraciones lipoproteicas, hipertrigliceridemia, disminución del colesterol HDL y aumento de la presión arterial. Se ha observado que estos factores cuando interactúan entre sí, elevan el riesgo de desarrollar DT2 y enfermedad cardiovascular (Basilio *et al.*, 2007). Este síndrome también se ha reportado en sobrevivientes de CaMa, debido a la alta prevalencia de obesidad, el consumo excesivo de grasa y enfermedades asociadas como la DT2 (de Hass, 2010).

En las sobrevivientes de CaMa, el diagnóstico inicial del cáncer y los efectos del tratamiento, así como el SM y una comorbilidad como la DT2, pueden disminuir la calidad de vida de este grupo poblacional. Estos factores comprometen todas las habilidades afectivas, conductuales, sociales y del pensamiento que tiene una persona para afrontar situaciones adversas a su vida (Salas Zapata y cols., 2010). El CaMa y la diabetes comparten alteraciones fisiológicas y síntomas comunes que afectan la calidad de vida (Fu *et al.*, 2015), como depresión, ansiedad, disfunción sexual, alteración funcional, fatiga y dolor (Doong *et al.* 2015; Ferreira *et al.*, 2014; Hershey *et al.*, 2012; Young-Hyman *et al.*, 2016). Aunque estas alteraciones fisiológicas y síntomas son el resultado de diferentes factores etiológicos en la diabetes y el cáncer de mama, pueden agravarse cuando se produce la unión de ambas enfermedades. El principal objetivo de las personas, más allá del control de su enfermedad y la prevención de complicaciones, debería ser o centrarse en mejorar la calidad de vida. Es por ello, que la evaluación de calidad de vida se ha convertido en un tema imprescindible para el abordaje integral en estudios de enfermedades crónicas (Salas Zapata y cols., 2010). En un estudio transversal en mujeres sobrevivientes de CaMa y DT2, se encontró que la asociación entre la DT2 y calidad de vida redujo significativamente (p ajustada <0.05), las dimensiones funcionales físicas, emocionales, sociales y económicas (Tang *et al.*, 2016).

Por todo lo anterior, es importante considerar las comorbilidades en sobrevivientes de CaMa, para poder identificar el riesgo de las mujeres de desarrollar reincidencia del cáncer, y también identificar aquellas mujeres con riesgo de diabetes tipo 2 y síndrome metabólico, para detectar la afectación a su salud y calidad de vida.

Es por ello que se consideró importante, como plataforma para estudios posteriores, evaluar las diferencias en la prevalencia y los componentes del SM, así como en la calidad de vida de mujeres sobrevivientes de cáncer de mama con y sin diabetes tipo 2.

2. ANTECEDENTES

2.1 Cáncer de Mama

El cáncer de mama, es un tumor que se hace presente con más frecuencia en la mujer y es su principal causa de muerte por cáncer. Esta enfermedad se asocia con la edad avanzada, estilo de vida poco saludable y cambios en los patrones reproductivos en las mujeres (Arroyo Yustos *et al.*, 2017). El riesgo de presentar esta patología es mayor en personas que viven en países con un nivel socioeconómico alto. Sin embargo, el riesgo de morir se da en personas con un nivel socioeconómico bajo, principalmente esto se debe a que no tienen acceso a los servicios de salud para una detección a tiempo (OMS, 2013).

En el mundo, anualmente se presentan 6 millones de cánceres en las mujeres (OMS, 2014); de estos, el cáncer de mama representa el 16% y cada año surgen 1.38 millones de casos nuevos (Azcárate-García *et al.*, 2017). La Organización Mundial de la Salud (OMS) registró un total de 4.4 millones de mujeres diagnosticadas a nivel mundial entre 2003 y 2010 (OMS, 2012). El 23% representa el registro promedio en el diagnóstico de cáncer mamario en las mujeres (OMS, 2014), lo que coloca al cáncer de mama en el segundo lugar a nivel mundial con el 10.5% como el más reportado por incidencia entre las mujeres (Beaulieu *et al.*, 2009).

En México en el 2006, el cáncer de mama se posicionó como la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres y anualmente se estima una ocurrencia de 20,444 casos, con incidencia de 35.4 casos por 100,000 mujeres. Para el año 2013, hubo 5,405 registros de defunciones con una tasa de 16.3% por 100,000 mujeres y las entidades con mayor representatividad fueron Coahuila con un 24.2%, seguido por Sonora 22.6% y Nuevo León 22.4% (Secretaría de Salud, 2015).

En el 2015, las cifras en el registro de defunciones aumentaron a 6,252 con una diferencia de 847 registros, con una tasa de 18% de defunciones por 100,000 mujeres. Así mismo, las entidades antes mencionadas continuaron como las más representativas en el país. Sin embargo, aumentaron los porcentajes de mortalidad, posicionando a Sonora con la tasa más alta de 28.6%, con aumento del 6% en dos años, seguido por Nuevo León y Coahuila. Además, Chihuahua también presenta una de las tasas más altas (24.8%), seguida por la Ciudad de México (24.7%) y Sinaloa (22.2%)

(Secretaría de Salud, 2016).

En suma, el análisis de mortalidad por cáncer de mama y los casos de incidencia en México, van en aumento sobre todo en el norte-noroeste del país, que son las menos vulnerables socioeconómicamente. Mientras que las tasas más bajas se presentan en el sur. Esto, se puede atribuir a la distribución regional del desarrollo socioeconómico, la vulnerabilidad social, la pobreza, la falta de información y promoción de prevención de cáncer de mama en las mujeres (Navarro-Ibarra *et al.*, 2015).

2.1.1 Estadios

Si el cáncer de mama es detectado a tiempo y de forma temprana, puede presentar mejor pronóstico, esto se refiere a la prevención secundaria. Es importante tomar en cuenta, que la autoexploración es la principal técnica para detectar este padecimiento y se puede practicar en cualquier momento (Secretaría de Salud, 2016). Para identificar el cáncer de mama se encuentran 2 tipos, que son invasivo y no invasivo (*in situ*). Son los más comunes y usados para describir detalladamente en qué parte de la mama se encuentran ubicados los tumores y ayudan a identificar qué tan anormales se encuentran los tejidos de la mama (American Cancer Society, 2017). Por ello, es de suma importancia detectar la etapa y el estadio del cáncer, lo que permite identificar el tamaño en la que se encuentra el tumor y si se ha esparcido a otros lugares del cuerpo (NIH, 2015).

Cuadro 1. Estadios de cáncer de mama

Estadio	Características
0	Las células cancerosas están dentro de la mama y no invaden tejido mamario.
1	El tumor mide 2 cm o menos y 1 a 3 ganglios linfáticos axilares están invadidos de células anormales.
2	IIA: El tumor mide de 2 a 5 cm y de 1 a 3 ganglios linfáticos axilares pudieran estar invadidos. IIB: El tumor mide más de 5 cm y las células no invaden los ganglios axilares.

3	El tumor se ha diseminado a la pared torácica y a la piel de la mama. Incluye CaMa inflamatorio, ganglios axilares fijos o afectados de la región mamaria.
4	El tumor se ha diseminado a otros órganos distantes como; huesos, hígado, cerebro o pulmones.

Modificado de Novartis (2013)

2.1.1.1 Factores de riesgo. La Organización Panamericana de la Salud (OPS) y la Organización Mundial de la Salud (OMS) (2016), informan que el cáncer de mama es causado por la combinación de diversos factores hormonales (fisiológicos y terapéuticos) y fisiológicos no hormonales (como la edad de las mujeres), así como también, factores ambientales y de estilo de vida. El 50% de los casos diagnosticados con cáncer de mama están asociados fuertemente con los factores hormonales. Del 5% al 10% de los cánceres mamarios se relacionan con los factores genéticos. Uno de los principales factores que no son reversibles es el de heredar un gen relacionado con el cáncer mamario, (Poblano-Verástegui, 2004).

Algunos factores se pueden modificar a través del tiempo con el fin de ir disminuyendo el riesgo de cáncer de mama, como reducir el consumo de grasa, controlar el peso para evitar la obesidad, minimizar el consumo de hormonas en el climaterio y realizar actividad física. Los factores de riesgo principalmente ayudan a identificar oportunamente qué mujeres podrían beneficiarse con la aplicación de medidas preventivas (Stankov, 2012).

Guerra-Castañón *et al.*, 2013, encontraron en 122 mujeres mexicanas diagnosticadas con cáncer de mama que los factores de riesgo más asociados al CaMa son el nivel sociodemográfico, mujeres casadas (n: 50; 65.8%), amas de casa (n: 64; 84.2%) y escolaridad primaria (n: 30; 39.5%). Los factores de riesgo más frecuentes en las pacientes con cáncer de mama fueron los antecedentes familiares de cáncer de mama en estadio I (n:9; 11.7%). El antecedente de diabetes tipo 2 previo al cáncer de mama (n: 23; 30.3%), así como el fumar (n: 9; 11.8%) y la ingestión de alcohol (n: 4; 5.3%). También se ha reportado que un primer embarazo antes de los 25 años, induce a una diferenciación terminal de las células del epitelio mamario, lo que provoca una disminución en los estrógenos, en donde esta hormona induce la aparición de cáncer de mama. Guerra-Castañón *et al.*, 2013, encontraron que más del 80% de los casos, tuvo su primer embarazo antes de los 25 años de edad.

Un factor de riesgo importante para este trabajo y que se ha relacionado con el CaMa, es el

sobrepeso y la obesidad. Un índice de masa corporal (IMC) elevado en los rangos de sobrepeso (25.0 –29.9 kg/m²) y obesidad (30 kg/m²) se ha asociado de manera consistente con el CaMa posmenopáusico, aunque está inversamente relacionado con el CaMa premenopáusico (Hunter y Willett, 1993; Franceschi *et al.*, 1996; Tavani *et al.*, 1999). Mientras que la asociación inversa entre el IMC y el CaMa premenopáusico se ha atribuido a una anovulación más frecuente en mujeres obesas (Pike *et al.*, 1987; Pike *et al.*, 1983; La Vecchia *et al.*, 1985), la relación directa para el CaMa posmenopáusico se ha atribuido generalmente a niveles elevados y biodisponibilidad de estrógenos circulantes en mujeres posmenopáusicas con sobrepeso u obesidad.

Los niveles elevados de estrógenos circulantes son el resultado de la conversión de andrógenos en estrógenos, mediada por la aromatasa en el tejido adiposo periférico, y niveles más bajos de globulina fijadora de hormonas sexuales en mujeres con sobrepeso (Hunter y Willett, 1993; Pike *et al.*, 1983; La Vecchia *et al.*, 1985; Stoll, 1994), así como, posiblemente, una regulación alterada de la expresión de aromatasa (Brown y Simpson, 2010). La obesidad también se asocia con altos niveles de insulina circulante, y la resistencia a la insulina es un posible factor en la relación entre la obesidad y el riesgo de cáncer de mama (Xue y Michels., 2007). El sobrepeso y la obesidad también están fuertemente relacionados con la diabetes. Por lo tanto, un punto clave ha sido dilucidar los efectos independientes de sobrepeso/obesidad y diabetes en el riesgo de CaMa posmenopáusico.

2.2 Diabetes Tipo 2

2.2.1 Prevalencia a Nivel Mundial, Nacional y Estatal

La diabetes tipo 2 (DT2) aparece cuando el páncreas no produce suficiente insulina y se considera como una enfermedad multifactorial. Si la enfermedad no se detecta y controla a tiempo dañará gravemente muchos órganos y sistemas (nervios y vasos sanguíneos) (OMS, 2012). La Organización Mundial de la Salud (OMS) informó en el 2014, 422 millones de personas a nivel mundial, estaban diagnosticadas con diabetes tipo 2. La prevalencia de la diabetes tipo 2 en adultos

mayores de 18 años ha aumentado en las últimas tres décadas pasando del 4.7% en 1980 al 8.5% en 2014. Para el 2015 la diabetes fue la principal causa de muerte en 1.6 millones de personas (OMS, 2017). Es por ello que para el año 2035 se estima que aumentarán los casos de diabetes a 552 millones, debido a la ganancia de peso, inactividad física, estilo de vida sedentario, la edad, el sexo y antecedentes familiares de la enfermedad (Petermann, 2017).

En México la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino (ENSANUTMC) 2016, menciona que en base a un diagnóstico previo de la DT2, la prevalencia aumentó de 9.2% a 9.4% del año 2012 al 2016 respectivamente. En la recién publicada ENSANUT 2018, se presentó un aumento de prevalencia a 10.3% (Instituto Nacional de Salud Pública, 2018). En base al diagnóstico, en 2018 la población de mujeres presentó más casos de diabetes (11.4%) a diferencia de los hombres (9.1%) (Instituto Nacional de Salud Pública, 2018).

2.2.1.1 Factores de riesgo. La diabetes tipo 2 depende de ciertas combinaciones de factores de riesgo que se encuentran asociados. Existen aquellos que no se pueden modificar como son los antecedentes familiares, la edad y origen étnico; por otra parte, existen factores que se pueden modificar como la alimentación, el peso y la actividad física (NIH, 2016). Las políticas de salud pública, recomiendan la detección precoz y la lucha contra los factores de riesgo modificables (alimentación, actividad física y el peso corporal) que retardan o impiden las manifestaciones de la enfermedad de diabetes tipo 2. Con esto, se pueden reducir los gastos en la salud pública (American Diabetes Association, 2011).

Soares Lima y colaboradores (2014), estudiaron la DT2 en 702 universitarios de diferentes áreas de conocimiento, y resultó que la mayoría fueron mujeres (62.7%) entre 20 y 24 años, con registro de nuevo ingreso y del área de la salud. Entre esta población se observó que el factor de riesgo más asociado a la diabetes tipo 2 fue el sedentarismo (77.6%). Al mismo tiempo se observó que en el área de ciencias, el sobrepeso, la obesidad y la hipertensión arterial, fue más representativo en los hombres (32.1%) entre 25 y 58 años, con registro de nuevo ingreso y que estaban casados. El área de tecnología, registró el mayor número de casos con glucosa plasmática elevada, donde se observó que fue mayor en hombres (15.7%) que en mujeres (10.2%), por lo que esta población está en mayor riesgo de padecer diabetes.

El síndrome metabólico (SM), que se caracteriza por obesidad abdominal, glucosa sanguínea

elevada, intolerancia a la glucosa, dislipidemia y presión arterial alta, se asocia con la diabetes tipo 2 (Sathyapakash y Henry, 2002). En una sección posterior se tratará este tema.

2.3 Cáncer de Mama y Diabetes Tipo 2

2.3.1 Asociaciones entre el Cáncer de Mama y la Diabetes Tipo 2

La información obtenida de trabajos e investigaciones anteriores relaciona a la diabetes tipo 2 con diversos tipos de cánceres, como, mama, hígado, páncreas, ginecológico, vejiga, colon y recto. Así mismo, el pronóstico de dichos cánceres se ha asociado a un incremento en la mortalidad (Barone *et al.*, 2008).

Aunque todavía la evidencia presenta controversias, todo parece indicar que los niveles altos de insulina y la DT2 son factores de riesgo para el CaMa (Mink *et al.*, 2002; Michels *et al.*, 2003; Del Giudice *et al.*, 1998). Una publicación del estudio Women's Health Initiative (Iniciativa de Salud de la Mujer) mostró que los niveles de insulina se asociaron con el riesgo de CaMa, (HR=1.46; IC 95%, 1.00, 2.13; p tendencia= 0.02, para el cuartil más alto vs. el más bajo del nivel de insulina) (Gunter *et al.*, 2009). En un metanálisis utilizando un modelo de efectos aleatorios, investigaron la asociación entre la diabetes y el CaMa. Encontraron un riesgo relativo resumido (SRR) para el cáncer de mama en mujeres con DT2 es de 1.27 (IC 95%, 1.16-1.39). Lo que significa el riesgo de CaMa en mujeres con diabetes tipo 2 es de 27% mayor que en mujeres sin diabetes. (Boyle P *et al.*, 2012)

Se ha comprobado que el pronóstico de las mujeres con cáncer mamario y DT2 es desfavorable (Irwin *et al.*, 2011). De hecho, la mortalidad después del cáncer de mama es un 50% mayor entre las mujeres con diabetes en comparación con las mujeres sin diabetes, incluso después de la corrección del estadio tumoral (Bronsveld *et al.*, 2017). Además, se ha evidenciado que en personas con valores de hemoglobina glucosilada A1c (HbA1c) $\geq 7\%$, puede aumentar la recurrencia de este cáncer (Erickson *et al.*, 2011). El problema primordial lo conforma el hecho de que más del 30% de las personas con cáncer de mama, no alcanza a realizarse el diagnóstico de diabetes en el

momento indicado (Cowie *et al.*, 2009).

Se han sugerido varios factores de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama entre las mujeres con DT2. Uno de estos es la obesidad (La Vecchia *et al.*, 2011), los trastornos metabólicos específicos de la diabetes en sí (es decir, hiperglucemia (Chang y Yang, 2016), hiperinsulinemia y resistencia a la insulina), y el uso de insulina y específicamente análogos de insulina (Currie *et al.*, 2009; Hemkens *et al.*, 2009; Jonasson *et al.*, 2010). Así mismo, se han propuesto algunos mecanismos por los cuales estos factores de riesgo contribuyen al desarrollo del cáncer. Por ejemplo, la hiperinsulinemia en sí misma, especialmente presente en personas con intolerancia a la glucosa, puede promover el crecimiento de células tumorales directamente a través de receptores de insulina o indirectamente a través del receptor del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1) (Gallagher y LeRoith, 2010). El IGF-1, y posteriormente el receptor de IGF-1, podrían actuar como un estímulo de crecimiento para las células tumorales y aumentar el crecimiento, la invasión y la metástasis del tumor (Grimberg, 2013). Es así que se ha observado una sobreexpresión en casi todas las líneas celulares malignas de mama para los receptores de insulina, IGF-1 y los llamados híbridos, en forma fosforilada. Estos receptores, inducen a un estado hiperinsulinémico, un aumento de la síntesis de ADN y proliferación celular. Por ellos, se han propuesto como marcadores diagnósticos y pronósticos de la recurrencia y la disminución de la supervivencia en estas personas (Gárciga-Cardoso *et al.*, 2012).

Cada vez preocupa más la relación entre la diabetes tipo 2 y el cáncer de mama, sobre todo en países con prevalencias elevadas de obesidad en mujeres en edad reproductiva como México. Estas enfermedades coinciden con una mayor frecuencia y asociación en los posibles mecanismos fisiopatológicos y factores de riesgo. Al parecer la diabetes tipo 2 y cáncer de mama tienen una posible relación causal (Duarte *et al.*, 2016). Los estudios de cohorte en gran medida podrán resolver o confirmar que la diabetes contribuye al desarrollo de cáncer de mama. Lo más preocupante, en países con alta prevalencia de obesidad, diabetes y cáncer de mama, es la posible resistencia a la insulina asociada a la obesidad, y esta alteración metabólica pareciera que es el vínculo entre estas tres entidades clínicas de alta prevalencia en nuestro país.

2.3.1.1 Factores de riesgo. De acuerdo a los estudios epidemiológicos, existen factores de riesgo comunes para la DT2 y los cánceres (Giovannucci, 2010). Algunos pueden ser factores

modificables, entre los cuales se destacan más el sobrepeso, la obesidad y el sedentarismo. Mientras que otros factores no pueden ser modificados, como la edad, el sexo, la etnicidad y raza (Giovannucci, 2010).

Cuadro 2. Factores de riesgo comunes en cáncer y diabetes tipo 2

Modificables	No modificables
<u>Sobrepeso y obesidad</u> Dieta: Rica en calorías, grasas y carnes rojas. Baja en fibra vegetal, predisponen la aparición de cáncer y diabetes.	<u>Edad</u> La incidencia cáncer y diabetes se incrementa con la edad. <u>Sexo</u> Es mayor el riesgo en mujeres.
<u>Consumo de alcohol y tabaco</u> Malos hábitos: En ambos sexos el consumo elevado de alcohol y tabaco, se relacionan con el incremento de cáncer y diabetes.	<u>Etnicidad y raza</u> En cáncer y diabetes afectan de forma variable en determinados grupos étnicos.

Modificado de Gárciga-Cardoso (2012).

El cáncer y la diabetes tipo 2 pueden verse asociados por los factores de riesgo que ambos comparten, principalmente el sobrepeso, la obesidad y los mecanismos biológicos. En particular la diabetes tipo 2 es un estado de hiperinsulinemia crónico, siendo la insulina, el IGF-1, así como las vías de señalización, puntos importantes para el desarrollo del estado de hiperinsulinemia (Fernández, 2017).

Salinas-Martínez y colaboradores (2014), hicieron en México un estudio de casos y controles, en donde participaron 640 mujeres sin antecedentes familiares de cáncer de mama, tomando la prediabetes y la diabetes como principal factor de riesgo para desarrollar cáncer de mama. El grupo de edad con mayor representatividad fue el de 50-64 años (53.9% en los controles y 47.0% en los casos), con nivel de escolaridad primaria (62.1% en controles y 51.2% en casos) y fumadores en ambos grupos (18.9% en controles y 14.1% en casos). Se encontró que, en mujeres diagnosticadas con prediabetes, diabetes, posmenopausia, obesidad central y mayor edad, hay un riesgo de padecer cáncer de mama comparado con las que no lo tienen. Sin embargo, este estudio demostró que la diabetes, más que la prediabetes, duplicaba el riesgo de cáncer de mama.

Tabassum y colaboradores (2016), en su estudio de casos y controles se incluyeron 400 participantes, hubo 27 mujeres (17.69%) con cáncer de mama que informaron tener diabetes y que

además estaban en estado de posmenopausia al momento del diagnóstico. La diabetes se asoció con el riesgo de tener cáncer de mama (OR: 2.96, IC 95%: 1.3, 6.3; valor $p=0.004$). Además, esta asociación resultó ser mayor particularmente en mujeres que además de tener DT2 presentaron obesidad (OR= 31.49, IC 95%: 1.8, 53.6; valor $p=0.01$).

Los estudios sobre la asociación de diabetes y cáncer aun no son concluyentes. Por ejemplo: Tabassum *et al.*, 2016, mostraron que la diabetes tipo 2 estaba asociada con la obesidad, y aumentaba el riesgo de cáncer de mama, específicamente en la etapa de la posmenopausia. Por otra parte, no se encontró relación o asociación entre la diabetes y riesgo de cáncer mamario cuando se consideró el tabaquismo, uso de terapia de reemplazo hormonal y anticonceptivos orales.

Murga y Armas, 2016, realizaron un estudio de casos y controles, incluyendo 81 mujeres adultas peruanas, 27 mujeres (casos) presentaron cáncer de mama, 13 mujeres tenían diabetes tipo 2 y 14 mujeres no tenían diabetes. Mientras que, dentro del grupo control, se encontraban 54 mujeres sin cáncer de mama, de las cuales 14 mujeres tenían diabetes tipo 2 y 40 mujeres no tenían diabetes. En donde el objetivo fue determinar si la DT2 es un factor de riesgo para CaMa. Los autores mencionan que la relación entre la DT2 y el CaMa fue de un OR=2.1, IC 95%: 1.01-7.0; valor $p=0.045$, lo cual este valor permite un riesgo incrementado para asociar estas dos patologías. Los mismos autores también mencionan que el principal factor que influye en la asociación entre la DT2 y el riesgo de cáncer de mama, es la presencia de sobrepeso y obesidad, medido por el índice de masa corporal, con valores mayores a 25. Sin embargo, consideran que el IMC podría actuar como un factor de confusión debido a los cambios reproductivos, hormonales y estilo de vida que se hacen presentes en las mujeres con cáncer de mama y que además tienen diabetes tipo 2. Además, se sabe que la obesidad está relacionada con la diabetes tipo 2, lo que a su vez conduce a un incremento de los niveles endógenos de estrógeno y puede llegar a tener efecto del crecimiento cancerígeno de la mama (Novosyadlyy *et al.*, 2010).

Se ha demostrado que la sobrevivencia por cáncer específico es menor para las mujeres con un estado glucémico anormal (Seshasai *et al.*, 2011; Zhou *et al.*, 2010) y que los niveles de insulina en ayunas están asociados con un peor resultado (recurrencia distante y muerte), independientemente del índice de masa corporal (IMC) (Goodwin *et al.*, 2002). Es así que la diabetes y sus complicaciones pueden aumentar el riesgo de mortalidad general de las sobrevivientes de cáncer, (Diabetes Atlas, 2013), ya que factores como la obesidad y un estilo de vida sedentario, que son compartidos por ambas enfermedades, aumentan también el riesgo de

muerte por causas concurrentes, como las enfermedades metabólicas o cardiovasculares.

Otra razón para la más baja supervivencia del CaMa puede ser que las mujeres con diabetes parecen desarrollar un subtipo de tumor más agresivo o menos sensible al tratamiento. Se ha demostrado que los factores de riesgo de DT2 y CaMa relacionados con las hormonas, como la obesidad, están asociados con el desarrollo de subtipos de CaMa negativo para ER (Yang *et al.*, 2011; Phipps *et al.*, 2012). Adicionalmente, existe apoyo experimental de que la insulina puede mejorar la producción de estrógenos, estimulando el desarrollo de cáncer de mama ER-positivo (Rose y Vona-Davis, 2012).

2.4 Síndrome Metabólico en Cáncer de Mama y Diabetes Tipo 2

2.4.1 Definición de Síndrome Metabólico y Relación con el Cáncer de Mama

El síndrome metabólico (SM) es un conjunto de condiciones que pueden representar un factor de riesgo para desarrollar diabetes y enfermedades cardiovasculares (NIH, 2017). Está formado por la obesidad central, resistencia a la insulina, hipertrigliceridemia, bajos niveles de colesterol HDL y aumento de la presión arterial. Estos factores interactúan entre sí, para desarrollar un riesgo elevado de diabetes tipo 2 y enfermedad cardiovascular (Basilio *et al.*, 2007).

Diversas investigaciones se han enfocado en ampliar el conocimiento acerca del desarrollo del SM y su asociación causal con otras enfermedades, entre ellas el CaMa. Los estudios siguen siendo contradictorios. Bernal y colaboradores (2016), estudiaron la asociación que existe entre el síndrome metabólico y el CaMa en 295 mujeres mexicanas. En relación con su estado nutricional, 113 mujeres presentaron obesidad (38.3%) y 110 mujeres sobrepeso (37.3%). De los factores que contribuyen al diagnóstico de síndrome metabólico, 248 mujeres (84.1%) se mantuvieron por arriba del límite (80 cm) en la circunferencia de cintura. Se observó que, para la glucosa, 160 mujeres (54.2%) presentaron cifras ≥ 100 mg/dl, en triglicéridos 184 mujeres (62.4%) con cifras iguales o mayores de ≥ 150 mg/dl. Para determinar la asociación entre SM y CaMa se calculó el OR con un valor de 5.48 (IC 2.9-10.2) y con un valor de $p < 0.0001$. En conclusión, se observó que las mujeres

con CaMa tuvieron cinco veces más riesgo de presentar síndrome metabólico si padecían de sobrepeso u obesidad.

La cohorte ORDET mostró que después de la menopausia, la presencia de SM se asocia con un riesgo de CaMa 2.6 (IC 1.5–4.6) veces mayor en comparación con la ausencia de cualquier componente del SM (Agnoli *et al.*, 2010). Las mujeres con SM (3 o más componentes) tenían un riesgo significativamente mayor de CaMa que las mujeres sin SM (menos de 3 componentes): HR 1.58 (IC 1.07–2.33). Un metaanálisis de cinco estudios mostró que el riesgo de CaMa es 1.56 ($p=0.017$) veces mayor en mujeres posmenopáusicas con SM que en mujeres sin SM (Esposito *et al.*, 2012). La obesidad es un factor de riesgo bien conocido para SM y CaMa después de la menopausia (WCRF 2007) y para la recurrencia y muerte de CaMa antes y después de la menopausia (Protani *et al.*, 2010).

Con relación al SM en mujeres sobrevivientes con CaMa con riesgo de reincidencia y otros eventos se encontró que un estudio realizado en Italia con 2096 mujeres sobrevivientes de CaMa de 35 a 70 años de edad que se siguieron por 2.8 años, los OR ajustados para mujeres con SM versus mujeres sin SM al inicio tenían un riesgo 2.17 (IC 1.31-3.60) ajustado por edad, etapa del cáncer y expresión de ER. Y restringiendo el análisis a metástasis a distancia presentaron un riesgo de 2.45 (IC 1.24-4.82). El OR de nuevos eventos de CaMa para mujeres con solo uno o dos componentes del SM fue de 1.40 (IC 0.91–2.16) veces más comparado con aquellos sin SM o sus componentes. Todos los componentes de SM se asociaron positivamente con nuevos eventos de reincidencia de CaMa, y significativamente para HDL bajo y triglicéridos altos. Los autores concluyen que el SM es un factor de riesgo para el CaMa (Berrino *et al.*, 2014).

En nuestro país, Ortiz-Mendoza y colaboradores (2014), estudiaron a 100 mujeres sobrevivientes (> 2 años) de CaMa mexicanas, con el objetivo de explorar la proporción de SM y sus componentes en estas mujeres. Según la información recabada, el diagnóstico de síndrome metabólico se consideró cuando se presentaron tres de los factores asociados a éste, como obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$), diagnóstico previo a diabetes tipo 2 o niveles de glucosa > 99 mg/dl, hipertrigliceridemia >149 mg/dl e hipertensión $\geq 130/85 \text{ mm Hg}$. Con base en los datos obtenidos, se observó que el 42% de las participantes presentaron obesidad. El 33% de la población presentó una presión arterial $\geq 130/85 \text{ mm Hg}$ o con diagnóstico de hipertensión. Mientras que el 57% tenían glucosa > 99 mg/dl o con diagnóstico de diabetes tipo 2, y el 58% presentaron triglicéridos >150 mg/dl. La aparición del SM en esta población fue debido a la prevalencia de obesidad (42%), hipertrigliceridemia

(58%) y glucosa en ayunas > 99 mg/dl (57%). Los autores concluyen que el SM ocurre en más del 50% de las mujeres mexicanas sobrevivientes de CaMa con obesidad.

Dada a la alta prevalencia de obesidad en nuestro país la reciente ENSANUT MC 2018, menciona que en el norte del país es donde se registran las prevalencias más altas especialmente en mujeres adultas (40.2%). Lo cual, nos hace pensar que la prevalencia de SM será mayor y que además al tener un componente como la glucosa o con diagnóstico médico de DT2, el SM será aún mayor dada a la resistencia a la insulina subyacente en las personas con diabetes y obesidad. Sin embargo, en nuestro estudio, el grupo sin diabetes se vuelve de suma importancia, dado al aumento en las alteraciones metabólicas y altas prevalencia de sobrepeso, obesidad, SM y DT2, y a su vez aumento el riesgo de reincidencia del CaMa.

Cabe destacar que la obesidad, el sobrepeso y diabetes tipo 2, son factores de riesgo para presentar síndrome metabólico en la población general, y las mujeres sobrevivientes de cáncer de mama no son la excepción a estas entidades clínicas. La obesidad en mujeres adultas en la edad reproductiva ha aumentado en México. Así mismo, han aumentado las alteraciones metabólicas o componentes del SM y las enfermedades asociadas a la obesidad (Cárdenas-Sánchez, 2011). En conclusión y según estudios en países desarrollados y en México, el síndrome metabólico se ha vuelto más frecuente en las sobrevivientes de cáncer de mama, por la alta prevalencia de obesidad, el consumo excesivo de grasa y enfermedades asociadas como diabetes tipo 2 e hipertensión (de Hass, 2010). Sin embargo, en nuestro país son muy pocos los estudios y además la mas reciente ENSANUT MC 2018, mostro una mayor prevalencia de obesidad en las mujeres del norte del país. Por todo ello, se formuló la siguiente hipótesis que las mujeres sobrevivientes de CaMa y con diabetes tipo 2, tendrán una alta prevalencia de SM y de sus componentes individuales debido posiblemente a la resistencia a la insulina subyacente a la enfermedad y debido a los niveles elevado de tejido adiposo previamente observado en este grupo de mujeres. Es importante estudiar si la presencia de SM es mayor en sobrevivientes de CaMa con otra comorbilidad, como la diabetes tipo 2, para poder establecer estrategias que ayuden a estas mujeres a prevenir la recurrencia del cáncer o la disminución de la sobrevivencia por la presencia de estas comorbilidades.

2.5 Calidad de Vida

La calidad de vida (CV) hace alusión a los niveles de bienestar social, que van desde el carácter individual o grupal (OMS, 2013). La CV va en función de la manera en la que las personas perciben el lugar que ocupa en el entorno cultural y en los valores en los que vive día a día; así como también en relación con sus objetivos, expectativas, criterios y preocupaciones (WHO, 1996). A través del tiempo, la CV interactúa con el bienestar individual. Existe una fuerte interacción entre salud y calidad de vida, donde la salud es un estado de completo bienestar físico, mental y social y no solo la ausencia de afecciones o enfermedades (OMS, 2013).

El bienestar individual se agrupa en 5 dominios los cuales van desde el físico (salud y seguridad), material (privacidad, vivienda y alimentos), social (familia y amistades), desarrollo-actividad (educación y productividad) y emocional (autoestima). Evaluar la CV ayuda a tomar decisiones para el tratamiento de los pacientes, para poder establecer un mejor pronóstico de vida. Así mismo, las personas que mencionan tener mayor bienestar individual presentan más posibilidades de tener mejor CV, que aquellas que no tienen la misma percepción.

Por otra parte, la CV relacionada con la salud, puede ser un reflejo de los riesgos y beneficios para los tratamientos nuevos, lo cual permitirá establecer un mejor pronóstico sobre el impacto de la enfermedad en relación con la percepción de la calidad de vida en el individuo (Ávila Funes, 2013). Al seguimiento del cáncer de mama se le debe incluir la monitorización de los tratamientos y desde el momento del diagnóstico, tratar de intervenir para aliviar los efectos adversos físicos, psicológicos, sociales y emocionales que fueron derivados de las terapias y tratamientos. Así, se podría prevenir una posible recurrencia de la neoplasia (Algara López *et al.*, 2015).

Calvo-Rodríguez y colaboradores (2018), estudiaron a 277 mujeres sobrevivientes de cáncer de mama, en donde se les aplicó un cuestionario de calidad de vida en relación con la salud, y para este estudio se utilizó el SF-12 (Short Form Health Survey) utilizando una media de 50 puntos. Se estimó el bienestar físico y se observó una puntuación de 46.6 puntos (IC 45.5-47.7), en donde la dimensión que más contribuyó a disminuir el bienestar físico fue, la apariencia física. Además, cabe mencionar que dentro de las variables de estilo de vida, se evaluó el peso corporal por medio de IMC, agrupando a las participantes en 3 categorías: peso normal, sobrepeso y obesidad. Se observó que las mujeres con obesidad obtuvieron 10.8 puntos menos que las de peso normal

($p < 0.001$), lo que no hace pensar que las mujeres que tiene obesidad disminuya su CV por la apariencia física. Por otra parte se evaluó la CV en relación al bienestar mental y este aspecto es el que se vio más afectado 33.3 puntos (IC 32.3-34.4), y dentro de la dimensión que mas contribuyó a disminuir este bienestar fue el rol emocional.

Quintana López (2013), y su grupo de trabajo en la Coordinación de Nutrición de CIAD, realizaron un estudio de casos y controles con 100 mujeres sonorenses con y sin cáncer de mama. Se cuidó que no tuvieran comorbilidades como la diabetes tipo 2 o enfermedad del corazón, entre otras. Se utilizó un cuestionario de CV para sobrevivientes de cáncer de mama, que consistía de 41 preguntas con una escala de 42 a 210 puntos donde a mayor puntuación reflejaba mejor CV. Se encontró que el 70% de los casos percibieron su CV como “bastante buena” y el 24% como “regular” y solo el 6% como “muy buena”. Por otro lado, en los controles el 62% percibieron su CV como “bastante buena” y un 26% como “muy buena” y solo 12% como regular. Es por ello que las comorbilidades como la diabetes tipo 2 y el síndrome metabólico, por algunos mecanismos o factores en común, podrían afectar a corto o largo plazo la calidad de vida de las mujeres que han padecido cáncer de mama.

Ahora bien, debido a que las mujeres con CaMa pueden vivir más tiempo después del tratamiento, es importante considerar el papel de las comorbilidades en los resultados a largo plazo. En estudios anteriores se ha observado que la comorbilidad de la diabetes puede ser un factor de riesgo que influye en la CV de pacientes sobrevivientes de CaMa. La diabetes puede acortar la supervivencia libre de enfermedad de las pacientes con CaMa y aumentar la mortalidad de las pacientes (Chen *et al.*, 2012). Además, las pacientes que tienen diabetes y CaMa son más sensibles a las toxinas y tienen un mayor riesgo de los efectos adversos después de recibir quimioterapia (Srokowski *et al.*, 2009). Mientras tanto, los pacientes con hemoglobina glicosilada por encima del 7% tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta (Erickson *et al.*, 2011).

En un estudio transversal para explorar la asociación entre diabetes y calidad de vida en 6,188 mujeres chinas sobrevivientes de CaMa (Tang *et al.*, 2016), la diabetes redujo significativamente la CV. Este efecto de la diabetes sobre la CV fue independiente del tamaño del tumor, la metástasis de los ganglios linfáticos regionales, la metástasis a distancia y el índice del estadio del tumor. Después de ajustarse por los aspectos demográficos, el diagnóstico y el tratamiento del tumor, la etapa del tumor y otras comorbilidades crónicas, las sobrevivientes de CaMa con diabetes obtuvieron puntajes significativamente más bajos en dimensiones funcionales (incluyendo el

funcionamiento físico, emocional y social, así como las dificultades económicas), con respecto a aquellas sin diabetes (p ajustada <0.05).

El CaMa y la diabetes comparten síntomas comunes que afectan la calidad de vida (Fu *et al.*, 2015), como depresión, ansiedad, disfunción sexual, disminución de la función física, fatiga y dolor (Doong *et al.* 2015; Ferreira *et al.*, 2014; Hershey *et al.*, 2012; Young-Hyman *et al.*, 2016). Si a la coexistencia de ambas enfermedades se le agrega la presencia de síndrome metabólico, los síntomas antes mencionados pueden exacerbarse, y la calidad de vida disminuye. En el estudio de Storey *et al.* (2019) se evaluó a mujeres con CaMa con y sin diabetes, y encontraron que aquellas diagnosticadas con diabetes tuvieron una menor función física, mayores problemas de sueño y mayor fatiga que las mujeres con CaMa y sin diabetes. Los autores recomiendan el monitoreo a las mujeres con CaMa y diabetes, para evaluar las posibles secuelas después del tratamiento. Así, la implementación de planes de tratamiento puede disminuir la carga de síntomas y aumentar la calidad de vida de las mujeres con CaMa y diabetes.

3. HIPÓTESIS

La obesidad central, glucosa, triglicéridos, presión arterial sistólica, presión arterial diastólica y prevalencia de SM serán mayores y el HDL y calidad de vida serán menores en las sobrevivientes de cáncer de mama con diabetes tipo 2, en comparación con las sobrevivientes sin diabetes.

4. OBJETIVOS

4.1 Objetivo General

Evaluar y comparar los componentes y la prevalencia del síndrome metabólico, así como la calidad de vida en sobrevivientes de cáncer de mama con y sin diabetes tipo 2.

4.2 Objetivos Específicos

- 1.- Comparar los componentes del síndrome metabólico (obesidad central, glucosa, presión arterial sistólica y diastólica, niveles séricos de colesterol y triglicéridos), en sobrevivientes de cáncer de mama con y sin diabetes tipo 2.
- 2.- Explorar y comparar la prevalencia de síndrome metabólico en los dos grupos de mujeres.
- 3.- Estimar y comparar la calidad de vida en sobrevivientes de cáncer de mama con y sin diabetes tipo 2.

5. MATERIALES Y MÉTODOS

5.1 Diseño de Estudio y Sujetos

El diseño de estudio de este trabajo es un transversal analítico, el cual fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo (CIAD), A. C. Se estudiaron a 41 mujeres sobrevivientes de cáncer de mama, residentes de Hermosillo, Sonora, México. Se dividieron en dos grupos, con y sin diabetes tipo 2. Esta muestra fue calculada con la media y desviación estándar de la variable “presión arterial sistólica” en base al estudio de Salazar-González y cols., (2018). Se utilizó la fórmula para comparación de dos muestras independientes, un poder del estudio del 80% y un alfa 0.05.

Se consideraron como criterios de inclusión, que fueran mujeres mayores de 18 años, sobrevivientes de cáncer de mama, que hubieran pasado al menos 6 semanas y no más de 3 años de que terminaron el tratamiento y no haber presentado metástasis. Para el grupo con diabetes tipo 2, que fuera diagnóstico médico de no más de 10 años por un médico certificado.

Para los criterios de exclusión se consideraron, presencia de otras enfermedades (enfermedad coronaria, tiroides, hígado, artritis e infarto agudo al miocardio, entre otros), índice de masa corporal menor a 18 kg/m^2 , que hubieran tenido una cirugía para perder peso.

Las mujeres que aceptaron participar firmaron una carta de consentimiento informado, la cual incluyó el propósito del estudio, los procedimientos a seguir, los riesgos, beneficios, y la confidencialidad de los datos proporcionados.

5.2 Cuestionario Sociodemográfico y de Salud

Se aplicó un cuestionario sociodemográfico y de salud, para conocer las características de la población. Este cuestionario incluye características sociodemográficas y de vivienda, antecedentes familiares, uso de medicamentos, anticonceptivos y terapia hormonal, historia familiar de cáncer y

diabetes tipo 2, historial reproductivo, exposición a agentes químicos, consumo de alcohol y tabaco.

5.3 Evaluación Antropométrica

Se tomaron medidas antropométricas a las participantes, de acuerdo al procedimiento estandarizado reportado por Lohman *et al.*, 1988. Para determinar el peso se utilizó una balanza analítica (AND FG-150K con 0.05 kg de precisión) y la talla con un estadiómetro portátil (Seca modelo 0123 con máxima de 230 cm y divisiones de 1 mm). En base a lo obtenido en peso y talla, se calculó el índice de masa corporal (IMC: kg/m^2), para determinar el estado de nutrición de las participantes, bajo los criterios de la Organización Mundial de la Salud. La medición de la circunferencia de cintura se llevó a cabo con una cinta métrica de fibra de vidrio para determinar obesidad abdominal.

5.4 Toma de Muestra y Análisis Bioquímicos

Para los análisis bioquímicos, se tomó una muestra de aproximadamente 3 mililitros de sangre de cada participante después de 12 horas de ayuno. La sangre se colectó en tubos vacutainer con anticoagulante y gel. Posteriormente, se centrifugaron a 2400 rpm por 20 minutos a 4°C (CS-6R Centrifuge, Beckman Coulter Inc., CA, USA) para posteriormente almacenarse a -80°C en tubos Eppendorf criogénicos.

A las participantes se les hizo llegar de manera personal una lista de recomendaciones previo a la toma de muestra de sangre, para que evitaran ciertos alimentos que pudieran alterar los resultados y se les dieron opciones de comidas y de colaciones.

El colesterol total se midió por el método enzimático CHOD-PAP (Roche diagnostics, Mannheim Alemania), con la técnica descrita por Allain y cols., (1994). El colesterol HDL se determinó enzimáticamente después de la precipitación de las lipoproteínas contenedoras de Apo-B por la técnica de Warnick y cols., (1982). El colesterol LDL se calculó utilizando la ecuación descrita por

Friedewald y cols., (1972).

El análisis de triglicéridos se realizó por el método enzimático GPO-PAP (Roche diagnostics, Mannheim Alemania). Para las últimas muestras, se utilizó el método colorimétrico por medio del Analizador Químico Clínico Random Accses (VITALAB Selectra_E) para los análisis de colesterol total, triglicéridos, HDL-C, LDL-C y V-LDL.

5.5 Evaluación del Síndrome Metabólico

Los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) se utilizan para determinar los componentes del síndrome metabólico, el cual consiste en presentar obesidad central más dos componentes adicionales. Los valores y niveles de los componentes son: Obesidad central (definido como circunferencia de cintura ≥ 80 cm para mujeres), presión arterial sistólica ≥ 130 mmHg y presión arterial diastólica ≥ 85 mmHg o hipertensión previamente diagnosticada. También se considera una glucosa plasmática ≥ 100 mg/dl o DT2 previamente diagnosticada, triglicéridos ≥ 150 mg/dl y colesterol (HDL) ≤ 50 mg/dl (Wacher-Rodarte, 2009).

La medición de la presión arterial se realizó con un baumanómetro digital (AMRON-control con monitor de presión arterial automático). Cabe aclarar que la medición de la glucosa en nuestro grupo de mujeres fue en sangre capilar, se analizó por glucómetro (ACCU-CHEK Active) utilizando tiras reactivas comerciales. Sin embargo, la glucemia capilar es medida en sangre total y este puede ser de 10-15% menor que la plasmática. Generalmente los glucómetros se aproximan favorablemente a las cifras analizadas por sangre venosa. (Casas Oñate ML y Montoya Martínez D., 2012). Es por ello, que se tomo como referencia el criterio establecido por la IDF.

5.6 Evaluación de Calidad de Vida

Para evaluar calidad de vida se utilizó el cuestionario Quality of Life Patient/Cancer Survivor Version (QOL-CSV), que fue aplicado por una persona entrenada para tal efecto. Este se compone

de 41 preguntas, donde cada ítem tiene 5 opciones de respuesta y cada uno de ellos produce un perfil de 4 áreas que abarcan el bienestar físico, psicológico, social y espiritual. A cada participante se le indica que seleccione la respuesta que considere más apropiada para cada pregunta. El cuestionario proporciona un perfil de calidad de vida, satisfacción de salud, satisfacción de bienestar personal y aquello relacionado con situaciones positivas y negativas relacionadas con su calidad de vida (Ferrell y cols., 2012).

5.7 Análisis Estadístico

Para el análisis de los datos, se aplicó la estadística descriptiva a las características generales de las participantes y a las variables obesidad central, glucosa en plasma, colesterol, triglicéridos, LDL, HDL, presión arterial sistólica y diastólica y calidad de vida en ambos grupos de participantes. Después se compararon los resultados de las variables de interés en los dos grupos, con la prueba no paramétrica de Mann-Whitney para variables continuas. Se determinó la proporción de pacientes con síndrome metabólico en los dos grupos para explorar la prevalencia del mismo en las participantes del estudio, y se comparó entre grupos por la prueba de Chi-cuadrada. Todos los análisis de datos se realizaron en el programa estadístico STATA versión 2012, con un nivel de probabilidad ≤ 0.05 .

6. RESULTADOS

En este estudio se evaluaron a 41 mujeres sobrevivientes de cáncer de mama, de los cuales 17 pertenecen al grupo con diabetes tipo 2 y 24 al grupo sin diabetes tipo 2. En ambos grupos hubo antecedentes de enfermedades crónicas como la hipertensión arterial, y la presentaron 59% y el 37.5% con y sin diabetes, respectivamente, colesterol alto con 47% y 25% y enfermedad del riñón con 23.5% y 8.3% respectivamente. Así mismo, más del 70% en ambos grupos hacía uso de medicamentos para dichas enfermedades.

Por otra parte, la historia familiar del cáncer en ambos grupos se hizo presente en más del 70% de las participantes, en dónde los familiares más cercanos son los padres y abuelos. El tipo de cáncer que más se presentó en dichos familiares fue el de estómago, cerebral, cérvico-uterino. En el grupo de mujeres con diabetes más del 80% de los familiares presentó diabetes tipo 2, en donde los familiares más cercanos fueron los padres, hermanos y tíos. El tiempo de diagnóstico promedio de diabetes tipo 2 de las participantes fue de 5.6 ± 3.1 años.

6.1 Edad y Características Antropométricas de las Participantes del Estudio

En el cuadro 3 se muestra la edad y características antropométricas de la población de estudio. Se observó que en ambos grupos de mujeres sobrevivientes de cáncer de mama con y sin diabetes tipo 2 existe sobrepeso y obesidad, medidos por el índice de masa corporal (IMC); no hubo diferencias significativas al comparar los grupos. La prevalencia de sobrepeso en los grupos con y sin diabetes fue de 12% y 50% respectivamente, mientras que para obesidad, los valores fueron de 76% y 29% respectivamente. En las mujeres con diabetes tipo 2 se observó una menor talla (cm) que en las participantes sin diabetes ($p < 0.05$).

Cuadro 3. Edad y características antropométricas de las participantes del estudio.

Variables	Con DT2 n: 17 Media ± DE	Sin DT2 n: 24 Media ± DE	P
Edad	57.1 ± 9.5	53.5 ± 10	0.189
Peso (kg)	80.5 ± 14.2	76.2 ± 3.5	0.394
Talla (cm)	155.6 ± 5.4	159.3 ± 5.2	0.024
IMC (kg/m2)	32.9 ± 5.6	29.8 ± 6.4	0.097

Media ± Desviación estándar (DE), IMC: Índice de Masa Corporal, DT2: Diabetes tipo 2.

6.2 Componentes del Síndrome Metabólico

El cuadro 4, muestra los valores promedio de los componentes del síndrome metabólico según los criterios de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) (Wacher-Rodarte, 2009). Se observó que la glucosa capilar (mg/dl) en ambos grupos fue mayor a lo recomendado por la IDF (≥ 100 mg/dl) y significativamente mayor en las mujeres con diabetes ($p < 0.0001$). El 71% de las mujeres sin diabetes tipo 2 tuvo glucosa elevada (104.2 ± 11.8). Sin embargo, como era de esperarse en el grupo de mujeres con DT2 la glucosa fue mayor, en donde el 100% de este grupo cumplió con los criterios establecidos por la IDF. La circunferencia de cintura (cm) en ambos grupos también fue mayor a lo reportado por la IDF (≥ 85 cm) y significativamente mayor en las mujeres con diabetes ($p < 0.05$). El 100% de las mujeres con diabetes tipo 2 y el 92% sin diabetes tipo 2 tuvieron CC mayor a lo recomendado.

Cuadro 4. Componentes del síndrome metabólico en mujeres con y sin DT2.

Variables	Con DT2 n: 17 Media ± DE	Sin DT2 n: 24 Media ± DE	p*
------------------	---	---	-----------

Glucosa (mg/dl)	170.7 ± 63.1	104.2 ± 11.8	0.0000
HDL-C (mg/dl)	43.4 ± 13.1	46.7 ± 14.9	0.4685
Triglicéridos (mg/dl)	230.6 ± 168.1	173.7 ± 82.3	0.4349
PA sistólica (mmHg)	131.9 ± 13.5	133.4 ± 22.1	0.5419
PA diastólica (mmHg)	80 ± 7.5	75.2 ± 8	0.0352
CC (cm)	106.6 ± 10.1	97.8 ± 13.8	0.0102

PA: presión arterial, CC: Circunferencia de cintura; Media ± Desviación estándar (DE), DT2: Diabetes tipo 2, *Prueba de Mann-Whitney.

6.3 Prevalencia de Síndrome Metabólico

Se estimó la prevalencia de síndrome metabólico en ambos grupos y se observó que el 100% de las mujeres con diabetes tipo 2 presentó síndrome metabólico. De ellas, dos mujeres (12%) presentaron todos los componentes del síndrome metabólico y 15 mujeres (88%) tuvieron obesidad central más 2 componentes adicionales del síndrome metabólico. En las mujeres sobrevivientes de cáncer de mama sin diabetes, el 75% presentaron síndrome metabólico. De éstas, solo 2 mujeres (8%) presentaron todos los componentes del síndrome metabólico y 16 mujeres (67%) presentaron obesidad central más 2 componentes adicionales. La prevalencia de síndrome metabólico fue significativamente mayor ($p < 0.05$) en el grupo de mujeres con diabetes que en el de mujeres sin diabetes tipo 2 (Cuadro 5).

Cuadro 5. Prevalencia de síndrome metabólico en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama con y sin DT2.

Criterios IDF	Con DT2 n: 17 (%)	Sin DT2 n: 24 (%)	p*
Todos los componentes del SM	2 (12%)	2 (8%)	
Obesidad central + 2 componentes del SM	15 (88%)	16 (67%)	
Prevalencia	100%	75%	0.026

IDF: Federación Internacional de Diabetes, DT2: Diabetes tipo 2, *Prueba de Chi cuadrada.

6.4 Calidad de Vida

Se evaluó la percepción de calidad de vida (CV) de las mujeres, en el cuadro 6 se puede observar que en ambos grupos con y sin diabetes tipo 2, la CV la percibieron como regular el 64.7% y 79.1% respectivamente. Sin embargo, dentro del grupo de mujeres con diabetes el 23.5% percibió su calidad de vida como mala, mientras que en el grupo de mujeres sin diabetes solo el 12.5% percibieron su calidad de vida como mala. El porcentaje de mujeres en ambos grupos que percibió su calidad de vida como buena fue muy bajo. Además, se observó que no hubo diferencias significativas entre ambos grupos con y sin diabetes tipo 2.

Cuadro 6. Calidad de vida en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama con y sin DT2.

Nivel de calidad de vida	Con DT2 *n (%)	Sin DT2 **n (%)	p*
Mala	4 (23.5)	3 (12.5)	
Regular	11 (64.7)	19 (79.1)	
Buena	2 (11.7)	2 (8.3)	
			0.573

*n: 17; **n: 24; %: porcentaje, DT2: Diabetes tipo 2, *Prueba de Chi cuadrada.

7. DISCUSIÓN

En este estudio se observó que la obesidad central (representada por la circunferencia de cintura), la glucosa, y la presión arterial diastólica fueron mayores en sobrevivientes de CaMa con DT2, con respecto a las sobrevivientes sin DT2 ($p < 0.05$). Otra parte de nuestra hipótesis fue que la prevalencia de SM sería mayor en las sobrevivientes con diabetes, lo cual se cumplió ($p < 0.05$). Sin embargo, no se observaron diferencias entre las sobrevivientes de CaMa con y sin diabetes en triglicéridos, presión arterial sistólica, HDL y calidad de vida.

La presencia de otras comorbilidades en grupos de mujeres sobrevivientes de CaMa que ya terminaron su tratamiento, ha sido poco estudiada. Muchas de las sobrevivientes no morirán de cáncer como tal, sino de otras comorbilidades como enfermedad cardiovascular, DT2 o incluso de los factores asociados al SM (Lajous *et al.*, 2011). Uno de los factores principales que causa estos eventos es la obesidad.

Los estudios demuestran que la prevalencia en México de sobrepeso y obesidad principalmente en las mujeres de 50-59 años va desde 38.5 a 41%, mientras que en mujeres sobrevivientes de cáncer de mama la obesidad ocurre en un 82% (Ortiz-Mendoza *et al.*, 2014). A nivel nacional, la ENSANUT 2018 reporta en adultos mayores de 20 años una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad de 75.2%. En Sonora, la ENSANUT 2012, menciona una prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad de 73.3% en toda la población adulta (> 20 años). Esta prevalencia ubica al estado en el octavo lugar.

Al analizar a la población de este estudio, todo parece indicar que la principal causa de la aparición del síndrome metabólico en las mujeres en ambos grupos, es la presencia de sobrepeso y obesidad. En lo que respecta a su estado de nutrición, en las mujeres con diabetes tipo 2, la media del IMC fue de 32.9 ± 5.6 , en donde esta población se clasifica en obesidad grado 1. En un estudio realizado en Estados Unidos en población femenina con cáncer de mama y diabetes, se reportó una media de IMC de 32.1 ± 6.2 kg/m², siendo muy similar a lo encontrado en nuestro grupo de estudio (Luo J *et al.*, 2015). Por otra parte, en las mujeres sin diabetes tipo 2, la media del IMC fue de 29.8 ± 6.4 kg/m², lo que indica sobrepeso. En un estudio realizado en México por Bernal Salazar *et al.* (2016), en mujeres con CaMa encontraron que la media del IMC fue de 28.8 ± 5.5 kg/m², lo que coincide con este grupo de mujeres.

De acuerdo a los estudios epidemiológicos, existen factores de riesgo comunes para la DT2 y los cánceres, entre los cuales se destacan más el sobrepeso y la obesidad (Giovannucci, 2010). Es así que la diabetes y sus complicaciones pueden aumentar el riesgo de mortalidad general de las sobrevivientes de cáncer, (Diabetes Atlas, 2013), ya que ambas enfermedades comparten factores como la obesidad y un estilo de vida sedentario, lo que aumenta también el riesgo de muerte por factores que concurren en la paciente, como las enfermedades metabólicas o cardiovasculares.

No es de extrañar que al clasificar a las mujeres con diabetes tipo 2, de un total de 17 mujeres, solo dos de ellas (11.7%) presentaron peso normal, 2 mujeres (11.7%) presentaron sobrepeso y 13 mujeres (76.4%) tuvieron obesidad de grado I a III. En cambio, en las mujeres sin diabetes tipo 2, de un total de 24 mujeres, cinco (20.8%) tuvieron peso normal, 12 mujeres (50%) tuvieron sobrepeso y 7 mujeres (29.1%) presentaron obesidad de grado I a III. Es decir, se presentó más sobrepeso en las mujeres sin diabetes, pero más obesidad en las mujeres con diabetes.

Por otro lado, en este estudio las participantes tuvieron una media de inicio de la menopausia de 46.6 años para las del grupo con DT2 y 45.8 años para el grupo sin DT2. Diversos estudios mencionan que la ganancia de peso durante la transición hacia la posmenopausia, puede ser un factor de riesgo para padecer enfermedades crónicas como la diabetes (Slopien *et al.*, 2018; Szmuilwicz *et al.*, 2009). En este estudio las mujeres con diabetes fueron mayormente posmenopáusicas (94.1%) y con sobrepeso u obesidad, lo cual predispone a presentar una enfermedad crónica como la diabetes (WHO, 2016) e incluso a la recurrencia del cáncer de mama (James *et al.*, 2015).

Por otro lado, el estudio de Overbeek *et al.*, 2019, sugiere que las mujeres con DT2 presentan tumores de mama más avanzados en el momento del diagnóstico que las mujeres sin DT2. Sin embargo, mencionan que entre las mujeres con DT2, el uso de insulina no está asociado con el desarrollo de tumores de cáncer de mama más agresivos. Es así que los autores comentan que no existe ninguna razón para restringir el uso de insulina entre las mujeres con diabetes tipo 2 con respecto a sus efectos sobre el subtipo de cáncer de mama y el pronóstico posterior esperado.

En cuanto al uso de metformina, la mayoría de las mujeres con diabetes de nuestro estudio (88%) la tomaban, sola o en combinación con otro fármaco, para controlar su glucosa sanguínea. Este medicamento es la primera opción para el tratamiento de diabetes, ya que se ha observado que reduce los niveles de glucosa en plasma, reduce la producción de glucosa hepática, incrementa la sensibilidad a la insulina en el músculo y disminuye la absorción intestinal de glucosa (Hundal e

Inzucchi, 2003). Se ha observado también que la metformina mejora los valores de algunas adipocinas, como la leptina, cuyos niveles disminuyen con este medicamento (Kong *et al*, 2015). Las mujeres con DT2 de nuestro estudio presentaron mayor obesidad central con respecto a aquellas sin diabetes. De las 18 mujeres que presentaron SM del grupo sin diabetes, 2 mujeres presentaron peso normal, 11 mujeres sobrepeso y 5 mujeres obesidad. Esto sugiere que el sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo importantes para tener SM. Se sabe que la principal característica para tener síndrome metabólico es la presencia de obesidad central; en un estudio se observó que la asociación entre obesidad central y el cáncer de mama es independiente del IMC. Es así que la obesidad central es un buen marcador para los problemas metabólicos del sobrepeso y obesidad en donde ambos pueden influir en el riesgo de padecer cáncer de mama (Fei Xue y Karin B. Michels., 2007).

Dada la estrecha relación entre la obesidad abdominal y resistencia a la insulina, se ha planteado que la obesidad abdominal es el mas importante de los factores de riesgo a considerar, el cual conlleva a desencadenar anormalidades en los demás componentes del SM. Debido al acúmulo y aumento de grasa visceral (Tejido graso en hígado, músculo y páncreas) implica la formación de tejido graso de sustancias químicas como las adipoquinas, los cuales favorecen estados proinflamatorios y protorombóticos, lo que llevan a contribuir al desarrollo de resistencia a la insulina e hiperinsulinemia (Lizarzaburu Robles JC., 2013).

Lo que nos sugiere que nuestro grupo de mujeres sin diabetes y con alta prevalencia de SM, estén presentando resistencia a la insulina por la presencia de sobrepeso y obesidad, lo cual hace mas susceptible a presentar un riesgo elevado de diabetes tipo 2.

La presencia de los componentes del síndrome metabólico en mujeres es cada vez más elevada, y para muestra de ello, en nuestro estudio se observó que en el grupo de mujeres con DT2, todas presentaron obesidad central (100%), con una circunferencia de cintura (CC) promedio de 106.6 cm. Ortiz-Mendoza y colaboradores (2014), demostraron que en mujeres sobrevivientes (> 2 años) de CaMa mexicanas, el SM ocurre en más del 50% de estas mujeres con obesidad. Los datos reportados por Berrino *et al.*, en el año 2014, muestran que, en mujeres con SM, la circunferencia de cintura por arriba de los 80 cm se hizo presente en el 94.3% de su población, dato ligeramente menor a lo que se observó en este grupo de mujeres. Mientras que, en el grupo de mujeres sin diabetes, 22 mujeres (91.6%) presentaron obesidad central, con una circunferencia de cintura (CC) promedio de 97.8 cm.

En el estudio de J. Harding *et al.*, 2015, se observó que la media en la circunferencia de cintura de mujeres con cáncer de mama fue de 96.7 ± 12.3 , dato ligeramente menor a lo que se obtuvo en este estudio en mujeres sin diabetes tipo 2. Sin embargo, al comparar a ambos grupos de estudio se pudo observar una CC significativamente mayor en las mujeres con diabetes, y esto se puede atribuir a que este componente es el más frecuente de los criterios a considerar para el diagnóstico de síndrome metabólico en nuestra población de estudio, y de ahí su importancia.

En cuanto a los valores de HDL-C, en las participantes con diabetes tipo 2, 14 mujeres (82.3%) obtuvieron un promedio de 43.4 ± 13.1 mg/dl, mientras que 15 mujeres del grupo sin diabetes tipo 2 (62.5%) obtuvieron un promedio de 46.7 ± 14.9 mg/dl, sin haber diferencias significativas. En un estudio realizado en la Ciudad de México por Isordia-Salas *et al.*, 2012, se evaluaron los componentes del síndrome metabólico a personas adultas mayores a 20 años, de una población urbana, se tomaron en cuenta los criterios establecidos por la IDF. Dentro de estos se tomó en cuenta la HDL-C, en donde el grupo de mujeres con síndrome metabólico tuvieron una media de 36.02 ± 9 mg/dl, mientras que el grupo de comparación obtuvieron una media de 48 ± 13.7 mg/dl. Otros estudios como el de Bernal Salazar *et al.*, 2016, no reportó el valor de HDL-C debido a que trabajaron con colesterol total, sin embargo, podemos destacar que en nuestra población ambos grupos tuvieron valores de HDL ≤ 50 mg/dl, lo que nos indica que cumplen con el criterio establecido por la IDF para un diagnóstico de síndrome metabólico.

En un estudio reciente por Kim *et al.*, 2019, en Corea, se estudiaron los factores de riesgo del síndrome metabólico a un grupo de mujeres con cáncer de mama con y sin obesidad abdominal. Encontraron niveles bajos de HDL-C (55.4 ± 13.8 mg/dl) en el grupo de mujeres con obesidad abdominal y altos en el grupo sin obesidad abdominal (62.3 ± 14.5 mg/dl). Algo similar se encontró en nuestro estudio, aunque no se observaron diferencias significativas.

Los valores de triglicéridos en el grupo de mujeres con diabetes tipo 2, obtuvieron un promedio de 230.6 ± 168.1 mg/dl, y el 58.8% de las participantes presentaron valores por encima de lo recomendado por la Federación Internacional de Diabetes (IDF). Al respecto Berrino F. *et al.*, 2014, en Italia, estudiaron a mujeres sobrevivientes de cáncer de mama con síndrome metabólico, de 35 a 70 años de edad y reportaron que el 54.4% de ellas presentaron triglicéridos con valores >150 mg/dl, porcentaje ligeramente menor a lo encontrado en este grupo de mujeres. El grupo de mujeres sin diabetes tipo 2, tuvieron un promedio de 173.7 ± 82.3 mg/dl de triglicéridos, de las cuales el 54.1% tuvieron valores elevados.

En la población general mexicana (hombres y mujeres), el valor promedio de los triglicéridos es de 131.5 mg/dl (Ortiz-Mendoza CM *et al.*, 2014), en donde podemos observar que en nuestros datos reportados, las mujeres están aún por encima del promedio nacional. En mujeres sobrevivientes de cáncer de mama de Estados Unidos de América (USA), el valor medio es de 129 mg/dl. Así, se observa que en población mexicana es mayor la presencia de dislipidemia y así mismo mayor presencia de síndrome metabólico (Thomson *et al.*, 2010).

Con respecto a la presión arterial diastólica hubo diferencias entre los grupos con una $p < 0.05$. Sin embargo, este criterio diagnóstico en ambos grupos se mantuvo en sus rangos normales según lo recomendado por la Federación Internacional de Diabetes. Lo mismo sucedió en el estudio de Isordia-Salas *et al.*, 2012, en donde menos del 50% de las mujeres con síndrome metabólico presentó hipertensión o cumplió con los valores establecidos por la Federación Internacional de Diabetes. Sin embargo, se ha demostrado que en México tres de cada diez mujeres que padecen o han padecido cáncer de mama presentan hipertensión (Bernal Salazar., 2016). De las participantes incluidas en el presente estudio, el 36.5% incluían antihipertensivos, con el objetivo de proteger los niveles de presión arterial y evitar las complicaciones vasculares a nivel de los órganos blanco (corazón, riñones, cerebro).

Uno de los componentes más importantes y que tiene relación con la diabetes es la concentración de glucosa en sangre, en donde presentar niveles por encima de lo recomendado hace más susceptibles a las personas a padecer otras comorbilidades como lo es el síndrome metabólico. Las participantes con diabetes tipo 2 de este estudio, obtuvieron un promedio de glucosa de 170.7 ± 63.1 mg/dl, lo cual está estrechamente relacionado con la enfermedad, y además con la presencia de sobrepeso y obesidad.

En un estudio realizado en Nigeria por Onyenekwu CP *et al.*, 2017, estudiaron a personas con y sin diabetes tipo 2 para evaluar los componentes del síndrome metabólico y los autores encontraron que las personas con diabetes tenían una mediana de 128 mg/dl de glucosa en sangre, lo que hace más susceptible a esta población a presentar síndrome metabólico, en comparación con aquellas personas sin diabetes tipo 2. Además, debemos señalar que el padecer diabetes tipo 2 eleva los desórdenes inducidos por este síndrome en las sobrevivientes de cáncer de mama (Thomson *et al.*, 2010). En este mismo estudio, las mujeres del grupo sin diabetes tipo 2 presentaron una glucosa promedio de 104.2 ± 11.8 mg/dl y 17 mujeres (70.8%) del mismo grupo tuvieron valores por encima de lo recomendado. Aunque las mujeres no reportaron haber sido diagnosticadas con

prediabetes o diabetes tipo 2, hay una ligera elevación en la concentración de glucosa lo cual podría estar relacionado con la presencia de sobrepeso y obesidad. Esto nos dice que el riesgo de diabetes tipo 2 puede aumentar conforme la persona acumule los factores de riesgo que componen al síndrome metabólico.

En un estudio realizado en Estados Unidos de América (USA), se reportó que el 54.8% de las sobrevivientes de cáncer de mama tenían glucosa elevada, mientras que se excluyeron a las sobrevivientes de cáncer de mama con diabetes (Thomson *et al.*, 2010). Como era de esperarse, en nuestro estudio hubo diferencias entre los grupos con y sin diabetes ($p < 0.0001$), y el comportamiento de ambos grupos superó la recomendación establecida por la Federación Internacional de Diabetes (≥ 100 mg/dl).

La evaluación individual de los componentes del SM nos lleva a sustentar una buena historia clínica para evaluar los antecedentes propios del SM en las participantes, así mismo, a un correcto diagnóstico y a detectar a personas con alto riesgo de presentar SM y no estar siendo consideradas como tal, tomando en cuenta los factores de riesgo individuales.

Es por ello, que es relevante encontrar cada uno de los componentes del SM, en personas con factores de riesgo de desarrollar diabetes tipo 2. Además, considerarse todas aquellas personas con presencia de sobrepeso, obesidad, sedentarismo, riesgo de desarrollar diabetes y enfermedad cardiovascular.

Las prevalencias de síndrome metabólico reportadas en estudios por Rosas Guzmán J. *et al.*, 2010, son consistentes y dependen de la definición y del criterio que utilizaron para un buen diagnóstico, así como también del rango de edad, de la proporción de la muestra y el tipo de población. Según cual sea la definición empleada (IDF, ATP III, OMS), puede asegurarse que una de cada tres o cuatro personas mayores de 20 años cumplen los criterios para el diagnóstico de síndrome metabólico.

En este estudio, se utilizó el criterio diagnóstico de la Federación Internacional de diabetes (IDF), dando como resultado que el 100% de las mujeres sobrevivientes de cáncer de mama con diabetes tipo 2 presentaron síndrome metabólico. En el grupo de comparación (sin diabetes) el 75% presentó síndrome metabólico. Esto nos dice que la prevalencia de síndrome metabólico fue significativamente mayor ($p < 0.05$) en las mujeres con diabetes que en aquellas sin diabetes tipo 2. Esto implica un mayor problema para las sobrevivientes de cáncer de mama, que además de tener mayor riesgo de recurrencia de la neoplasia que aquellas que no han padecido cáncer, tienen que

lidiar con comorbilidades como la diabetes y el síndrome metabólico, que disminuyen su calidad de vida y afectan su salud.

Estudios realizados en mujeres mexicanas sobrevivientes de cáncer de mama por Ortiz-Mendoza *et al.*, 2014, presentaron una alta prevalencia de obesidad (57%) y por lo tanto, síndrome metabólico. Así mismo, en Estados Unidos el 54.8% de sobrevivientes de cáncer de mama en estado de posmenopausia con sobrepeso fueron diagnosticadas con síndrome metabólico. Esto nos sugiere que más del 50% de la población presenta los componentes del síndrome metabólico, así como se reporta en el presente estudio.

Pacheco-Armenta *et al.*, 2017, en México, estudiaron a mujeres y hombres con síndrome metabólico y encontraron una prevalencia total de 63%, siendo la mayor proporción en las mujeres. Además, encontraron una prevalencia de síndrome metabólico del 36.5%, 46.5% y 43.3% con los criterios diagnósticos de la OMS, NCEP-ATP III y Federación Internacional de diabetes (IDF), respectivamente. Al comparar los datos podemos observar que estos valores están por debajo de lo encontrado en nuestro estudio, lo cual se puede atribuir a la variación de los criterios tomados en cuenta, así como también a la edad, grupo étnico y sexo. Por otra parte, Bernal Salazar *et al.*, 2016, reportan en mujeres mexicanas con cáncer de mama una prevalencia del 52% de síndrome metabólico. En el presente estudio, la prevalencia total de síndrome metabólico en las mujeres sobrevivientes de cáncer de mama con y sin diabetes tipo 2 fue de 85%, porcentaje mayor a lo reportado en los estudios antes mencionados.

Por otra parte, Isordia-Salas I. *et al.*, en el 2012, compararon dos criterios diagnósticos para prevalencia de síndrome metabólico y con los criterios de la Federación Internacional de Diabetes y la AHA/NHLBI, y encontraron la prevalencia del síndrome en 68.7% y 59.7% respectivamente. La diferencia de ambos se puede atribuir a que la IDF establece la circunferencia de cintura como principal criterio.

Por el contrario, para la AHA/NHLBI la circunferencia de cintura no es un criterio obligatorio, ya que los criterios se abocan a los individuos que presentan hipertensión, dislipidemia y niveles altos de glucosa. Estas combinaciones en los criterios pueden causar una diferencia del síndrome metabólico cuando los pacientes sean clasificados ya sea por uno o por otro criterio. Estas diferencias logran incrementar 9% a 11% la prevalencia del síndrome metabólico por los criterios diagnósticos de la Federación Internacional de Diabetes en comparación con los otros criterios ya mencionados.

El diagnóstico de cáncer de mama ha sido considerado como un problema causante de estrés de muy alto impacto, es de las enfermedades con una alta carga emocional. Se ha estimado que un tercio de las participantes que ha recibido la noticia, han presentado problemas psicológicos y se ve afectada su calidad de vida (Montalvo Prieto AA *et al.*, 2012).

En el presente estudio, se evaluó la percepción de calidad de vida en el grupo de mujeres sobrevivientes de cáncer de mama con y sin diabetes tipo 2 y se observó que en ambos grupos la percepción de la calidad de vida se ve afectada regularmente en un 64.7% y 79.1% respectivamente. Por otra parte, en el grupo de mujeres con diabetes el 23.5% percibió su calidad de vida como mala, mientras que en el grupo de mujeres sin diabetes el 12.5% percibieron su calidad de vida como mala. También hubo mujeres en ambos grupos que percibieron su calidad de vida como buena, sin embargo, este porcentaje fue muy bajo, solo 11.7% y 8.3% de las mujeres con y sin diabetes respectivamente lo percibieron. Es importante señalar que no hubo diferencia significativa entre ambos grupos con y sin diabetes tipo 2.

En Hermosillo, Sonora, Quintana-López *et al.*, 2013, en un estudio de casos y controles, estudió a mujeres con cáncer de mama y evaluaron la percepción de calidad de vida. Se encontró que el 24% de los casos percibió su calidad de vida como regular, dato inferior a lo reportado en nuestro estudio. Sin embargo, cabe resaltar que un 70% de esa población percibió como bastante buena su calidad de vida. Xiao *et al.*, 2016, estudiaron la calidad de vida en mujeres con cáncer de mama que recibieron radioterapia después de una cirugía. Encontraron que la radioterapia no cambió la percepción de calidad de vida, sin embargo, un índice de masa corporal elevado (sobrepeso y obesidad) y el estrés, fueron predictivos en la disminución de calidad de vida y en la percepción que tenían después de 1 año de haber cursado por la radioterapia.

Hay estudios en donde la calidad de vida puede ser inversa a lo que se reporta en otros estudios, como lo es la investigación de Franco, S., Zuluaga, M.A., *et al.*, 2019, en donde estudiaron a mujeres colombianas con cáncer de mama y evaluaron su calidad de vida, depresión, imagen corporal y la resiliencia psicológica. Mencionan que la calidad de vida la percibieron como buena y bastante buena, así como también la imagen corporal y los aspectos psicológicos. También mencionan, que el grado de salud física presentó una percepción de menor calidad de vida de las mujeres. Y como resultado mencionaron tener un menor rendimiento en el trabajo y las actividades del hogar. Así mismo, uno de los mayores afrontamientos a los que ellas se someten es al tratamiento oncológico, lo cual interfiere con su salud física.

En este estudio se presentaron algunas limitaciones, como la baja cantidad de muestra, no obstante, se lograron observar diferencias entre las mujeres con y sin DT2 en la mayoría de las variables estudiadas. Otra limitante fue la inclusión de mujeres que tomaban metformina; ésto fue necesario para poder tener una mayor cantidad de participantes para el estudio. Las ventajas de esta investigación, son que todas las encuestas mediciones y análisis se realizaron con personal entrenado.

8. CONCLUSIONES

La obesidad central, los niveles de glucosa y la presión arterial diastólica, fueron mayores en las sobrevivientes de cáncer de mama con diabetes tipo 2, en comparación con las sobrevivientes sin diabetes. No se encontraron diferencias entre los dos grupos en triglicéridos, HDL y presión arterial sistólica.

Las mujeres sobrevivientes de cáncer de mama sin diabetes tipo 2, presentan una alta prevalencia de SM por la presencia de obesidad central, glucosa elevada, y CC mayor, en donde posiblemente tengan ya resistencia a la insulina y así mismo un riesgo potencial de desarrollar diabetes y reincidencia del cáncer.

La prevalencia de síndrome metabólico en la población del estudio es de alto impacto, más del 80% lo presentó. Se observó una proporción significativamente mayor de mujeres con este padecimiento en el grupo de sobrevivientes con diabetes, con respecto al grupo sin DT2.

Además de haber padecido cáncer de mama y de que pueda presentarse otra comorbilidad como la diabetes tipo 2, la calidad de vida se ve afectada por la percepción que las mujeres tienen de ellas mismas. Sin embargo, la calidad de vida no fue diferente entre el grupo de sobrevivientes de cáncer de mama con diabetes y el grupo sin diabetes tipo 2.

Es importante estudiar si la presencia de SM es mayor en sobrevivientes de CaMa con otra comorbilidad, como la diabetes tipo 2, para poder establecer estrategias que ayuden a estas mujeres a prevenir la recurrencia del cáncer o la disminución de la sobrevivencia por la presencia de estas comorbilidades.

9. RECOMENDACIONES

La información obtenida, da la oportunidad de implementar estrategias para futuras investigaciones, y para acciones en salud pública que consideren la salud y calidad de vida de las mujeres sobrevivientes de cáncer de mama. Esta población de estudio es más propensa al riesgo de desarrollar otras comorbilidades, ya sea a corto o largo plazo, es por eso que se recomienda:

- Crear nuevas estrategias para la detección temprana de los componentes del síndrome metabólico, para prevenir diabetes tipo 2.
- Una vez diagnosticado el SM e identificado los factores de riesgo, se deben abordar y dar seguimiento a las mujeres sobrevivientes de cáncer de mama con y sin DT2, durante y después del tratamiento de CaMa, así como también en las revisiones subsecuentes.
- La evaluación de los componentes del SM, por cualquiera de los criterios diagnósticos, debe de realizarse a todas las personas con sobrepeso y obesidad.
- Capacitar a todo el personal de salud y profesionales de salud para brindar una mejor atención e información actual sobre el síndrome metabólico.
- Poner en práctica las medidas preventivas, como programas educativos, carteles científicos, promoción a los centros de salud y/o hospitales y difundir los resultados obtenidos.
- Alentar la promoción de políticas públicas encaminadas a la prevención de obesidad, mediante la promoción de una dieta y actividad física saludables. Para ello se requiere considerar las barreras que le impiden a una sobreviviente de cáncer de mama el poder llevar un estilo de vida saludable. Esto con el fin de promover una buena nutrición y tener un mejor control en la química sanguínea, para prevenir la recurrencia de la neoplasia, la aparición o el agravamiento de comorbilidades, y aumentar la calidad de vida.
- El tratamiento en la DT2 se sustenta en una correcta alimentación, una correcta educación dietética, un adecuado uso de los medicamentos y así como también una adecuada actividad física, de acurdo las capacidades de los participantes.
- El objetivo en el control glucémico en cada uno de los grupos es de suma importancia. Se debe realizar un monitoreo constante con el fin de evitar complicaciones de la propia

diabetes. Así como evitar que se presente dicha enfermedad.

- Y para ambos grupos el mantenimiento del peso corporal saludable debería ser una meta común.

10. REFERENCIAS

- Agnoli C, Berrino F, Abagnato CA *et al.* 2010. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis* 20:41–48.
- Algara López M, Vicente García F, Adrover Cebrian E, Prats de Puig M, González Bejar M y Sabadell Mercadal MD. 2015. Consenso de seguimiento de pacientes con cáncer de mama de la Sociedad Española de Mamalogía y Patología Mamaria. *Rev Mamal Patol Mamar.* 28(1): 24-33.
- American Cancer Society. 2017. Tipos de cáncer de mama. Última versión 2019. Disponible en: <https://www.cancer.org/es/cancer/cancer-de-seno/compreension-de-un-diagnostico-de-cancer-de-seno/tipos-de-cancer-de-seno.html> (Consultado el 24 de julio de 2018).
- American Diabetes Association. 2011. Standards of Medical Care in Diabetes. Diabetes Care; ADA. http://care.diabetesjournals.org/content/34/Supplement_1/S11
- Arroyo Yustos M, Martín Angulo M y Álvarez-Mon Soto M. 2017. Cáncer de mama. ELSEVIER. 12(34):2011-2023.
- Ávila Funes JA. 2013. ¿Qué es calidad de vida?. Gob.mx. Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán: INCMNSZ. Disponible en: <http://www.innsz.mx/opencms/contenido/investigacion/comiteEtica/calidadVida.html>
- Azcárate-García E, Valle-Matildes U, Villaseñor-Hidalgo R y Gómez-Pérez A. 2017. Apoyo social a mujeres con cáncer de mama en una unidad de medicina familiar de la Ciudad de México. *CrossMark.* 24(4):169-172.
- Barone BB, Yeh HC, Snyder CF, Peairs KS, Stein KB, Derr RL, Wolff AC and Brancati FL. 2008. Long-term All-Cause Mortality in Cancer Patients With Preexisting Diabetes Mellitus. *JAMA.* 300(23): 2754-2764.
- Basilio F, Berg G y Scbreir L. 2007. Relación entre el cáncer de mama y el síndrome metabólico. *Revista de Endocrinología ginecológica y reproductiva.* 13-20.
- Beaulieu N, Bloom D, Bloom R. 2009. Breakaway: The global burden of cancer-challenges and opportunities. Descriptivo. Gran Bretaña: The Economist, The Economist Intelligence Unit.
- Bernal Salazar MJ, González H, López Sánchez N. 2016. Asociación del cáncer de mama con síndrome metabólico y estado nutricional en mujeres en Querétaro, México. *Actualización en nutrición.* 17(4):102-108.
- Berrino F, Villarini A, Traina A, Bonanni B, Panico S, Piera Mano M, Mercandino A, Galasso R, Barbero M, Simeoni M, Bassi MC, Consolaro E, Johansson H, Zarcone M, Bruno E, Gargano G, Venturelli E, Pasanisi P. 2014. Metabolic syndrome and breast cancer prognosis. *Breast Cancer Res Treat.* 147:159–165.
- Bodai B. 2015. Breast cancer survivorship: a comprehensive review of long-term medical issues and lifestyle recommendations. *Perm J.* 19:48–79.

- Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, *et al.* 2012. Diabetes and breast cancer risk: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*. 107 (9); 1608-1617.
- Calvo-Rodríguez D, Moreno-Luque Brey M, Alonso-Martínez B, Álvarez-Blanco M, Alonso Luis L, Lana Pérez A, *et al.* 2018. Calidad de vida relacionada con la salud y peso corporal en mujeres supervivientes al cáncer de mama. *Revista de Senología y Patología Mamaria*; 31(1):31-35.
- Cárdenas-Sánchez J. 2011. National consensus on diagnosis and treatment of breast cancer. *GAMO*. 10: 1-58.
- Casas Oñate ML y Montoya Martínez D. 2012. ¿Son fiables los medidores de glucemia capilar?. *Avances de diabetología*; 28 (5): 110-113.
- Chang SC, Yang WV. 2016. Hyperglycemia, tumorigenesis, and chronic inflammation. *Crit Rev Oncol Hematol*;108:146–153.
- Cheraghi Z, Poorolajal J, Hashem T, Esmailnasab N, Doosti IA. 2012. Effect of body mass index on breast cancer during premenopausal and postmenopausal periods: a meta-analysis. *PLoS ONE* 7:e51446.
- Cowie C, Rust K, Ford E. 2009. Full Accounting of Diabetes and Pre-Diabetes in the U.S. Population 1988 –1994 and 2005–2006. *Diabetes Care*. 32(2): 287-294.
- Currie CJ, Poole CD, Gale EA. 2009. The influence of glucose-lowering therapies on cancer risk in type 2 diabetes. *Diabetologia*;52:1766–1777.
- de Haas E, Oosting S, Lefrandt J, Wolffenbuttel B. 2010. The metabolic syndrome in cancer survivors. *The Lancet Oncology*; 11(2):193-203.
- Del Giudice ME, Fantus IG, Ezzat S, *et al.* 1998. Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk. *Breast Cancer Res Treat* 47:111-120.
- Diabetes Atlas. Internal Diabetes Federation. 6th ed; 2013. EN: Heleen K. Bronsveld, Vibeke Jensen, Pernille Vahl, Marie L. De Bruin, Sten Cornelissen, Joyce Sanders, Anssi Auvinen, Jari Haukka, Morten Andersen, Peter Vestergaard, Marjanka K. Schmidt. *Diabetes and Breast Cancer Subtypes*. *PLoS ONE* 12(1): e0170084. doi:10.1371/journal.
- Doong, S.H., Dhruva, A., Dunn, L.B., West, C., Paul, S.M., Cooper, B.A., Miaskowski, C. 2015. Associations between cytokine genes and a symptom cluster of pain, fatigue, sleep disturbance, and depression in patients prior to breast cancer surgery. *Biological Research for Nursing*, 17, 237–247.
- Duarte M, Romero F, Espinosa L, Sánchez R. 2016. Diabetes y cáncer ¿es real la asociación? *Medicina interna de México*. 32(3): 318-329.
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, Resultados Nacionales 2018. Versión actual 2018. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/ensanut/2018/doc/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf. (consultado el 13 de Diciembre del 2019).
- Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT). Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, Resultados Nacionales 2012. Versión actual 2012. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensanut2012/doctos/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>. (consultado el 20 de Noviembre del 2019)

- Erickson K, Patterson R, Flatt S. 2011. Clinically defined type 2 diabetes mellitus and prognosis in early-stage breast cancer. *Journal Clinical Oncology*. 1(30): 54-60.
- Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. 2012. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 35:2402–2411.
- Fei Xue y Karin B. Michels. 2007. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *Am J Clin Nutr*. 86:823–835.
- Fernández Ibáñez, R & Benito de las Heras, M. 2017. Diabetes y cáncer. (Trabajo de grado). Universidad complutense: Facultad de farmacia, Madrid, España.
- Ferreira, M.C., Tozatti, J., Fachin, S.M., Oliveira, P.P., Santos, R.F., & Silva, M.E. 2014. Reduction of functional mobility and cognitive capacity in type 2 diabetes mellitus. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia*, 58, 946–952.
- Ferrel, B. R., Hassey-Dow, K., Grant, M. 2012. Quality of Life Patient/Cancer Survivor Version (QOL-CSV). Measurement Instrument Database for the Social Science. Retrieved from www.midss.ie
- Flores-Luna L, Salazar-Martínez E, Duarte-Torres RM, Torres-Mejía G, Alonso-Ruiz P, Lazcano-Ponce E. 2008. Factores pronósticos relacionados con la supervivencia del cáncer de mama. *Salud Publica. México*. 50:119-125.
- Franco, S., Zuluaga, M.A., Vinaccia, S., Raleigh, R. y Martínez, G. 2019. Variables salutogénicas y patogénicas, imagen corporal y calidad de vida relacionada con la salud en pacientes con cáncer de mama. *Psicología y Salud*, 29(2); 225-235.
- Fu, M.R., Axelrod, D., Guth, A.A., Cleland, C.M., Ryan, C.E., Weaver, K.R., Melkus, G.D. 2015. Comorbidities and quality of life among breast cancer survivors: A prospective study. *Journal of Personalized Medicine*, 5, 229–242.
- Gallagher EJ, LeRoith D. 2010. The proliferating role of insulin and insulin-like growth factors in cancer. *Trends Endocrinol Metab*;21:610–618.
- Gárciga-Cardoso F, Licea-Puig M. 2012. Relacion entre la diabetes mellitus y el cáncer. *Revista Peruana de Epidemiología*. 10(2): 69-75.
- Giovannucci E, Harlan D, Archer M, Bergenst R. 2010. Diabetes and cancer: a consensus report. *CA Cancer Journal for Clinical*. 60(4): 1674-1685.
- Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Madarnas Y, *et al*. 2002. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. *J Clin Oncol*; 20: 42-51.
- Grimberg A. 2003. Mechanisms by which IGF-I may promote cancer. *Cancer Biol Ther*;2:630–635.
- Guerra-Castañón CD, Ávalos-dela Tejera M, González-Pérez B. 2013. Factores de riesgo para cáncer de mama en una unidad de atención primaria. *ATEM FAM*. 3(20): 73-76.
- Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, *et al*. 2009. Insulin, insulin-like growth factor-I and risk of breast cancer in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst* 101:48-60.
- Harding J, Sooriyukumaran M, Anstey K.J, Adams R, Balkau B, Briffa T., *et al*. 2015. The metabolic syndrome and cancer: Is the metabolic syndrome useful for predicting cancer risk above and

- beyond its individual components?. *Diabetes & Metabolism*. 41; 463-469.
- Hemkens LG, Grouven U, Bender R, *et al.* 2009. Risk of malignancies in patients with diabetes treated with human insulin or insulin analogues: a cohort study. *Diabetologia*;52:1732–1744.
- Hernández Ávila M, Rivera Dommarco J, Shamah Levy T. 2016. Estado de nutrición adultos. México: Instituto Nacional de Salud Pública, Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino.
- Hernández M, Rivera J, Shamah T, Cuevas L, Gómez L, Gaona E, *et al.* 2017. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de Medio Camino 2016. Recuperado de https://www.insp.mx/images/stories/2017/avisos/docs/180315_encuestaa_nacional_de_salud_y_nutricion_de_medio_Ca.pdf.
- Hershey, D.S., Given, B., Given, C., Von Eye, A., & You, M. 2012. Diabetes and cancer: Impact on health-related quality of life. *Oncology Nursing Forum*, 39, 449–457.
- Instituto Nacional de Salud Pública (INSP). 2018. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018 (ENSANUT). Versión actual: 2018. Disponible en: https://www.inegi.org.mx/contenidos/programas/ensanut/2018/doc/ensanut_2018_presentacion_resultados.pdf (Consultado el 13 de Diciembre del 2019)
- Irma Isordia-Salas, David Santiago-Germán, Helem Rodríguez-Navarro, Martín Almaráz-Delgado *et al.* 2012. Prevalence of Metabolic Syndrome Components in an Urban Mexican Sample: Comparison between Two Classifications. *Experimental Diabetes Research*. 1-8.
- Irwin M, Duggan C, Wang C. 2011. Fasting C-peptide levels and death resulting from all causes and breast cancer: the health, eating, activity, and lifestyle study. *Journal of Clinical Oncology*.1(29):47-53.
- James FR, Wootton S, Jackson A, Wiseman M, Copson ER, Cutress RI. 2015. Obesity in breast cancer - What is the risk factor? *Eur J Cancer*; 51(6):705–20.
- Jonasson JM, Ljung R, Talbäck M, Haglund B, Gudbjörnsdóttir S, Steineck G. 2009. Insulin glargine use and short-term incidence of malignancies—a population-based follow-up study in Sweden. *Diabetologia*;52:1745–1754.
- Kim HJ, Kim HS, Kim HR, Yoo YS, Song BJ. 2019. Characterization of Metabolic Syndrome Risk Factors and Health-Related Behaviors in Korean Patients With Breast Cancer by Abdominal Obesity Status. *The Journal of Nursing Research*. 00 (0): 1-10.
- La Vecchia C, Giordano SH, Hortobagyi GN, Chabner B. 2011 Overweight, obesity, diabetes, and risk of breast cancer: interlocking pieces of the puzzle. *Oncologist*;16:726–729.
- Lajous M, Mozaftarian D, Schrag D, Adamio H. 2011. Lifestyle prescriptions for cancer survivors and their communities. *Journal of Internal Medicine*. 269(1):88-93.
- Lizarzaburu Robles JC. 2013. Síndrome metabólico: concepto y aplicación práctica. *Anales de la facultad de medicina*; 74 (4).
- Lohman, TG, Roche, AF, Martorell, R. 1988. Anthropometric standardization reference manual. Champaign. IL: Human Kinetics.
- Luo J, Hendryx M, Virnig B, Wen S, Shlebowsky R. 2015. Diabetes preexistente y pronóstico de

- cáncer de mama en mujeres ancianas. *Br J Cancer*, 113 (5): 827-832.
- Michels KB, Solomon CG, Hu FB, *et al* 2003. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care* 26:1752-1758.
- Mink PJ, Shahar E, Rosamond W, *et al*. 2002. Serum insulin and glucose levels and breast cancer incidence: The atherosclerosis risk in communities study. *Am J Epidemiol* 156:349-352.
- Montalvo Prieto AA, Fajardo Rocha H, Angulo Yepes TB, Flórez Navas DE, Caffroni Monterroza RA, Fajardo Torres YM. 2012. Condiciones sociodemográficas y nivel de incertidumbre en mujeres ante el diagnóstico de cáncer de mama. *Hacia promoc. salud*; 21(2): 114-126.
- Murga Quezada DS & Armas Fava LA. 2016. Diabetes mellitus tipo 2 como factor de riesgo para cáncer de mama en mujeres adultas. (Tesis). Universidad nacional de Trujillo, Escuela de medicina, Perú.
- National Cancer Institute (NIH). 2015. Diagnostico y estratificación. Última versión: 2015. Disponible en: <https://www.cancer.gov/espanol/cancer/diagnostico-estadificacion/estadificacion>
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2016. Factores de riesgo para la diabetes mellitus tipo 2. U.S.: NIH, Department of Health and Human Services. <https://www.niddk.nih.gov/health-information/informacion-de-la-salud/diabetes/informacion-general/factores-riesgo-tipo-2>
- National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases. 2017. Síndrome metabólico. NIH: Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU. Medline Plus. <https://medlineplus.gov/spanish/metabolicsyndrome.html>.
- National Institutes of Health. 2017. Biblioteca Nacional de Medicina de los EE.UU. <https://medlineplus.gov/spanish/metabolicsyndrome.html>.
- Navarro-Ibarra MJ, Caire-Juvera G, Ortega-Vélez MI, Bolaños-Villar AV. 2015. Influencia de los factores reproductivos, la lactancia materna y la obesidad sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicanas. *Nutrición Hospitalaria*. 32(1): 291-298.
- Novartis Oncology. 2013. Estadios del cáncer de mama. Latinoamérica: Unión Latinoamericana Contra el Cáncer de la Mujer. <https://www.ulaccam.org/deteccion-cancer-mama>
- Novosyadlyy R, Lann D, Vijayakumar A. 2010. Insulin-mediated acceleration of breast cancer development and progression in a non-obese model of type 2 diabetes. *National Institutes of Health*. 70(2): 741-751.
- Onyenekwu CP, Azinge EC, Egbuagha EU, Okpara HC. 2017. Relationship between plasma osteocalcin, glycaemic control and components of metabolic syndrome in adult Nigerians with type 2 diabetes mellitus. *ELSEVIER*. 281-286.
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Calidad del aire (exterior) y Salud. México. Versión actual 2014. Internet: [https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-\(outdoor\)-air-quality-and-health](https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/ambient-(outdoor)-air-quality-and-health) (Consultado el 24 de Julio del 2018).
- Organización Mundial de la Salud (OMS). Cáncer de mama: prevención y control. Versión actual 2013. Internet: <https://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/> (Consultado el 21 de Noviembre del 2019).

- Organización Panamericana de la Salud. 2016. Prevención: Factores de riesgo y prevención del cáncer de mama. Resumen de conocimientos. USA: The breast health global initiative.
- Ortiz-Mendoza CM, de-la-Fuente-Vera TA, Pérez-Chávez E. 2014. Metabolic Syndrome in Mexican Women Survivors of Breast Cancer: A Pilot Study at a General Hospital. *Med Arh.* 68(1): 19-21
- Overbeek JA, van Herk-Sukel MPP, Vissers PAJ, van der Heijden AAWA, Bronsveld HK, Herings RMC, Schmidt MK, Nijpels G. 2019. Type 2 Diabetes, but Not Insulin (Analog) Treatment, Is Associated With More Advanced Stages of Breast Cancer: A National Linkage of Cancer and Pharmacy Registries. *Diabetes Care* Mar; 42(3): 434-442.
- Pacheco-Armenta MC y Jáquez-Torres JA. 2017. Prevalencia de síndrome metabólico en la consulta externa. *Rev Sanid Milit Mex.* 71:264-275.
- Peairs KS, Barone BB, Snyder CF, *et al.* 2011. Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Oncol*;29:40–46.
- Petermann F, Díaz-Martínez X, Garrido-Méndez Á. 2017. Asociación entre diabetes mellitus tipo 2 y actividad física en personas con antecedentes familiares de diabetes. *Gac. Sanit.* 32(3): 230-235.
- Phipps AI, Buist DS, Malone KE, Barlow WE, Porter PL, Kerlikowske K, *et al.* 2012. Breast density, body mass index, and risk of tumor marker-defined subtypes of breast cancer. *Ann Epidemiol*; 22: 340– 348.
- Poblano-Verástegui O. 2004. Condicionantes institucionales que influyen en la utilización del examen clínico de mama. *Scielo.* 46(4): 294-305.
- Protani M, Coory M, Martin JH. 2010. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Breast Cancer Res Treat* 123:627–635.
- Quintana López VA & Caire Juvera G. 2013. Influencia de algunos factores psicológicos sobre la adherencia a una dieta y actividad física saludables en mujeres con cáncer de mama. (Tesis maestría en ciencias). Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, A. C. Hermosillo, Sonora.
- Rosas Guzmán J., González Chávez A., Aschner P., Bastarrachea R. 2010. Epidemiología, Diagnóstico, Control, Prevención y Tratamiento del Síndrome Metabólico en Adultos. Consenso Latinoamericano de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). XVIII (1): 25-44.
- Rose DP, Vona-Davis L. 2012. The cellular and molecular mechanisms by which insulin influences breast cancer risk and progression. *Endocr Relat Cancer*; 19: R225–241.
- Salas Zapata C, Grisales Romero H. 2010. Calidad de vida y factores asociados en mujeres con cáncer de mama en Antioquia, Colombia. *Panamericana Salud Pública.* 28(1):9-18.
- Salinas-Martínez AM, Flores-Cortés LI, Cardona-Chavarría JM. 2014. Prediabetes, Diabetes, and Risk of Breast Cancer: A Case-Control Study. *Elsevier.* 45: 432-438.
- Sathyaprakash R, Henry RR. 2002. Preventing diabetes by treating aspects of the metabolic syndrome. *Curr Diab Rep*;2:416 –22.
- Secretaría de Salud. 2015. Información estadística de Cáncer de Mama y Cáncer Cérvico Uterino.

- México: Secretaría de Salud, Acciones y programas.
- Secretaría de Salud. 2015. Información estadística de Cáncer de Mama y Cáncer Cérvico Uterino. México: Secretaría de Salud, Acciones y programas.
- Secretaría de Salud. 2016. Autoexploración para combatir el cáncer de mama. México: Secretaría de Salud, Prensa.
- SEER. 2011. Stat Fact Sheets: Breast Cancer. National Cancer Institute. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>
- Seshasai SR, Kaptoge S, Thompson A, Di Angelantonio E, Gao P, Sarwar N, *et al.* 2011. Diabetes mellitus, fasting glucose, and risk of cause-specific death. *N Engl J Med*; 364: 829-841.
- Slopian R., Wender-Ozegowska E., Rogowicz-Frontczak A., Meczekalski B., Zozulinska-Ziolkiewicz D., Jaremek J. D., Mishra G. 2018. Menopause and diabetes: EMAS clinical guide. *Maturitas*. 117: 6-10.
- Soares Lima AC, Moura Araújo MF, Freire de Freitas R. 2014. Factores de riesgo para diabetes mellitus tipo 2 en universitarios: asociación con variables sociodemográficas. *Scielo*. 22(3): 484-490.
- Stankov A. 2012. Prognostic factors and recurrence in breast cancer: experience at the national cancer institute of Mexico. *ISRN Oncology*.
- Susan Storey, Andrea Cohee, Wambui G. Gathirua-Mwangi, Eric Vachon, Patrick Monahan, Julie Otte, Timothy E. Stump, David Cella, Victoria Champion. 2019. Impact of Diabetes on the Symptoms of Breast Cancer Survivors. *Oncology Nursing Forum*; 46(4): 473-484.
- Szmulowicz E. D., Stuenkel C. A., Seely E. W. 2009. Influence of menopause on diabetes and diabetes risk. *Nature Reviews Endocrinology*. 5(10): 553.
- Tabassum I, Mahmood H, Faheem M. 2016. Type 2 Diabetes Mellitus as a Risk Factor for Breast Cancer in the Population of Northern Pakistan. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 17(7): 3255-3258.
- Tang, Z., Wang, J., Shang, H., Sun, L., Tang, F., Deng, Q., & Yu J. 2016. Associations between diabetes and quality of life among breast cancer survivors. *PLOS ONE*, 11(6), e0157791.
- Thomson CA, Thompson PA, Wright-Bea J, Nardi E, Frey GR, Stopeck A. 2010. Metabolic Syndrome and Elevated C-Reactive Protein in Breast Cancer Survivors on Adjuvant Hormone Therapy. *Journal of Women's Health*, 18(12).
- Wacher-Rodarte N. 2009. Epidemiología del síndrome metabólico. *Gaceta Médica de México*. 145(5): p. 1-8.
- World Cancer Research Fund, American Institute for Cancer Research. 2007. Food, nutrition, physical activity and the prevention of cancer: a global perspective. AICR, Washington.
- World Health Organization (WHO) Quality of Life Assessment Group. 1996. Que calidad de vida? / Grupo de la OMS sobre la calidad de vida. Versión actual: 2017. Foro mundial de la salud 1996 ; 17(4) : 385-387
- World Health Organization (WHO). Datos y cifras. Versión actual: 2017. Internet: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (Consultado el 24 de Julio del 2018).

- World Health Organization (WHO). Diabetes. Versión actual: 2012. Internet: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes> (Consultado el 24 de Julio del 2018).
- World Health Organization. 2016. Global Report on Diabetes. Recuperado de http://www.who.int/about/licensing/%5Cnhttp://apps.who.int/iris/bitstream/10665/204871/1/9789241565257_eng.pdf.
- Xiao, C., Miller, A., Felger, J., Mister, B., Liu, T., y Torres, M. 2016. A prospective study of quality of life in breast cancer patients undergoing radiation therapy. *Advances in Radiation Oncology*, 1, 10-16.
- Yang XR, Chang-Claude J, Goode EL, Couch FJ, Nevanlinna H, Milne RL, *et al.* 2011. Associations of breast cancer risk factors with tumor subtypes: a pooled analysis from the Breast Cancer Association Consortium studies. *J Natl Cancer Inst*; 103: 250–263.
- Young-Hyman, D., de Groot, M., Hill-Briggs, F., Gonzalez, J.S., Hood, K., & Peyrot, M. 2016. Psychosocial care for people with diabetes: A position statement of the American Diabetes Association. *Diabetes Care*, 39, 2126–2140.
- Zhou XH, Qiao Q, Zethelius B, Pyorala K, Soderberg S, Pajak A, *et al.* Diabetes, prediabetes and cancer mortality. *Diabetologia* 2010; 53: 1867-1876.