

UNIVERSIDADE CATÓLICA DE PELOTAS
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

RAFAELA BÜLOW BERGMANN

SÍNDROME METABÓLICA E CÂNCER DE MAMA FEMININO

Pelotas
2014

RAFAELA BÜLOW BERGMANN

**SÍNDROME METABÓLICA E CÂNCER DE MAMA FEMININO: UM ESTUDO
CASO-CONTROLE NO SUL DO BRASIL**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Saúde e Comportamento.

Orientador: Prof.^a Dr.^a Maria Cristina Gonzalez

Coorientador: Dr.^a Carla Alberici Pastore

Pelotas

2014

**SÍNDROME METABÓLICA E CÂNCER DE MAMA FEMININO: UM ESTUDO
CASO-CONTROLE NO SUL DO BRASIL**

Conceito final: _____

Aprovado em: _____ de _____ de _____.

BANCA EXAMINADORA:

Prof.^a Dr.^a Elaine Pinto Albernaz

Prof.^a Dr.^a Silvana Paiva Orlandi

Orientador – Prof.^a Dr.^a Maria Cristina Gonzalez

Dedicatória

Dedico este trabalho a todos que conhecem a minha trajetória, que de alguma forma fizeram parte dessa intensa caminhada e que puderam comigo se alegrar nos mais diversos momentos e em mais uma conquista.

Agradecimento

Antes de tudo, agradeço à Deus. Meu amparo, minha força.

A próxima pessoa no topo da minha lista de agradecimentos é a minha coorientadora: Carla Alberici Pastore. São poucas pessoas que tem um coração tão bom. Acompanhou minha caminhada desde minha graduação, sempre disposta a auxiliar a qualquer tempo. Sem ela, não teria conhecido minha atual orientadora, a quem também devo agradecer. Obrigada Cris por ter me abraçado junto ao COCONUT, por ter acreditado em mim, por ter me acolhido meses antes de me conhecer pessoalmente.

Agradeço a minha fiel amiga, escudeira, conselheira e parceira Idrejane. Trabalhamos incessantemente por quatro anos. Combinação que não poderia ter dado mais certo. Sem ela nada teria se concretizado.

Agradeço ao meu amado Tiago Damé, por ter sido tão companheiro, voluntário em todos meus projetos, por ter depositado sua contribuição inclusive nas madrugadas de sábado, durante a digitação dos dados.

Agradeço a minha família e as minhas amigas Clarissa Ribeiro-Martins, Marina dos Santos, Tassia Portantiolo e Aline Longo por terem dividido comigo grandes decisões, sonhos, lutas, alegrias e conquistas. Por sempre estarem lá por mim.

Não posso deixar de agradecer à Renata Abib e Patricia Duval. Foram minhas mestres anteriores, a quem devo meu conhecimento inicial sobre pesquisa e estatística. São pessoas maravilhosas que continuam me amparando em todo o tempo que segue.

Agradeço à toda equipe COCONUT pelos momentos compartilhados, pelos projetos à parte, por terem me adotado como parte dessa família, e principalmente à Renata Bielemann, por ter sido tão essencial.

Agradeço às secretárias do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento por sua disponibilidade e agilidade nas questões burocráticas e também à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes), cuja bolsa permitiu que eu chegasse até o fim.

*"Porque todos aqueles que pedem recebem;
aqueles que procuram acham; e a porta se
abre para quem bate."*

Mateus 7:8

RESUMO

Esta dissertação expõe um estudo que objetivou avaliar pela primeira vez a associação entre a síndrome metabólica (SM) e câncer de mama (CM) no Sul do Brasil, utilizando as definições do *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) e *International diabetes Federation* (IDF) para a síndrome. Trata-se de um estudo do tipo caso-controle aninhado a uma coorte, realizado entre dezembro de 2013 e agosto de 2014 no setor de oncologia do Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (UFPel), no Centro de Radioterapia e Oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Pelotas e no Ambulatório de Ginecologia da UFPel, cujos atendimentos se dão através do Sistema Único de Saúde (SUS). Para cada caso recém diagnosticado de CM, prévio ao tratamento, um controle pareado em idade (± 5 anos) e fase da menopausa foi incluído. As mulheres que aceitaram participar (n=164) foram entrevistadas e convidadas a fazer um exame de sangue incluindo glicemia de jejum, HDL-colesterol e triglicerídeos. Participantes também foram avaliadas quanto aos níveis de pressão arterial e circunferência da cintura (CC). Segundo o critério NCEP ATP III, a SM foi diagnosticada na presença de três dos cinco fatores: pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg (ou hipertensão), CC ≥ 88 cm, HDL-colesterol < 50 mg/dl (ou medicação), triglicerídeos ≥ 150 mg/dl (ou medicação), e glicose de jejum > 110 mg/dl (ou diabetes tipo II). Considerando o consenso IDF, a SM foi identificada pela presença essencial de obesidade abdominal (CC ≥ 80 cm), em adição a duas outras alterações: pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg (ou hipertensão), HDL-colesterol < 50 mg/dl (ou medicação), triglicerídeos ≥ 150 mg/dl (ou medicação) e glicemia de jejum > 100 mg/dl (ou diabetes tipo II). O grupo de casos demonstrou um maior número de componentes da síndrome alterados do que aquelas que pertenciam ao grupo controle, independentemente do critério utilizado, e os controles foram mais propensos a ter zero, uma ou duas alterações metabólicas ($P < 0.001$). De acordo com o critério NCEP ATP III, a presença de três componentes alterados da SM foi associado a um risco 7,2 vezes maior de CM em relação a ausência de alterações (IC95%: 1,97; 26,11), sendo que para o critério IDF a razão de chances correspondeu a 10.08 (IC95%:1.82; 55.91). A probabilidade de ter CM foi 4,7 vezes maior em mulheres com diagnóstico de SM, independentemente da definição utilizada (NCEP ATP III: IC95%: 2,14; 10,23; IDF: IC95%: 2,13; 10,17). Baixo HDL-colesterol foi relacionado ao risco de CM (OR=2.88; 95%CI: 1.47; 5.67), bem como a pressão arterial sistólica (OR=7.3; 95%CI: 2.43; 21.91), diastólica (OR=4.56; 95%CI: 1.82; 11.44) e CC ≥ 80 cm (OR=2.1 95%CI: 1.03; 4.42). Os resultados obtidos indicaram que houve uma forte relação entre SM e risco de CM entre as mulheres do Sul do Brasil, tanto através do critério NCEP ATP III quanto IDF. Apesar de mais estudos serem necessários, a SM pode ser um alvo promissor para futuras intervenções almejando a prevenção do CM.

Palavras-chave: Síndrome Metabólica, Cancer de Mama, Risco.

ABSTRACT

This dissertation presents a study that aimed to evaluate for the first time the association between metabolic syndrome (MetS) and breast cancer (BC) in southern Brazil, using the definitions from the National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III) and International diabetes Federation (IDF) for the syndrome. It is a case-control study nested in a cohort, conducted between December 2013 and August 2014 in the oncology department of the Teaching Hospital of the Federal University of Pelotas (UFPel), the Radiotherapy and Oncology Center of Santa Casa de Misericórdia of Pelotas and Gynecology Abulatory (UFPel), whose attendance is from the Unified Health System (SUS). For each newly diagnosed BC case, prior to treatment, a control matched for age (± 5 years) and menopausal status was included. Women who agreed to participate ($n = 164$) were interviewed and asked to make a blood test including fasting glucose, HDL-cholesterol and triglycerides. Participants were also evaluated for blood pressure and waist circumference (WC). According to the NCEP ATP III MetS was diagnosed in the presence of three of five factors: blood pressure $\geq 130/85$ mmHg (or hypertension), WC ≥ 88 cm, HDL-cholesterol <50 mg/dl (or medication), triglycerides ≥ 150 mg/dl (or medication), and fasting glucose > 110 mg/dl (or type II diabetes). Considering the IDF consensus, MetS was identified by essential presence of abdominal obesity (WC ≥ 80 cm), in addition of two other alterations: blood pressure $\geq 130/85$ mmHg (or hypertension), HDL-cholesterol <50 mg/dl (or medication), triglycerides ≥ 150 mg/dl (or medication) and fasting glucose > 100 mg/dl (or type II diabetes). Cases showed a larger number of altered components of the syndrome than women belonging to the control group, regardless of the criteria used, and the controls were more likely to have zero, one or two metabolic abnormalities ($P < 0.001$). According to NCEP ATP III criteria, the presence of three altered components of MetS was associated with a 7.2 times greater risk of BC compared to no alterations (95% CI: 1.97, 26.11), while the odds ratio for the IDF criteria corresponded to 10:08 (95% CI: 1.82, 55.91). The odds for having BC was 4.7 times higher in women diagnosed with MetS, regardless of the definition used (NCEP ATP III: 95% CI: 2.14, 10.23; IDF: 95% CI: 2.13, 10.17). Low HDL-cholesterol was related to BC risk (OR = 2.88, 95% CI: 1.47, 5.67) as well as systolic blood pressure (OR = 7.3, 95% CI: 2.43; 21.91), diastolic blood pressure (OR = 4.56; 95% CI: 1.82; 11.44) and WC ≥ 80 cm (OR = 2.1 95% CI: 1.03; 4.42). The results indicated that there was a strong relationship between MetS and risk of BC among women from southern Brazil, through both NCEP ATP III and IDF criteria. Although more studies are needed, MetS may be a promising target for future interventions aiming BC prevention.

Keywords: Metabolic Syndrome, Breast Cancer, Risk.

LISTA DE TABELAS**Artigo (português)**

Tabela 1 – Distribuição das características entre casos e controles.....	81
Tabela 2 – Risco de câncer de mama de acordo com a presença de síndrome metabólica e número de anormalidades metabólicas.....	82
Tabela 3 – Risco de câncer de mama conforme ponto de corte de cada componente metabólico de ambos critérios NCEP ATP III e IDF.....	83

Artigo (inglês)

Table 1 – Distribution of patients' and controls' characteristics.....	112
Table 2 – Risk of breast cancer according to the presence of metabolic syndrome and number of metabolic abnormalities.....	113
Table 3 – Risk of breast cancer according to each metabolic cutoff point, from both NCEP ATP III and IDF criteria.....	114

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ABEP	Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa
BC	<i>Breast Cancer</i>
CERON	Centro de Radioterapia e Oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Pelotas
CC	Circunferência da Cintura
CM	Câncer de mama
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDL-c	HDL-colesterol / <i>HDL-cholesterol</i>
HOMA-IR	<i>Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance</i>
IDF	<i>International Diabetes Federation</i>
IGF	Fator de crescimento semelhante à insulina
IMC	Índice de Massa Corporal
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física
METS	<i>Metabolic Syndrome</i>
NCEP-ATP III	<i>National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III</i>
OMS	Organização Mundial da Saúde
OR	Odds Ratio / Razão de Odds
PCR	Proteína C-Reativa
RCQ	Relação cintura/quadril
RR	Risco Relativo
SM	Síndrome Metabólica
SUS	Sistema Único de Saúde
TG	Triglicerídeos
UFPel	Universidade Federal de Pelotas
UCPel	Universidade Católica de Pelotas
WC	<i>Waist Circumference</i>

SUMÁRIO

APRESENTAÇÃO.....	13
PROJETO.....	15
1 IDENTIFICAÇÃO.....	16
1.1 Título	16
1.2 Titulação em andamento.....	16
1.3 Orientador	16
1.4 Instituição	16
1.5 Curso	16
1.6 Linha de pesquisa	16
1.7 Data	16
2 INTRODUÇÃO	17
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	19
4 OBJETIVOS	34
5 HIPÓTESES.....	35
6 MATERIAIS E MÉTODOS.....	36
6.1 Delineamento do estudo.....	36
6.2 Tamanho da amostra.....	36
6.3 Fatores e inclusão e exclusão.....	36
6.4 Logística e procedimentos.....	37
6.5 Instrumentos.....	38
6.6 Variáveis.....	38
6.7 Recursos humanos.....	44
6.8 Processamento e análise dos dados.....	44
6.9 Controle de qualidade.....	44

	12
6.12 Aspectos éticos.....	45
6.11 Divulgação de resultados.....	45
6.12 Cronograma.....	45
6.13 Orçamento.....	46
	47
7 REFERÊNCIAS	
	48
ARTIGO (versão em português).....	
ARTIGO (versão em inglês).....	53
	85
9 CONSIDERAÇÕES FINAIS OU CONCLUSÃO.....	
ANEXOS	117
Anexo I: Questionário Internacional de Atividade física.....	120
Anexo II: Carta de aprovação no comitê de ética.....	120
APÊNDICES.....	125
Apêndice A: Termo de consentimento livre e esclarecido	128
Apêndice B: Questionário para entrevista.....	128
Apêndice C: Formulário para o quarto ciclo e 2 meses após.....	130
Apêndice D: Artigo de revisão sistemática.....	136
	138

APRESENTAÇÃO

A incidência de síndrome metabólica tem aumentado progressivamente e concomitantemente aos casos de câncer de mama na população. Altamente relacionada à obesidade, sedentarismo e hábitos dietéticos inadequados, a síndrome metabólica tem sido sugerida como um potencial fator relacionado ao desenvolvimento câncer de mama.

Apesar de diversos estudos apontarem uma associação positiva entre as duas patologias, existe uma tendência à utilização de diferentes definições para a síndrome, o que os torna heterogêneos e de difícil comparação. Estudos que utilizem a mesma definição para a síndrome metabólica são importantes para auxiliar o esclarecimento da sua relação com o câncer de mama, podendo esta relação ser futuramente considerada um novo fator de risco modificável, alvo de intervenções capazes de promover alguma mudança no atual padrão de incidência de câncer de mama.

Considerando a temática exposta, o presente trabalho foi elaborado como requisito parcial para obtenção do grau de mestre em Saúde e Comportamento pela Universidade Católica de Pelotas.

O material apresentado está disposto em quatro partes: o projeto de pesquisa intitulado “Síndrome metabólica em mulheres com câncer de mama em Pelotas/RS”; o artigo (versão em inglês e português) resultante de parte da atividade desenvolvida, as considerações finais; e os anexos e apêndices.

Na primeira parte, o projeto de pesquisa é apresentado. Inicialmente é feita a delimitação do problema em estudo e a revisão da literatura sobre o tema. A seguir são apresentados os objetivos e as hipóteses a serem testadas. Considerando a complexidade do projeto e a quantidade de variáveis

disponíveis, para a presente dissertação foram utilizadas somente algumas das hipóteses inicialmente formuladas.

Na segunda parte, o artigo confeccionado a partir dos resultados obtidos é apresentado sob o título "Síndrome metabólica e câncer de mama feminino: um estudo caso-controle no Sul do Brasil". Será submetido para avaliação no periódico *Nutrition and Cancer*.

A terceira parte apresenta os comentários finais, com uma breve retomada do tema abordado e uma síntese dos principais resultados obtidos.

Na parte final constam os apêndices e anexos, os questionários utilizados nas entrevistas e coleta das medidas e o termo de consentimento livre e esclarecido. De forma complementar à revisão bibliográfica exploratória apresentada no projeto de pesquisa, optou-se pelo desenvolvimento de uma revisão sistemática. A mesma foi submetida à revista *The Scientific World Journal* em julho deste ano, e pode ser visualizada na parte final deste trabalho (Apêndice D) como material informativo e complementar à dissertação.

PROJETO

1. IDENTIFICAÇÃO

1.1 Título: Síndrome Metabólica e Câncer de Mama Feminino: um estudo caso-controle no Sul do Brasil

1.2 Titulação em andamento: Mestranda Rafaela Bülow Bergmann

1.3 Orientador: Prof.^a Dr.^a Maria Cristina Gonzalez

1.4 Instituição: Universidade Católica de Pelotas (UCPel)

1.5 Curso: Mestrado em Saúde e Comportamento

1.6 Linha de pesquisa: Avaliação de composição corporal e nutricional

1.7 Data: 16/09/2014

2. Introdução

O câncer da mama é o tipo de neoplasia mais frequente entre as mulheres em todo o mundo, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos. No Brasil, representa cerca de 28% dos novos casos de câncer e no sul do país é responsável por 65 casos a cada 100 mil mulheres¹.

A incidência da doença aumenta conforme a idade e é relacionada a fatores genéticos, hormonais, história reprodutiva da mulher e história familiar da doença¹. A obesidade, atualmente caracterizada como um fenômeno global que afeta pelo menos 300 milhões de adultos², também é considerada um fator de risco, principalmente na pós-menopausa, devido alterações hormonais³.

Enquanto consequência da obesidade, a Síndrome Metabólica (SM) emerge como outro possível fator causal da neoplasia mamária³. Ela vem sendo recentemente associada como entidade única e através de seus componentes ao câncer de mama^{4,5,6}. Caracterizada por obesidade abdominal, hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia e alterações glicêmicas, a SM acomete cerca de 20-25% da população adulta mundial, havendo diferentes critérios para sua definição^{7,8,9,10}.

Em 1998, a Organização Mundial da Saúde (OMS) determinou a presença de resistência à insulina como um pré-requisito absoluto no diagnóstico da SM, sendo ainda necessária a identificação de outras duas características: triglicerídeos (TG) ≥ 150 mg/dL, HDL-colesterol < 35 mg/dl para homens e < 39 mg/dl para mulheres, Índice de Massa Corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² ou relação cintura/quadril (RCQ) $> 0,9$ para homens e $> 0,85$ para mulheres, uso de anti-hipertensivos ou níveis de pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg e excreção urinária de albumina ≥ 20 mcg/min⁸.

Em 2001, o *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) desenvolveu uma nova definição para a SM, na qual a resistência à insulina não compunha um fator imprescindível ao diagnóstico⁹. Esta foi revisada em 2005, mantendo como critério a identificação de três entre cinco fatores: glicemia > 110 mg/dl ou presença de diabetes, pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg ou uso de anti-hipertensivos, TG ≥ 150 mg/dl e/ou HDL-colesterol < 40 mg/dl para homens e < 50 mg/dl para mulheres e circunferência da cintura (CC) > 102 cm para homens e > 88 cm para mulheres¹⁰.

Posteriormente, em 2006, a *International Diabetes Federation* (IDF) publicou novo consenso para diagnóstico da SM, no intuito de criar uma ferramenta de fácil uso em todo o mundo. Com relação às diretrizes existentes, utiliza as mesmas variáveis citadas pelo NCEP-ATP III, entretanto, considera a alteração da glicemia de jejum quando >100 mg/dl e requer essencialmente a presença de obesidade abdominal. Os pontos de corte para CC são fixados de acordo com as características étnicas de cada população⁷.

Dentre as pacientes com câncer de mama, a SM parece ser mais frequente em mulheres com maior idade, com tumores em estadiamento avançado e na pós-menopausa^{5,11,12}. No Brasil, o único estudo observacional sobre o tema, utilizando a diretriz americana NCEP-ATP III⁹, encontrou associação entre as duas condições, com uma prevalência de quase 60% de SM entre as pacientes com neoplasias mamárias⁶. Esta frequência é bastante superior quando comparado a outros estudos^{13,14}.

A interação entre obesidade, SM e câncer de mama é complexa e os mecanismos biológicos desta relação ainda não estão bem elucidados. Entretanto, o acúmulo de gordura abdominal, componente essencial da diretriz IDF (2006), pode ser um possível elo nesta relação¹⁵, uma vez que este é responsável por alterações hormonais e inflamatórias, envolvendo a resistência à insulina e o consequente aumento sanguíneo do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), fatores ligados à multiplicação celular e à carcinogênese^{5,15}.

Para fins de pesquisa, a obesidade visceral é geralmente estimada através da CC e/ou RCQ¹⁶. Segundo meta-análise de Xue e Michels (2007), elevações destas medidas antropométricas são potenciais fatores de risco para o câncer de mama na pós-menopausa e, apesar de o IMC ser inversamente relacionado ao risco do câncer de mama na pré-menopausa, a CC e a RCQ acima das medidas ideais já foram associadas ao aumento do risco nesta fase do climatério^{3,17}.

Considerando a escassa literatura no Brasil sobre o tema e a ausência de trabalhos que utilizem o consenso proposto pela IDF (2006)⁷, o objetivo deste estudo é avaliar a associação entre SM e câncer de mama em mulheres encaminhadas para tratamento através do Sistema Único de Saúde (SUS), na cidade de Pelotas/RS.

3. Revisão de literatura

A presente revisão buscou encontrar estudos que caracterizassem a associação entre a SM e o câncer de mama. A busca nas bases de dados PubMed e Lilacs foi através dos descritores:

- Metabolic Syndrome OR Metabolic Syndrome X OR reaven syndrome OR reaven's syndrome X
- Síndrome X Metabólica OR Síndrome X Metabólico
- Breast neoplasms OR breast cancer OR breast neoplasm OR breast tumor
- Câncer de mama OR tumor de mama OR tumores da mama OR neoplasias da mama

Como estratégia de busca para revisão, também utilizou-se pesquisas nos sites dos órgãos da Organização Mundial da Saúde (OMS/WHO) e Instituto Nacional de Câncer (INCA), além das referências dos artigos encontrados.

3.1 Critérios de inclusão

Os estudos selecionados foram aqueles realizados com mulheres adultas (acima de 18 anos), que envolvessem o tema da SM e sua relação com as neoplasias mamárias. Incluíram-se artigos publicados desde o ano 2000, nas línguas inglês, português, italiano e espanhol.

3.2 Seleção dos artigos

Os quadros 1 e 2 expõem a seleção dos artigos, de acordo com os descritores utilizados.

Quadro 1. Seleção de artigos na base de dados Lilacs.

Estratégia de Busca	Total de Títulos	Resumos Selecionados	Incluídos na Revisão
((Síndrome X Metabólica) OR (Síndrome X Metabólico) OR (Metabolic Syndrome X)) AND ((Câncer de mama) OR (tumor de mama) OR (tumores da mama) OR (neoplasias da mama))	66	20	16
Total	66	20	16 (4 revisões)

Quadro 2. Seleção de artigos na base de dados PubMed.

Estratégia de Busca	Total de Títulos	Resumos Selecionados	Incluídos na Revisão
(Metabolic Syndrome OR Metabolic Syndrome X OR reaven syndrome OR reaven's syndrome X) AND (Breast neoplasms OR breast cancer OR breast neoplasm OR breast tumor)	230	38	8
Total	230	38	8 (3 revisões)

O período da revisão ocorreu entre maio e junho de 2013. A busca bibliográfica iniciou-se na base de dados LILACS, onde foram selecionados 20 artigos, dentre os quais quatro foram excluídos. Os motivos das exclusões foram: dois artigos com dados duplicados, um artigo no idioma Romeno e um artigo irrelevante ao tema da pesquisa.

Na base de dados PubMed, 38 artigos foram selecionados pelo título. Destes, 19 foram excluídos por terem sido encontrados na busca anterior, nove foram excluídos por não apresentarem objetivo relacionado ao tema da pesquisa, um artigo foi excluído por estar no idioma sueco e um estudo foi excluído por não avaliar fatores especificamente relacionados à SM.

Ao final desta revisão 24 artigos contemplaram o objetivo da busca bibliográfica, sendo sintetizados nos quadros 3 a 6.

Quadro 3. Estudos longitudinais

Autor/ Ano/ País/Revista	Amostra	Objetivos	Principais resultados	Observações
<p>Furberg AS, et al. 2004 Noruega</p> <p>Journal of the national cancer institute</p>	<p>38823 norueguesas saudáveis, entre as quais foram identificados 708 casos de câncer de mama.</p>	<p>Determinar a ação do HDL, como parte da SM, no risco do câncer de mama.</p>	<p>Baixos níveis de HDL-colesterol foram associados com risco aumentado para o câncer de mama na pós-menopausa em mulheres com sobrepeso ou obesidade. O risco relativo (RR) foi de 0,75 (IC95% 0,58;0,97) para desenvolvimento da neoplasia ao comparar mulheres com HDL acima de 1,64 mmol/L e abaixo de 1.20 mmol/L. Quando essa medida foi isolada para o grupo de mulheres com IMC≥25Kg/m², o RR foi de 0,43 (IC95% 0,28;0,67).</p>	<p>Utiliza risco relativo. Não mostra diagnóstico da SM.</p>
<p>Kabat GC, et al. 2009 EUA</p> <p>Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention</p>	<p>4888 mulheres, entre as quais 165 casos incidentes de câncer de mama.</p>	<p>Avaliar pela primeira vez a SM como entidade única no risco do câncer de mama.</p>	<p>Não existiu associação positiva entre o câncer de mama pós-menopausa e a presença de SM, exceto quando a associação foi visualizada em análise tempo-dependente (quando a SM foi verificada mais de 3 anos antes do diagnóstico do câncer mamário). A CC não foi associada ao risco do câncer de mama em nenhuma das análises, mesmo sendo considerada um fator predisponente à resistência à insulina e carcinogênese. Triglicérides, glicose e hipertensão apresentaram relação positiva com o câncer de mama, também em análise tempo-dependente.</p>	<p>Utiliza risco relativo. NCEP-ATP III.</p>

<p>Bjørge T, et al 2010 Noruega</p> <p>Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention</p>	<p>290000 mulheres da Áustria, Noruega e Suécia.</p>	<p>Examinar a associação entre SM (de forma isolada e através dos componentes) e o risco da incidência e mortalidade por câncer de mama.</p>	<p>Foram 4862 casos incidentes de câncer de mama e 633 mortes pela doença. Houve associação negativa entre SM e incidência da neoplasia em mulheres com menos de 50 anos e quando os componentes da SM foram analisados individualmente, exceto para glicemia, sendo que o risco mais baixo foi observado entre as mulheres com maior IMC. Acima de 60 anos, houve uma associação positiva da mortalidade relacionada à SM e isoladamente à hiperglicemia e hipertensão.</p>	<p>Coorte retrospectiva. Utiliza risco relativo. Avalia a SM através de critério próprio (múltiplas coortes).</p>
<p>Osaki Y, et al. 2012 Japão</p> <p>Cancer Epidemiology</p>	<p>8329 homens e 15386 mulheres acompanhadas entre 1992 e 2000.</p>	<p>Avaliar a relação entre SM e a incidência de câncer de mama e fígado em uma população japonesa.</p>	<p>O RR para câncer de mama feminino em relação à presença de SM foi de 2,87 (IC 95% 1,67;4,94), aumentando para 6,73 (IC 95% 2,93;15,43) em mulheres acima de 55 anos. Glicose sanguínea elevada foi risco para os dois tipos de câncer, enquanto a presença de SM foi considerada fator de risco para o câncer de mama.</p>	<p>Coorte retrospectiva. Utilizou seis diferentes critérios para avaliar SM: NECP 2001, NCEP 2001 com Pressão Arterial ≥ 140/90, NCEP 2005, IDF 2006, WHO 1998, Critério Japones (J-MeS 2005).</p>
<p>Colonna SV, Douglas Case L, Lawrence JA. 2012 Estados Unidos</p> <p>Breast Cancer Research and Treatment</p>	<p>1553 pacientes identificadas das quais 860 diagnosticadas com câncer de mama foram elegidas.</p>	<p>Avaliar a associação da SM com tumores de mama, quanto ao status do receptor hormonal.</p>	<p>A SM foi associada com a idade avançada e com a raça afro-americana. Quando ajustado conforme idade, raça e estadiamento, foi levemente associada com os tumores hormônio-receptor positivo (p=0,054). O estudo não confirmou a hipótese de que a SM seria relacionada com o status negativo do receptor de estrogênio.</p>	<p>Coorte retrospectiva, Utiliza proporções. NCEP-ATP III adaptado (não possuíam todos os dados para dislipidemias). Revisou prontuários e registro de câncer.</p>

<p>Bosco JL, et al. 2012 Estados Unidos</p> <p>Breast Cancer Research and Treatment</p>	<p>1228 casos incidentes de câncer de mama do <i>Black Women's Health Study</i>.</p>	<p>Relacionar parâmetros da SM, de forma individual e combinada, com a incidência de câncer de mama em mulheres negras.</p>	<p>Após ajuste para idade, nível educacional, IMC para adultos, nível de atividade física e fatores cardiometabólicos individuais, não houve associação dos fatores individuais ou de forma combinada com a incidência do câncer de mama. O risco de doença aumentou conforme a idade, número de componentes da síndrome e fase do climatério (pós-menopausa).</p>	<p>Utiliza razão da taxa de incidência. Critério próprio para SM. Os parâmetros foram auto-referidos.</p>
<p>Reeves KW, et al. 2012 Estados Unidos</p> <p>Cancer Causes and Control</p>	<p>8956 mulheres acima de 65 anos, captadas entre 1986 e 1988, ainda acompanhadas.</p>	<p>Testar a hipótese de que, quanto maior o número de componentes da SM, maior será o risco para desenvolver o câncer de mama.</p>	<p>Após uma média de 14,4 anos, 551 casos de câncer de mama foram identificados. Comparando com mulheres que não tinham nenhum componente da SM, as mulheres com um ou três componentes tiveram risco aumentado em 1,3 vezes (IC95% 1,01;1,68), após ajuste para idade, uso de terapia hormonal prévia e história familiar de câncer. A SM foi associada ao aumento do risco no câncer de mama pós-menopausa, especialmente em mulheres hormônio receptor positivo para estrogênio e progesterona, apesar desse efeito não ser independente do IMC.</p>	<p>Coorte retrospectiva. Razão de risco. Critério próprio para SM. Não havia dados para hiperlipidemia.</p>

Quadro 4. Estudo Transversal

Autor/ Ano/ País/Revista	Amostra	Objetivos	Principais resultados	Observações
Healy LA, et al. 2010 Irlanda Clinical oncology (R Coll Radiol)	105 mulheres na pós- menopausa recém diagnosticadas com câncer de mama.	Avaliar a associação entre câncer de mama e síndrome metabólica.	A SM foi prevalente em 39% da amostra e a obesidade central em 87%. A média de idade foi de 68 anos. Pacientes com estadiamento avançado (III e IV) tiveram maior probabilidade de apresentarem-se obesas, com elevada circunferência da cintura, hiperglicêmicas, hiperinsulinêmicas, indicando que a síndrome metabólica pode estar associada à forma mais agressiva da patologia.	IDF.

Quadro 5. Estudos de caso-controle

Autor/ Ano/ País/Revista	Amostra	Objetivos	Principais resultados	Observações
Maiti B, et al 2010 Estados Unidos Breast Cancer Research and Treatment	176 pacientes, sendo 86 cânceres do tipo triplo-negativo.	Investigar se a SM é relacionada a tumores da mama, enquanto histologicamente mais agressivos (triplo-negativos).	A SM foi prevalente em 58,1% das mulheres com câncer de mama triplo- negativo, comparado a 36,7% das mulheres com outros tumores (p=0,004). Esses tumores parecem ser pouco relacionados ao carcinoma ductal in situ. Glicose, triglicerídeos e níveis de HDL-colesterol mostraram uma associação independente com os tumores triplo-negativos, que também apresentaram maior graduação histopatológica.	NCEP-ATP III e AACE (<i>American Association of Clinical Endocrinologists</i>).
Agnoli C, et al. 2010 Italia Nutrition, Metabolism & Cardiovascular Diseases	163 mulheres com casos incidentes de câncer de mama com 4 controles pareados para cada caso.	Avaliar a SM e seus componentes de forma longitudinal quando ao risco do câncer de mama.	A prevalência de SM entre os casos de câncer foi de 29%, sendo um importante fator de risco no câncer de mama pós- menopausa. Individualmente, baixo HDL- colesterol e elevados triglicerídeos apresentaram associação com a neoplasia. Quanto maior o número de componentes da síndrome, maior o risco para câncer de mama pós-menopausa.	Caso-controle aninhado. NCEP-ATP III, IDF. Primeiro estudo longitudinal sobre a presença da síndrome e risco do câncer de mama.

<p>Capasso I, et al. 2010 Italia</p> <p>Cancer Biology & Therapy</p>	<p>777 mulheres divididas entre saudáveis e com câncer de mama.</p>	<p>Associar a SM ao câncer de mama.</p>	<p>Nenhum componente da SM foi associado ao câncer de mama de forma isolada, porém, a presença de múltiplos componentes da SM foram relacionados ao desenvolvimento da doença, sugerindo que diferentes e sumárias rotas metabólicas podem estar associadas ao desenvolvimento do câncer. A prevalência de SM na pós-menopausa em mulheres com câncer de mama foi de 30%, comparado a 19% em mulheres saudáveis.</p>	<p>Caso-controle aninhado. NCEP-ATP III.</p>
<p>Porto LA, et al. 2011 Brasil</p> <p>Archives of Gynecology and Obstetrics</p>	<p>81 mulheres com câncer de mama e 81 controles de idade similar.</p>	<p>Avaliar a síndrome metabólica como fator independente no risco do câncer de mama.</p>	<p>A prevalência de síndrome metabólica foi de 59,2% nas pacientes com câncer de mama comparado à 37% no grupo controle ($p < 0,005$). Uma associação positiva e independente foi encontrada entre câncer de mama e síndrome metabólica (OR=2,49; IC95% 1,17;5,30).</p>	<p>NCEP-ATP III.</p>
<p>Rosato V, et al. 2011 Itália/Suíça</p> <p>Annals of Oncology: Oficial Journal of the ESMO</p>	<p>3869 casos de câncer de mama e 4082 controles saudáveis na pós-menopausa.</p>	<p>Avaliar a SM enquanto fator de risco para câncer de mama.</p>	<p>A SM foi fator de risco para câncer de mama na pós-menopausa, com Razão de Odds (OR) de 1,75 (IC95% 1,37;2,22), aumentando para 3,04 (IC95% 1,75;5,29) ao considerar as idades acima de 70 anos. O risco da doença foi de 1,22 (IC95% 1,09;1,36) na associação com a circunferência da cintura acima de 88cm. O risco aumentou conforme a idade e número de componentes da síndrome.</p>	<p>Multicêntrico. Critério próprio para SM. Foi utilizado o IMC se a informação da circunferência abdominal não existia.</p>

<p>Ronco AL, et al. 2012 Uruguay</p> <p>Asian Pacific Journal of Cancer Prevention</p>	<p>367 novos casos de câncer de mama e 545 controles de mesma faixa etária, saudáveis.</p>	<p>Investigar associações entre antropometria, componentes da SM (diabetes, hipertensão, dislipidemia) e hiperuricemia, com o câncer de mama em mulheres uruguaias.</p>	<p>O risco da neoplasia em mulheres com diabetes, acima do peso, combinado com dislipidemia (OR=9,33) e elevada gordura corporal (OR=7,81) foi significativamente alto. Identificou-se um subconjunto da amostra que apresentou alto risco de ter câncer de mama na pós-menopausa quando presente o excesso de peso e diabetes, associado a história pessoal de hipertensão e dislipidemia. Os resultados podem contribuir pra definir novos grupos de risco e indivíduos candidatos a prevenção primária e também secundária, já que o padrão da síndrome metabólica não é usualmente considerada na prevenção do câncer de mama.</p>	<p>Foram avaliados os componentes da SM.</p>
<p>Alokail MS, et al. 2013 Arábia Saudita</p> <p>BMC Cancer</p>	<p>56 mulheres recém-diagnosticadas com câncer de mama e 56 controles pareados pelo IMC.</p>	<p>Avaliar componentes relativos à SM e resposta de estresse metabólico em mulheres recém-diagnosticadas com câncer de mama, antes de iniciar a quimioterapia.</p>	<p>Com diferença significativa, logo após o diagnóstico, a concentração plasmática de glicose, triglicerídeos, leptina, fator de necrose tumoral-alfa e proteína C-reativa estavam maiores nos casos do que nos controles. Por outro lado, os níveis de HDL e adiponectina foram significativamente mais baixos nesta comparação. O estudo sugere que pacientes recém diagnosticados tem mudanças consistentes com a resposta ao estresse metabólico e/ou que pacientes com essas alterações correspondentes à SM tem maior chance de desenvolver a doença.</p>	<p>Foram avaliados os componentes da SM.</p>

<p>Capasso I, et al. 2013 Itália</p> <p>Journal of Experimental & Clinical Cancer Research</p>	<p>410 mulheres com câncer de mama após cirurgia e 565 controles saudáveis.</p>	<p>Investigar se a resistência à insulina se relaciona às bases moleculares que relacionam a SM ao câncer de mama.</p>	<p>O índice <i>Homeostasis Model of Assessment - Insulin Resistance</i> (HOMA-IR) foi positivamente associado a pelo menos três critérios da SM em 89% dos casos comparado a 50% dos controles, e 75% dos casos apresentaram resistência à insulina, com CC > 88cm. O estudo suporta a hipótese de que há uma forte ligação entre obesidade central e resistência à insulina ao câncer de mama.</p>	<p>Caso controle aninhado. NCEP-ATP III.</p>
<p>Noh HM, et al. 2013 Korea do Sul</p> <p>Cancer Causes Control</p>	<p>270 casos incidentes de câncer de mama e 540 controles saudáveis pareados pela idade e status menopausal.</p>	<p>Avaliar a associação entre SM e câncer de mama nas mulheres pré e pós-menopausa.</p>	<p>Mulheres com três ou mais componentes da síndrome metabólica tiveram risco aumentado para câncer de mama pós-menopausa (OR= 2,36; IC95% 1,10;5,10). Obesidade foi o único fator isoladamente associado ao câncer de mama pós-menopausa, entretanto, quando outros fatores foram combinados com a obesidade, houve aumento na relação de risco.</p>	<p>IDF e NCEP-ATP III adaptados. Não haviam dados sobre obesidade abdominal.</p>

Quadro 6. Revisões

Autor/ Ano/ País/Revista	Objetivos	Principais resultados
<p>Xue F, Michels KB. 2007 Estados Unidos</p> <p>The American Journal of Clinical Nutrition</p>	<p>Revisar os estudos que observaram a associação hormonal que acompanha a SM e especificamente o diabetes tipo 2 no risco de câncer de mama.</p>	<p>A associação entre diabetes tipo 2 e câncer de mama parece ser mais forte entre mulheres na pós-menopausa. O diabetes tipo 2 e a SM são bastante relacionados e podem compartilhar dos mesmos fatores de risco, entretanto, o papel da SM no câncer de mama e os caminhos moleculares dessa associação permanecem desconhecidos.</p>
<p>Rose DP, Haffner SM, Baillargeon J 2007 Estados Unidos.</p> <p>Endocrine Reviews</p>	<p>Examinar a relação entre obesidade, distribuição da gordura corporal, diabetes tipo 2, SM e adipocinas em relação ao risco e prognóstico do câncer de mama entre as mulheres americanas e afro-americanas.</p>	<p>Diferenças étnicas são observadas na distribuição da gordura nos compartimentos abdominais, o que pode implicar diferentemente na relação entre síndrome metabólica e câncer de mama. Mulheres afro-americanas apresentam maior tendência a fenótipos tumorais mais agressivos e ao acúmulo de gordura central. Este acúmulo pode resultar em alterações da bioatividade de andrógenos e estrógenos, insulina e adipocinas, fatores relacionados à SM, que podem explicar diferenças no comportamento tumoral entre as raças. A razão cintura-quadril é a medida mais utilizada para avaliar “obesidade central”, mas a CC pode detectar melhor as diferenças étnicas da distribuição da gordura corporal, estimando melhor a gordura visceral. Apesar da inversa relação do IMC com o câncer de mama na pré-menopausa, a elevação da gordura abdominal pode relacionar-se ao risco.</p>

<p>Vona-Davis L; Howard-McNatt M; Rose DP. 2007 Estados Unidos</p> <p>Obesity Reviews</p>	<p>Examinar as complexas interações entre obesidade, resistência a insulina, diabetes tipo 2, SM e câncer de mama.</p>	<p>O estado inflamatório encontrado como um padrão comum entre diabetes e síndrome metabólica no câncer de mama, como a elevação da proteína C-reativa (PCR), podem ser indicativos de um estado de resistência à insulina. Pela primeira vez na literatura se faz a indicação de que a proteína C-reativa plasmática correlaciona-se positivamente com os níveis de leptina e negativamente com os níveis de adiponectina, e altos níveis de PCR já foram associados positivamente ao risco do câncer de mama. A adiponectina parece ter um papel biológico importante nos mecanismos que ligam a oncogênese da mama e as desordens metabólicas pautadas pela presença da síndrome metabólica e diabetes tipo 2.</p>
<p>Doyle SL, et al. 2012 Irlanda</p> <p>Proceedings of the Nutrition Society</p>	<p>Apresentar as evidências que ligam a SM e a obesidade abdominal com a carcinogênese.</p>	<p>Obesidade é amplamente referida como fator associado ao câncer de mama. Atualmente, o foco das pesquisas está na gordura visceral, a qual proporciona um estado crônico de inflamação que acaba associada com resistência a insulina e SM. A SM e a gordura visceral tem sido referidas como fatores de progressão tumoral e mau prognóstico. Entretanto, o mecanismo pelo qual esse processo ocorre é pouco conhecido, podendo estar associado à inflamação, resistência à insulina, adipocinas e fator de crescimento semelhante à insulina (IGF). A associação entre obesidade e câncer será um importante foco para as políticas públicas de saúde em um futuro recente.</p>
<p>Davis AA, Kaklamani VG. 2012 Estados Unidos</p> <p>International Journal of Breast Cancer</p>	<p>Examinar a ligação entre a SM e os tumores de mama triplo-negativos.</p>	<p>Existem evidências que ligam os componentes da SM, tais como obesidade central, resistência a insulina, intolerância a glicose, dislipidemia e hipertensão, com os diferentes tipos de câncer de mama. Algumas novas evidências, apesar de limitadas, também tem mostrado a associação com os tumores triplo-negativos, relacionados ao eixo insulina-leptina-adiponectina.</p>

<p>Gezgen G, et al 2012 Turquia Journal of BUON</p>	<p>Averiguar os artigos que identificaram os componentes da SM como fatores de risco para o câncer de mama e tentar identificar os mecanismos pelos quais a SM poderia ser risco para o câncer de mama, enquanto entidade única.</p>	<p>Diversos estudos examinaram a relação entre os componentes individuais da SM associados ao câncer de mama. Estudos mais recentes, tem mostrado que a síndrome é um fator de risco independente para o câncer de mama. Também está associada a um mau-prognóstico e fenótipos tumorais mais agressivos. Alguns estudos estão em andamento para averiguar e esclarecer os caminhos moleculares que estão por trás desta correlação.</p>
<p>Esposito K, et al. 2013 Italia Menopause</p>	<p>Avaliar através de metanálise, o risco do câncer de mama pós-menopausa relacionado a presença da SM</p>	<p>A SM é associada moderadamente ao aumento do risco do câncer de mama pós-menopausa, sendo que nenhum componente pode, sozinho, explicar o maior risco para a doença.</p>

Em síntese, a relevância da questão do câncer de mama na saúde se alicerça por este ser o tipo de neoplasia mais frequentemente diagnosticada entre as mulheres em todo o mundo, sendo a mais importante causa de morte. Nota-se que nos últimos anos a elevada incidência do câncer de mama foi percebida junto ao aumento concomitante dos casos de SM e, a partir deste achado, surgiu o interesse das pesquisas em avaliar a associação entre as duas patologias.

Diversos estudos foram realizados sugerindo uma possível conexão entre o câncer mamário e os componentes individuais da SM, tais como elevação da glicose e triglicérides, reduzido HDL-colesterol, elevada pressão arterial e obesidade abdominal. Mais recentemente, houve o interesse de avaliar a SM como uma entidade única, constituída por três ou mais dos seus componentes, no risco da doença.

É de reconhecida consistência na literatura que a obesidade apresenta uma relação complexa com o risco do câncer de mama, com um efeito protetor em mulheres mais jovens em contraste a um efeito de risco em mulheres de idade avançada. Assim como ocorre com a obesidade, a prevalência da SM também parece aumentar conforme a idade, afetando um maior percentual de mulheres na pós-menopausa quando comparado às mulheres na pré-menopausa. Além disso, existe uma possibilidade, ainda pouco explorada na literatura, de que exista uma ligação da SM aos fenótipos tumorais mais agressivos, à raça afro-americana, aos tumores positivos para receptores de estrogênio ou aos tumores triplo-negativos.

Os mecanismos biológicos que podem ligar a etiopatogenia das duas condições ainda são pouco elucidados e existe um esforço para essa descoberta, visto que, sendo influenciada por fatores ambientais e comportamentais, a SM pode ser um importante foco de políticas de saúde preventivas na população. Nos últimos anos, emerge a hipótese de que os intermeios dessa ligação ocorram, principalmente, através da resistência à insulina. Relacionada ao depósito de gordura abdominal, a resistência à insulina associa-se a diversas alterações metabólicas promotoras da carcinogênese, podendo ser este o foco de terapias futuras para proteção ao desenvolvimento e progressão dos tumores mamários. Curiosamente, o índice HOMA-IR, pouco utilizado na prática clínica, mas capaz de avaliar a resistência

à insulina sem ainda haver alterações glicêmicas, se mostrou um fator associado ao câncer de mama em alguns estudos.

Apesar da criação do consenso de diagnóstico da SM pela IDF em 2006, o critério americano NCEP-ATP III foi o mais utilizado nas pesquisas até o momento. Percebe-se ainda que, dos estudos longitudinais selecionados, apenas três estudos utilizaram critérios diagnósticos reconhecidos, enquanto os demais utilizaram uma forma própria para identificar a patologia ou seus componentes, o que pode refletir em importante heterogeneidade metodológica e explicar os diferentes resultados encontrados.

O principal motivo dessa adaptação dos critérios de definição foi a ausência de informações no *baseline* dos estudos de coorte, que não foram planejados com o objetivo de avaliar de forma longitudinal os efeitos da SM. Além disso, alguns estudos foram baseados em informações de prontuários, por vezes incompletas, obrigando a adaptar-se a forma de diagnóstico apenas com alguns dos componentes da síndrome. Mesmo entre os estudos do tipo caso-controle, alguns avaliaram somente a relação dos componentes da SM em relação ao risco do câncer, desprezando o diagnóstico formal da doença. Além disso, poucos estudos utilizaram o consenso diagnóstico sugerido pela IDF (2006).

No Brasil, somente um estudo avaliou a associação entre câncer de mama e síndrome metabólica, utilizando o critério norte-americano, mostrando que essa relação permanece um fator a ser avaliado em mulheres brasileiras portadoras de neoplasia maligna da mama.

4. Objetivos

4.1 Objetivo geral:

- Avaliar a associação entre SM (observada através dos critérios propostos pela IDF, 2006) e câncer de mama em mulheres encaminhadas para tratamento através do Sistema Único de Saúde (SUS), na cidade de Pelotas/RS.

4.2 Objetivos específicos:

- Comparar a prevalência de SM segundo as classificações IDF (2006) e NCEP-ATP III (2001) nas mulheres com câncer de mama.
- Verificar se as pacientes com câncer de mama eram mais sedentárias (antes do diagnóstico) do que os controles.
- Comparar a associação entre CC e RCQ com o câncer de mama.
- Avaliar a associação independente dos componentes da SM (glicemia, tensão arterial, HDL-colesterol e triglicerídeos) com a neoplasia mamária.
- Averiguar a relação de risco entre histórico de hipertensão arterial e diabetes com o câncer de mama.
- Avaliar se a proporção de indivíduos com câncer de mama aumenta conforme o aumento do número de critérios identificados para SM.
- Verificar a associação entre síndrome metabólica e estadiamento do câncer de mama.
- Avaliar a CC e a RCQ das mulheres com câncer de mama antes do primeiro ciclo, no quarto ciclo do tratamento quimioterápico e dois meses após o quarto ciclo.
- Avaliar o depósito de gordura abdominal das pacientes com câncer de mama antes do primeiro ciclo, no quarto ciclo de tratamento quimioterápico e dois meses após o quarto ciclo através da utilização de aparelho de ultrassom portátil.
- Comparar as pacientes com câncer de mama e os controles saudáveis quanto ao percentual de gordura corporal e abdominal (avaliada através de impedância bioelétrica e através de aparelho de ultrassom portátil, respectivamente).

5. Hipóteses

- A SM estará associada ao câncer de mama, sendo que as pacientes com câncer de mama terão probabilidade pelo menos duas vezes maior de apresentarem-se com SM.
- A prevalência de SM será maior através da classificação IDF (2006), quando comparado ao critério NCEP-ATP III (2001).
- A prática de atividade física será menor (antes do diagnóstico) entre as pacientes com câncer de mama.
- A CC apresentará associação mais forte com o câncer de mama do que a RCQ.
- Os componentes individuais da SM (glicemia, tensão arterial, HDL-colesterol e triglicerídeos) não apresentarão associação independente com a neoplasia mamária.
- Diabetes e hipertensão arterial estarão associadas ao risco da neoplasia da mama.
- A proporção de indivíduos com câncer de mama aumentará conforme o aumento do número de critérios identificados para SM.
- A SM estará associada ao estadiamento avançado do câncer de mama.
- As medidas obtidas para CC e RCQ serão maiores no quarto ciclo e dois meses após quando comparadas às medidas verificadas no início do tratamento.
- O depósito de gordura abdominal das pacientes com câncer de mama será maior no quarto ciclo e dois meses após o quarto ciclo quando comparado ao início do tratamento.
- As pacientes com câncer de mama apresentarão maior percentual de gordura corporal e abdominal quando comparadas as mulheres pertencentes ao grupo controle.

6. Materiais e métodos

6.1 Delineamento do estudo

O estudo será do tipo caso-controle aninhado à uma coorte, realizado no setor de oncologia do Hospital Escola da UFPel/FAU, no Centro de Radioterapia e Oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Pelotas (CERON) e no ambulatório de Ginecologia da UFPel, cujos atendimentos se dão unicamente através do Sistema Único de Saúde (SUS). O período da pesquisa será de novembro de 2013 a dezembro de 2014.

6.2 Tamanho da amostra

Através da proposta de cálculo de tamanho amostral do programa OpenEpi^{®32}, determinou-se a observação de pelo menos 162 indivíduos (81 casos e 81 controles), esperando-se uma prevalência de 45% de SM entre os casos de câncer de mama e ao redor de 20% entre os controles, com um nível de confiança de 95% e poder de 80%. Adotou-se um adicional de 20% para possíveis perdas e recusas e de 10% para possíveis fatores de confusão.

6.3 Fatores de inclusão e exclusão

Serão convidadas a participar do estudo as mulheres acima de 18 anos, com diagnóstico de câncer de mama primário, que tenham sido encaminhadas para tratamento no Hospital Escola da UFPel/FAU e no CERON, no período da pesquisa.

Serão excluídas do estudo as mulheres que apresentarem uma das seguintes características: neoplasia associada ou tumor recidivante; uso de terapia nutricional enteral/parenteral; presença de afecção crônica transmissível (HIV) ou não transmissível (insuficiência renal, cardíaca ou hepática, hipotireoidismo ou hipertireoidismo); gestante; pacientes portadoras de problemas neurológicos; dificuldade de locomoção; em uso crônico de corticóides; em uso de marcapasso; com edema importante.

Para o grupo controle serão convidadas a participar do estudo mulheres pareadas em idade (± 5 anos) e fase do climatério com os casos, que sejam livres de diagnóstico de câncer de mama e das condições supracitadas, que procurem atendimento no ambulatório de Ginecologia da UFPel, no mesmo período.

6.4 Logística e procedimentos

Diariamente um entrevistador treinado comparecerá aos serviços de atendimento oncológico em busca dos encaminhamentos das pacientes de primeira consulta, com câncer de mama. As mulheres que preencherem os critérios de inclusão serão convidadas a participar do estudo na primeira consulta com o oncologista, quando recebem as orientações pra os exames laboratoriais, entre os quais: hemoglobina glicada, glicemia de jejum, triglicerídeos e HDL-colesterol, que serão coletados e realizados conforme rotina dos serviços. Posteriormente, os resultados serão observados junto ao próprio laboratório e/ou prontuário da paciente.

Ao acordar com a participação no estudo, a paciente assinará o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A) e será encaminhada para as avaliações antropométricas (peso, altura, CC e circunferência do quadril), aferição da tensão arterial, da composição corporal e entrevista. Neste momento, a paciente responderá a um questionário abordando questões socioeconômicas e demográficas, sobre a vida reprodutiva, uso de tratamento medicamentoso e fase do climatério (Apêndice B), além de questões sobre prática de atividade física (Anexo I). As pacientes com câncer de mama serão novamente avaliadas no quarto ciclo de tratamento quimioterápico e aproximadamente dois meses após, quando serão aferidas medidas antropométricas (peso, CC e RCQ) e de composição corporal (Apêndice C).

Para captação das pacientes pertencentes ao grupo controle, serão realizadas algumas visitas ao ambulatório de Ginecologia da UFPel ao final de cada mês. A busca pelas pacientes pareadas por idade (± 5 anos) e fase do climatério será através dos prontuários, nos dias de consulta. As pacientes identificadas serão convidadas a participar do estudo e, aceitando, assinarão o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Apêndice A) e realizarão as mesmas avaliações e entrevista, entretanto, serão avaliadas uma única vez. Os exames sanguíneos também serão realizados conforme a rotina do serviço, posteriormente coletados juntos ao laboratório e/ou prontuário da paciente.

No momento da entrevista as mulheres serão questionadas sobre um possível contato posterior através de ligação por telefone com a finalidade de checagem de algumas perguntas do questionário, para controle de qualidade das variáveis coletadas.

6.5 Instrumentos

Para a presente pesquisa serão utilizados os seguintes instrumentos:

- Balança Digital Tanita *Ironman Body Composition Monitor*®, modelo BC-549, com capacidade de 150kg e precisão de 0,1kg para o peso corporal e 0,1% para gordura corporal – 2 unidades.
- Aparelho de ultrassom portátil *BodyMetrix Professional System*, modelo BX2000, com precisão de 0,1% para gordura corporal (resultados avaliados através de software *BodyView*) - 1 unidade.
- Fita métrica de material maleável, inextensível, flexível e inelástica com extensão de 150cm, com precisão de 0,1cm. – 2 unidades.
- Estadiômetro acoplado à balança antropométrica presente nos serviços dos locais de pesquisa, com limite de 2,0m e precisão de 0,1cm.
- Aparelho para mensuração da tensão arterial, Omron® digital automático – 2 unidades.
- Questionários para entrevista (Apendice B, C e Anexo I).

6.6 Variáveis

- A presença de síndrome metabólica: será caracterizada de acordo com critérios IDF (2006), e NCEP-ATP III (2001), conforme mostra o quadro 7. Apesar de não constituir o diagnóstico de SM, também será avaliada a hemoglobina glicada das pacientes, visto que reflete os valores médios de glicemia dos últimos três meses.

Quadro 7. Critérios de Diagnóstico da Síndrome Metabólica.

Critério	NCEP-ATP III (2001)	IDF (2006)
Identificação clínica	Presença de três ou mais dos critérios abaixo	Obesidade central e presença de dois ou mais dos critérios abaixo
Circunferência da Cintura	> 88 cm para mulheres	≥ 80 cm para mulheres*
Pressão arterial	≥ 130/85mmHg	≥ 130/85mmHg (ou tratamento)
Glicemia de jejum	≥ 110 mg/dl	≥ 100 mg/dl (ou presença de diabetes tipo II)
Triglicerídeos	≥ 150mg/dl	≥ 150mg/dl (ou tratamento)
HDL-colesterol	< 50 mg/dl para mulheres	< 50 mg/dl para mulheres (ou tratamento)

* Valor referente à população da América do Sul e Central.

A mensuração da CC será realizada conforme orientação da OMS, recomendada pelo Sistema de Vigilância Alimentar e Nutricional (SISVAN)³³: A paciente deverá estar de pé, ereta, com abdômen relaxado, braços estendidos ao longo do corpo e os pés separados numa distância de 25 a 30cm. O sítio avaliado deverá estar livre de roupas. O entrevistador deverá estar de frente para a pessoa, segurando o ponto zero da fita métrica em sua mão direita e, com a mão esquerda, passar a fita ao redor da menor curvatura (ponto médio entre o último arco costal e a crista ilíaca). A posição da fita deve estar no mesmo nível em todas as partes da cintura, não larga ou apertada. A medida será obtida após o final da expiração. A tensão arterial sistólica e a diastólica serão aferidas com esfigmomanômetro, com o indivíduo em repouso no mínimo 10 minutos antes da medição. Os exames laboratoriais serão realizados conforme rotina dos serviços.

- Índice de Massa Corporal: peso e estatura serão obtidos através de mensuração, no momento da entrevista. O protocolo de obtenção das medidas seguirá a metodologia descrita pelo Manual Técnico publicado pelo programa SISVAN³³. Posteriormente, será calculado o IMC, obtido pelo quociente do peso (em quilogramas) pela estatura (em metros) ao quadrado, utilizando como pontos de corte a classificação da OMS³⁴.
- Circunferência do quadril: será obtida com o mínimo de roupas possível, permanecendo em pé, ereto, com os braços afastados do corpo e com os pés juntos. O entrevistador deverá se posicionar de forma a ter uma visão lateral e ampla da região das nádegas, posicionando a fita métrica ao redor do quadril, na área de maior diâmetro, sem comprimir a pele, com a fita no mesmo nível em todas as partes³³. A medida servirá para cálculo da RCQ, considerada alterada quando $> 0,85$ ³⁴.
- Variáveis demográficas: idade será obtida da diferença entre a data de nascimento e a data da avaliação e também através da idade referida. A cor da pele (branca, negra, parda ou outra) será obtida através de auto-relato.

- Composição corporal: O protocolo de obtenção da medida composição corporal seguirá a metodologia descrita pelo Manual Técnico da Balança Digital Tanita *Ironman Body Composition Monitor*®. A gordura abdominal também será avaliada seguindo a metodologia do Manual Técnico do BodyMetrix® (*BodyMetrix™ System User's Guide*). Os percentuais obtidos para gordura corporal e abdominal serão comparados entre os casos e controles.
- Variáveis socioeconômicas: escolaridade e classe socioeconômica serão obtidas através da entrevista. A classe socioeconômica será classificada segundo o sistema de pontos proposto pela Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP, 2013), que considera a posse de eletrodomésticos, presença de empregada doméstica e nível de escolaridade do chefe da família. A classe socioeconômica varia da classe A (mais ricos) à classe E (mais pobres)³⁶. Escolaridade será avaliada pela última série concluída.
- Fase do climatério: esta variável será coletada durante a entrevista. As pacientes serão classificadas nas fases do climatério de acordo com a proposta da *International Menopause Society*³⁵, conforme segue:
 - Menopausa natural: menstruação ausente por mais de 12 meses;
 - Menopausa induzida: realização prévia de cirurgia;
 - Transição Menopáusicas: ciclo menstrual irregular, com ou sem sintomas;
 - Pré-menopausa: ciclo menstrual habitual.
- Atividade física: será avaliada utilizando o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) versão 6 longa (Anexo I), validado no Brasil³⁷. As questões são direcionadas ao tempo gasto em atividades físicas durante a semana, incluindo atividades realizadas no trabalho, no lazer, no esporte ou como parte de suas atividades em casa. As pacientes serão classificadas como ativas quando atingirem o tempo de atividade semanal ≥ 150 minutos.

- Dados clínicos: serão coletados para todas as pacientes (casos e controles) o uso crônico de medicações (hipoglicemiantes, insulina, anti-hipertensivos ou outros), presença de comorbidades (diabetes, hipertensão ou outras), idade da menarca, idade da menopausa, paridade, prática de aleitamento materno, tabagismo, ingestão de álcool, uso ou não de terapia de reposição hormonal, uso de contraceptivo oral e história familiar de câncer (parentes de primeiro grau).
- Dados oncológicos: informações sobre o *status* do receptor hormonal de estrogênio e progesterona, estadiamento da doença, grau de diferenciação histopatológica, presença de metástases, data do anatomopatológico, realização prévia de cirurgia, tipo de tratamento proposto e invasão de cadeias linfonodais serão registradas conforme exames e registros da paciente com câncer de mama, anexos ao seu prontuário físico ou eletrônico.

O quadro 8 sintetiza a forma intencional de coleta e posterior tratamento das variáveis utilizadas.

Quadro 8. Coleta e tratamento das variáveis.

Variável	Coleta	Tratamento
Síndrome Metabólica	Através da combinação dos componentes descritos no item 5.6.1	Será avaliada como dicotômica (sim ou não) e categórica (através do número dos seus componentes – 0, 1, 2, 3 ou mais)
Circunferência da Cintura	Numérica contínua	Dicotômica (>80cm ou ≤80cm)
Circunferência do Quadril	Numérica contínua	Será avaliada através da RCQ, como variável dicotômica (>0,85 ou ≤0,85).
Índice de massa corporal	Através das medidas de peso e estatura (numéricas contínuas)	Calculada como peso/altura ² , Categorizada de acordo com os pontos de corte da OMS (1998) ³⁴ .
Composição Corporal	Dados obtidos através de bioimpedância	Comparação de médias entre os grupos

Nível de gordura abdominal	Obtido através do <i>BodyMetrix®</i>	Comparação de médias entre os grupos e tendência temporal
Fase do climatério	Categórica	Dicotômica (pré-menopausa / pós-menopausa)
Cor da pele	Categórica	Dicotômica (Branca / Negra)
Escolaridade	Conforme a última série concluída	Categórica
Classe socioeconômica	Conforme ABEP (2013)	Categórica (Classe A,B,C,D ou E)
Idade	Diferença entre data de nascimento e entrevista	Comparação de média entre os grupos
Atividade Física	Tempo de atividade em minutos/semana	Dicotômica (ativo/não ativo)
Medicações	Hipoglicemiantes, Insulina, Anti-hipertensivo, Outras	Cada medicação será avaliada de forma dicotômica (sim ou não)
Comorbidades	Diabetes, Hipertensão, Outras	Cada comorbidade será avaliada de forma dicotômica (sim ou não)
Idade da menarca	Numérica discreta	Comparação de média entre os grupos
Idade da menopausa	Numérica discreta	Comparação de média entre os grupos
Paridade	Número de filhos (numérica discreta)	Comparação de média entre os grupos
Aleitamento materno	Dicotômica (sim ou não)	Dicotômica (sim ou não)
Tempo de Aleitamento Exclusivo	Coletado em meses (numérica contínua)	Dicotômica (>6 meses ou <6meses)
Tabagismo	Tabagista, Ex-tabagista, Não fumante	Categórica
Tempo de uso do tabaco	Coletado conforme relato	Categórica
Terapia de Reposição Hormonal	Realização entre as mulheres na pós-menopausa	Dicotômica (sim ou não)

Hipertensão Arterial	Através de monitor digital automático	Dicotômica (sim ou não)
História de câncer de mama	Parente de primeiro grau com a doença	Dicotômica (sim ou não)
Status do Receptor hormonal*	Receptor de estrogênio e progesterona	Dicotômica (positivo/negativo)
Estadiamento*	Categórica	Categórica (I,II, III ou IV)
Invasão linfonodal*	Dicotômica	Dicotômica (presente/ausente)
Grau de diferenciação*	Categórica	Categoria (I, II ou III)
Presença de metástase*	Dicotômica	Dicotômica (sim ou não)

* Somente para pacientes oncológicas

6.7 Recursos humanos

Para auxiliar na entrevista, na coleta das medidas antropométricas e na captação da amostra, serão selecionados e treinados alunos da graduação e pós-graduação dos cursos da área da saúde da UFPel e UCPel.

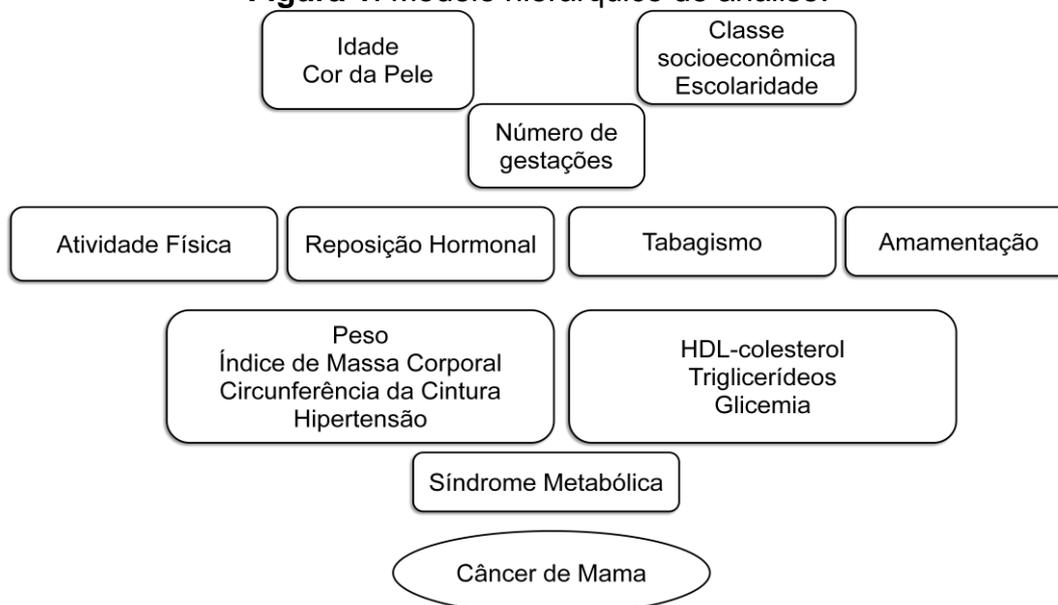
Todos os entrevistadores irão trabalhar de forma voluntária na realização da pesquisa, sendo devidamente treinados e padronizados para coleção dos dados.

6.8 Processamento e análise dos dados

Todos os dados coletados serão digitados em banco no *software* Epi Info 6.04d[®], com dupla entrada por digitadores independentes e checagem de consistência. As análises estatísticas serão realizadas através do pacote Stata 12.0[®], utilizando-se os testes de χ^2 para associação das variáveis categóricas e teste t de Student para avaliar a associação das exposições contínuas com o desfecho (categórico).

Cada variável será avaliada individualmente para comparações das características entre os dois grupos avaliados (χ^2). Variáveis que representarem diferenças estatísticas significativas serão adicionadas ao modelo de regressão logística (com base no valor p obtido). Variáveis que sejam significativamente associadas ao câncer de mama ($p < 0,05$), ou que mudem a associação em mais de 10% serão retidas no modelo final.

Figura 1. Modelo hierárquico de análise.



6.9 Controle de qualidade

Para garantir a qualidade da coleta dos dados serão realizados: treinamento para aferição das medidas antropométricas e aplicação dos questionários, utilização de questionários padronizados, calibração dos equipamentos, revisão dos dados coletados através de checagem telefônica, reuniões com a equipe de pesquisa, supervisão da coleta e digitação dupla dos dados com checagem de consistência.

6.10 Aspectos éticos

O presente projeto será encaminhado para o Comitê de Ética em Pesquisa através da Plataforma Brasil.

As pacientes identificadas com alterações nutricionais de risco, tais como obesidade, elevado acúmulo de gordura corporal ou abdominal, alterações pressóricas, glicêmicas ou dislipidêmicas serão recomendadas ao tratamento nutricional para a devida orientação, nos próprios serviços onde recebem acompanhamento, isento de qualquer custo (via SUS).

Todos os pacientes serão informados sobre os objetivos do trabalho, e os que tiverem interesse em participar da pesquisa, voluntariamente, terão de assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (Apêndice A), explicando o total sigilo dos dados fornecidos, a não obrigatoriedade e a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento.

6.11 Divulgação dos resultados

Os resultados da presente pesquisa serão veiculados através de artigos em periódicos nacionais e/ou internacionais, encontros científicos e/ou congressos. As pacientes poderão receber resultados da pesquisa a qualquer momento que solicitarem, por telefone ou e-mail. A divulgação dos resultados também ocorrerá através da imprensa local, a fim de fornecer as informações obtidas à população-alvo do estudo.

6.13 Orçamento

Produto	Valor (R\$)	Unidades	Total (R\$)
Balança Digital Tanita <i>Ironman Body Composition Monitor</i> ®	350,00	2	700,00
Aparelho de ultrassom portátil <i>BodyMetrix</i> ®	4179,23	1	4179,23
Aparelho de Pressão Glicomed Aneróide Premium® (c/ Estetoscópio)	48,50	2	97,00
Fita Métrica para Avaliação de Medidas	4,90	2	9,80
Cópias dos questionários	0,10	1782	178,20
Total de custos:	-	-	5164,23

Para execução do presente projeto, as balanças, fitas métricas e aparelhos de pressão serão obtidos por empréstimos, junto à Faculdade de Nutrição da UFPel e ao Programa de Pós-graduação em Saúde e Comportamento da UCPel. O aparelho de ultrassom portátil *BodyMetrix*® foi cedido a esta pesquisa pelo fabricante. Os exames laboratoriais serão realizados pelo SUS, constituindo parte da rotina laboratorial dos serviços. Os custos de cópias serão absorvidos pela própria pesquisadora.

7. Referências

1. Brasil. Ministério da Saúde. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva (INCA). Estimativa 2012: incidência de câncer no Brasil. Rio de Janeiro: INCA; 2011. 118p.
2. World Health Organization (WHO). World Health Statistics 2012. Geneva: WHO; 2011. 176p.
3. Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *Am J Clin Nutr.* 2007 Sep; 86(3):823-35.
4. Bjørge T, Lukanova A, Jonsson H, Tretli S, Ulmer H, Manjer J, et al. Metabolic Syndrome and Breast Cancer in the Me-Can Project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Jul; 19(7):1737-45.
5. Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, Crispo A, Montella M, Grimaldi M, et al. Metabolic syndrome affects breast cancer risk in postmenopausal women. *Cancer Biol Ther.* 2010 Dec 15; 10(12):1240-3.
6. Porto LA, Lora KJ, Soares JC, Costa LO. Metabolic syndrome is an independent risk factor for breast cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Nov; 284(5):1271-6.
7. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006; 23:469-80.
8. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-53.

9. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002 Dec 17; 106(25):3143-421.
10. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation*. 2005 Oct 25; 112(17):2735-52.
11. Rosato V, Bosetti C, Talamini R, Levi F, Montella M, Giacosa A, et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol*. 2011 Dec; 22(12):2687-92.
12. Gezgen G, Roach EC, Kizilarlanoglu MC, Petekkaya I, Altundag K. Metabolic syndrome and breast cancer: an overview. *J BUON*. 2012 Apr-Jun; 17(2):223-9.
13. Agnoli C, Berrino F, Abagnato CA, Muti P, Panico S, Crosignani P, et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2010 Jan; 20(1):41-8.
14. Healy LA, Ryan AM, Carroll P, Ennis D, Crowley V, Boyle T, et al. Metabolic syndrome, central obesity and insulin resistance are associated with adverse pathological features in postmenopausal breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol)*. 2010 May; 22(4):281-8.
15. Doyle SL, Donohoe CL, Lysaght J, Reynolds JV. Visceral obesity, metabolic syndrome, insulin resistance and cancer. *Proc Nutr Soc*. 2012 Feb; 71(1):181-9.

16. Rose DP, Haffner SM, Baillargeon J. Adiposity, the metabolic syndrome, and breast cancer in African-American and white American women. *Endocr Rev.* 2007 Dec; 28(7):763-77.
17. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, Berrino F, Tjønneland A, Bigaard J, Olsen A, Overvad K, Clavel-Chapelon F, Nagel G, Boeing H, Trichopoulos D, Economou G, Bellos G, Palli D, Tumino R, Panico S, Sacerdote C, Krogh V, Peeters PH, Bueno-de-Mesquita HB, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer.* 2004 Sep 20; 111(5):762-71.
18. Furberg AS, Veierød MB, Wilsgaard T, Bernstein L, Thune I. Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Aug 4; 96(15):1152-60.
19. Kabat GC, Kim M, Chlebowski RT, Khandekar J, Ko MG, McTiernan A, et al. A longitudinal study of the metabolic syndrome and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2009 Jul; 18(7):2046-53.
20. Osaki Y, Taniguchi S, Tahara A, Okamoto M, Kishimoto T. Metabolic syndrome and incidence of liver and breast cancers in Japan. *Cancer Epidemiol.* 2012 Apr; 36(2):141-7.
21. Colonna SV, Douglas Case L, Lawrence JA. A retrospective review of the metabolic syndrome in women diagnosed with breast cancer and correlation with estrogen receptor. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Jan; 131(1):325-31.
22. Bosco J.L., Palmer J.R., Boggs D.A., Hatch E.E., Rosenberg L. Cardiometabolic factors and breast cancer risk in U.S. black women. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Aug; 134(3):1247-56.

23. Reeves KW, McLaughlin V, Fredman L, Ensrud K, Cauley JA. Components of metabolic syndrome and risk of breast cancer by prognostic features in the study of osteoporotic fractures cohort. *Cancer Causes Control*. 2012 Aug; 23(8):1241-51.
24. Maiti B, Kundranda MN, Spiro TP, Daw HA. The association of metabolic syndrome with triple-negative breast cancer. *Breast Cancer Res Treat*. 2010 Jun; 121(2):479-83.
25. Ronco AL, De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Quarneti A. Diabetes, overweight and risk of postmenopausal breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012; 13(1):139-46.
26. Alokail MS, Al-Daghri N, Abdulkareem A, Draz HM, Yakout SM, Alnaami AM, et al. Metabolic syndrome biomarkers and early breast cancer in Saudi women: evidence for the presence of a systemic stress response and/or a pre-existing metabolic syndrome-related neoplasia risk? *BMC Cancer*. 2013 Feb 4;13:54.
27. Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, Montella M, Crispo A, Maurea N, et al. Homeostasis model assessment to detect insulin resistance and identify patients at high risk of breast cancer development: National Cancer Institute of Naples experience. *J Exp Clin Cancer Res*. 2013 Mar 14; 32:14.
28. Noh HM, Song YM, Park JH, Kim BK, Choi YH. Metabolic factors and breast cancer risk in Korean women. *Cancer Causes Control*. 2013 Jun; 24(6):1061-8.
29. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev*. 2007 Sep; 8(5):395-408.
30. Davis AA, Kaklamani VG. Metabolic syndrome and triple-negative breast cancer: a new paradigm. *Int J Breast Cancer*. 2012; 2012:809291.

31. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Rafaniello C, et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2013 Apr 8. [Epub ahead of print]
32. Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health: OpenEpi [computer program]. Versão 3.01. Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. Atualizado em 2013.
33. Brasil. Ministério da Saúde. Vigilância Alimentar e Nutricional - SISVAN. Orientações básicas para a coleta, o processamento, a análise de dados e a informação em serviços de saúde. Série A. Normas e Manuais Técnicos. Brasília (DF): Ministério da Saúde, 2004. 120 p.
34. World Health Organization (WHO). Physical status: the use and interpretation of anthropometry. WHO - Technical Report series, 854. Geneva: WHO, 1995.
35. National Institutes of Health (NIH). National Heart, Lung, and Blood Institute, NIH Office of Research on Women's Health, and Giovanni Lorenzini Medical Science Foundation. International Position Paper on Women's Health and Menopause: A Comprehensive Approach. Bethesda, Md: National Heart, Lung, and Blood Institute; 2002. NIH Publication No. 02-3284.
36. Associação Brasileira de Empresas de Pesquisa (ABEP). Critério de Classificação Econômica Brasil (CCEB). São Paulo: ABEP, 2012. 5p.
37. Matsudo SM, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev Bras Ativ Fis Saude*. 2001; 6(2):5-18.

ARTIGO**Versão em Português**

A versão em inglês do presente manuscrito será submetida para avaliação no periódico *Nutrition And Cancer*

**Síndrome metabólica e câncer de mama feminino: um estudo caso-
controle no Sul do Brasil**

BERGMANN, Rafaela Bülow ¹	bergmann.rafa@gmail.com
VALE, Idrejane Aparecida Vicari ²	idrejanev@gmail.com
PASTORE, Carla Alberici ^{1,3}	pastorecarla@yahoo.com.br
BIELEMANN, Renata Moraes ⁴	renatabielemann@hotmail.com
GONZALEZ, Maria Cristina ^{1,2}	cristinagbs@hotmail.com

¹Programa de Pós-graduação em Saúde e Comportamento, Universidade Católica de Pelotas, Brasil.

² Programa de Pós-graduação em Nutrição, Universidade Federal de Pelotas, Brasil.

³Faculdade de Nutrição, Universidade Federal de Pelotas, Brasil.

⁴Programa de Pós-graduação em Epidemiologia, Universidade Federal de Pelotas, Brasil.

Título abreviado: Síndrome metabólica e câncer

Abreviações não padronizadas:

SM: síndrome metabólica

CM: câncer de mama

Endereço para correspondência:

Rafaela Bülow Bergmann.

R. José Bonifácio, 45, Centro, Camaquã/RS/Brazil CEP: 96180-000.

Telefone: +55 (51) 82360436

Endereço de e-mail: bergmann.rafa@gmail.com

RESUMO

Objetivo: avaliar a associação entre síndrome metabólica e câncer de mama no Sul do Brasil.

Métodos: casos de câncer de mama e controles sem câncer, pareados para idade (\pm 5 anos) e fase da menopausa, foram entrevistados e solicitados a realizar exame de glicose, HDL-colesterol e triglicerídeos. Circunferência da cintura e pressão arterial foram mensuradas utilizando procedimentos padronizados. A síndrome metabólica foi considerada pelos critérios NCEP ATP III (2001) e IDF (2006).

Resultados: foram avaliados 82 casos e 82 controles. O risco para neoplasia foi 4,7 vezes maior em mulheres com a síndrome, por ambos critérios (NCEP ATP III: 95%IC: 2,14; 10,23; IDF: 95%IC: 2,13; 10,17), sendo também associado ao baixo HDL-colesterol (OR=2,88; 95%IC: 1,47; 5,67), bem como à pressão arterial sistólica (OR=7,3; 95%IC: 2,43; 21,91), diastólica (OR=4,56; 95%IC: 1,82; 11,44) e circunferência da cintura \geq 80 cm (OR=2,1 95%IC: 1,03; 4,42). Casos apresentaram mais alterações metabólicas do que controles (P < 0,001).

Conclusão: a síndrome metabólica foi fortemente associada ao risco de câncer de mama nas mulheres do Sul. Esta relação parece ser um alvo promissor na prevenção do câncer de mama, porém outros estudos que utilizem a mesma definição para a síndrome são necessários.

Palavras-chave: síndrome metabólica; câncer de mama; estudo caso-controle.

INTRODUÇÃO

O câncer de mama (CM) é o tipo mais comum de câncer entre mulheres de todo o mundo, representando ao redor de 25% de todos os tipos de câncer diagnosticados em 2012. É considerada a segunda causa de morte em mulheres nos países desenvolvidos e a primeira entre mulheres brasileiras (1,2). No Sul do Brasil, as últimas estimativas de incidência para CM mostraram que 70 a cada 100.000 mulheres seriam afetadas pela doença em 2014 (3).

Alguns fatores de risco modificáveis para o CM já são conhecidos e incluem o consumo de álcool, tabagismo, inatividade física e sobrepeso ou obesidade (para mulheres na pós-menopausa) (1,3). Apesar dos fatores já conhecidos, a prevenção primária para a neoplasia mamária ainda é um campo de pesquisa que poderia permitir intervenções futuras promissoras (1-3).

Recentemente tem sido sugerido que a Síndrome Metabólica (SM) poderia estar relacionada à carcinogênese da mama (4,5). A síndrome pode ser definida como um conjunto de anormalidades metabólicas, incluindo a obesidade abdominal, hiperglicemia, resistência à insulina, hipertensão e dislipidemia, condições frequentemente associadas ao excesso de peso, sedentarismo e hábitos alimentares inadequados (4,6). Diversos estudos foram conduzidos desde 2009 objetivando encontrar uma associação entre SM e CM (7-17), porém, diferentes conceitos foram utilizados para sua definição.

Apesar da maior parte dos estudos utilizar o critério proposto pelo *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Expert Panel III* (NCEP ATP III) (18,19), citado em pelo menos cinco estudos recentes sobre o tema (7,11-14), muitos utilizaram uma forma adaptada dessa definição, alterando o ponto de corte para cada um dos componentes metabólicos da

síndrome ou substituindo alguns destes. Por exemplo, alguns dos estudos conduzidos (11,15,17) não possuíam dados sobre o diagnóstico de gordura abdominal e consideraram "obesidade" como um componente geral para a presença tanto de circunferência da cintura (CC) elevada quanto do excesso de peso indicado pelo índice de massa corporal (IMC). Outros estudos prospectivos (9,10) não foram originalmente desenhados para avaliar SM, e por isso tinham dados incompletos, também sendo forçados a adaptar o critério diagnóstico de SM. Utilizar diferentes definições para a síndrome pode mudar também o mecanismo fisiopatológico que a relaciona ao CM.

Para estimular novas pesquisas sobre SM, um novo consenso da *International Diabetes Federation* (IDF) foi criado, na tentativa de uma definição mais precisa. Este novo critério pode ser utilizado por diferentes grupos de pesquisa e na prática clínica e permite que os resultados dos estudos sejam comparados e combinados independentemente do local onde sejam realizados (20,21).

Considerando a necessidade de outros estudos que adotem a mesma definição para a SM para entender sua relação com risco de CM, nosso objetivo foi avaliar pela primeira vez a associação entre SM e CM no Sul do Brasil, através de um estudo do tipo caso-controle, utilizando as definições do NCEP ATP III e IDF para a síndrome.

MÉTODOS

Amostra e desenho do estudo

Trata-se de um estudo do tipo caso-controle. Entre dezembro de 2013 e agosto de 2014, mulheres recém diagnosticadas com CM (últimos 6 meses), encaminhadas para o setor de oncologia do Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas e para o Centro de Radioterapia e Oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Pelotas, foram convidadas para participar do estudo, antes do início de qualquer tratamento adjuvante ou neoadjuvante. Mulheres que apresentassem um tumor recidivado, infecção por HIV, doenças renais, hepáticas ou cardiovasculares graves, hiper ou hipotireoidismo, limitações neurológicas ou de mobilidade, uso crônico de corticóides, marcapasso ou que tivessem sido identificadas com edema grave foram excluídas. Os centros de referência onde a pesquisa foi realizada recebem pacientes de mais de 20 cidades ao redor da Região Sul, todos conectados ao Sistema Único de Saúde.

Para compor o grupo controle, foram convidadas a participar do estudo, no mesmo período, mulheres que frequentavam o ambulatório de ginecologia vinculado às mesmas instituições. Estas deveriam ser pareadas em idade (± 5 anos) e fase da menopausa (pré ou pós-menopausa) com os casos. Além de não apresentarem nenhum dos fatores de exclusão, também não deveriam apresentar qualquer sinal de doença maligna.

Um cálculo para o tamanho de amostra foi conduzido previamente ao estudo, utilizando o software OpenEpi® (www.openepi.com). Esperando uma prevalência de 45% de SM entre os casos de CM e ao redor de 20% entre os controles, com um nível de confiança de 95% e poder de 80%, adotando-se um adicional de 20% para possíveis perdas e recusas e de 10% para possíveis

fatores de confusão, determinou-se a observação de pelo menos 162 indivíduos (81 casos e 81 controles) para compor a amostra.

Bioética

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Católica de Pelotas (No. 481.165). A pesquisa foi realizada de acordo com a Declaração de Helsinki (1989), da Associação Médica Mundial, e com a Resolução 466/2012. O termo de consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes antes da coleta de qualquer informação. Todas as pacientes identificadas com alterações metabólicas foram encaminhadas ao acompanhamento nutricional.

Avaliação da Síndrome Metabólica

Após terem aceitado participar do estudo, as mulheres foram entrevistadas e convidadas a fazer um exame de sangue simples para medir os níveis de glicose plasmática, HDL-colesterol (HDL-c) e triglicerídeos. Os exames foram feitos em laboratórios que atendessem à rede do Sistema Único de Saúde em cidades da região, conforme preferência das participantes. O resultado do teste foi coletado em um segundo encontro ou por telefonema. A circunferência da cintura (CC) foi medida com uma fita flexível e inextensível com comprimento de 150 centímetros e precisão de 0,1 cm, posicionada no ponto mais estreito entre a última costela e a crista ilíaca. A pressão arterial foi medida após um período de repouso de pelo menos cinco minutos, através de um monitor de pressão arterial automático digital, com manguito adaptado ao biotipo físico.

A SM foi identificada através de duas diferentes definições. De acordo com o critério NCEP ATP III (2001), foi diagnosticada se três dos cinco fatores estivessem presentes: pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg (ou hipertensão arterial sistêmica), CC ≥ 88 cm, HDL-colesterol < 50 mg/dl (ou medicação), triglicerídeos ≥ 150 mg/dl (ou medicação), e glicose de jejum > 110 mg/dl (ou diabetes tipo II). Considerando o consenso IDF (2006), a SM foi identificada pela presença essencial de obesidade abdominal (CC ≥ 80 cm), em adição a duas outras alterações metabólicas, que poderiam ser quaisquer das que seguem: pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg (ou hipertensão), HDL-colesterol < 50 mg/dl (ou medicação), triglicerídeos ≥ 150 mg/dl (ou medicação) e glicemia de jejum > 100 mg/dl (ou diabetes tipo II). Casos e controles foram comparados em relação à presença de SM (sim/não), ao número de anormalidades metabólicas (1-5), e de acordo com o ponto de corte adotado para cada componente da síndrome, em ambas as definições.

Outras medidas

O peso e a altura foram medidos no momento entrevista, utilizando procedimentos padronizados, e o IMC foi posteriormente calculado como peso (em kg) dividido pela altura (em metros) ao quadrado. A idade das participantes foi registrada, bem como o seu nível de escolaridade, classe socioeconômica e cor da pele auto-referida.

A atividade física foi avaliada através da versão longa do Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ) (22). As participantes foram consideradas ativas se atingissem a atual recomendação de pelo menos 150 minutos de atividade física moderada a vigorosa por semana, nos domínios de

lazer e deslocamento. Outras variáveis estudadas foram consumo de álcool pelo menos uma vez por semana (sim/não), tabagismo pelo menos uma vez por semana (sim/não), história familiar de CM (sim/não) ou outros tipos de câncer (sim/não), uso de terapia de reposição hormonal alguma vez (sim/não), idade da menarca, número de filhos, primeira gravidez após os 30 anos de idade (sim/não), aleitamento materno exclusivo ≥ 6 meses (sim/não) e meses totais da amamentação (o máximo de meses que amamentou uma criança). Tempo de exposição ao estrogênio foi calculado considerando os anos entre a idade da menopausa (ou idade atual para as mulheres na pré-menopausa) e idade da menarca.

Análise Estatística

As variáveis categóricas foram apresentadas como frequências absolutas e relativas e as variáveis contínuas como média \pm DP ou mediana e intervalo interquartil (IIQ). As diferenças de características básicas entre casos e controles foram testados pelo teste qui-quadrado de Pearson, teste t de Student e teste de Wilcoxon.

As variáveis que apresentaram $P \leq 0,2$ foram incluídas na análise ajustada. Foi utilizada Regressão Logística Condicional para dados pareados para determinar as razões das chances (OR) para o CM de acordo com o número ou tipo de alterações metabólicas e de acordo com a presença de SM (sim/não), em análises bruta e ajustada. O nível de significância foi fixado em 5%.

RESULTADOS

Características dos casos e controles

Após exclusões, 82 pacientes com CM e 82 controles pareados foram incluídos no estudo. As características básicas dos grupos estão dispostas na Tabela 1. Uma população bastante homogênea foi descrita. Características ligeiramente diferentes foram encontradas para cor da pele ($P = 0,097$), meses de amamentação ($P = 0,185$) e atividade física ($P = 0,160$), embora nenhuma diferença significativa tenha sido encontrada. Essas variáveis foram incluídas como possíveis fatores de confusão na análise ajustada.

Associação entre Síndrome Metabólica e Risco para Câncer de Mama

A Figura 1 mostra o número de componentes metabólicos alterados para casos e controles, utilizando ambas as definições (NCEP ATP III e IDF). Mulheres com CM mostraram um maior número de componentes da síndrome alterados do que aquelas que pertenciam ao grupo controle, independentemente do critério utilizado. Os controles foram mais propensos a ter até duas alterações metabólicas. O teste de heterogeneidade indicou uma associação significativa para o número de anormalidades metabólicas e a classificação de caso ou controle ($P < 0,001$), bem como para a alta prevalência de SM entre os casos de CM em relação aos controles, em ambas as definições ($P < 0,001$). De acordo com o critério NCEP ATP III, a SM foi prevalente em 53 (64,6%) pacientes com câncer de mama, em comparação com 24 (29,3%) controles. Pelo critério IDF, estes números foram de 56 (68,3%) e 27 (33%), respectivamente.

O risco ajustado para CM aumentou na presença de pelo menos três anormalidades metabólicas (Tabela 2). De acordo com o critério NCEP ATP III, a presença de três componentes alterados da SM foi associada a um risco 7,2 vezes maior de CM em relação à ausência de alterações (95%IC: 1,97; 26,11), e considerando o critério IDF, a razão de chances para o CM na presença de quatro ou mais anormalidades metabólicas foi de 27,01 (95%IC: 4,57; 160,70). A chance de ter câncer de mama foi 4,7 vezes maior em mulheres com diagnóstico de SM, independentemente da definição utilizada (NCEP ATP III: 95%IC: 2,14; 10,23; IDF: 95%IC: 2,13; 10,17).

Interações entre SM e estado menopausal para o risco de CM não foram estatisticamente significantes em ambas as definições (NCEP ATP III: $P = 0,620$; IDF: $P = 0,932$), indicando que o risco da neoplasia na presença de SM não foi diferente entre as mulheres pré e pós-menopausa.

Risco de câncer de mama conforme cada componente metabólico

A Tabela 3 mostra a análise bruta e ajustada para o risco de CM, considerando cada um dos componentes da SM (utilizando os pontos de corte de ambos os critérios NCEP ATP III e IDF). Glicemia ≥ 100 mg/dl ou ≥ 110 mg/dl não foi associada ao risco de malignidade. CC maior ou igual a 80 cm esteve relacionada a um risco 2,1 vezes maior para a neoplasia (95%IC: 1,03; 4,42), enquanto que a significância estatística foi limítrofe para CC ≥ 88 cm ($P = 0,050$). A dosagem de triglicerídeos ≥ 150 mg/dl associou-se com uma probabilidade 134% maior de ter CM na análise ajustada para os possíveis fatores de confusão entre os casos e controles (95%IC: 1,06; 5,15), mas a

significância estatística foi limítrofe após adicionar o ajuste para $CC \geq 80$ cm ($P = 0,058$).

HDL-c inferior a 50 mg/dl apresentou razão de chances de 2,88 para CM (95%IC: 1,47; 5,67). Após o ajuste para $CC \geq 80$ cm, o componente se manteve associado ao risco de neoplasia (OR = 2,58, 95%IC: 1,28; 5,18). Hipertensão arterial também foi associada ao CM. As mulheres que apresentaram pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg tiveram em média risco para o câncer 7,3 vezes maior do que os seus controles pareados (95%IC: 2,43; 21,91). Como no caso da análise envolvendo o HDL-c, a associação permaneceu significativa após ajuste adicional para CC. O risco de CM parece ser maior para pressão arterial sistólica do que diastólica, mesmo após o ajuste para CC, embora os intervalos de confiança de 95% tenham se sobreposto.

DISCUSSÃO

Com base nos resultados apresentados, a presença de SM foi fortemente associada ao CM recém-diagnosticado em mulheres do Sul do Brasil, independentemente da definição utilizada. Ter quatro ou mais anormalidades metabólicas representou um maior risco para CM quando comparado com a presença de três ou menos alterações. Sendo a ferramenta recomendada para identificar a obesidade abdominal em mulheres brasileiras (20,21), a CC \geq 80 cm apresentou uma contribuição independente para o risco de CM. No entanto, baixo HDL-c e altos níveis de pressão arterial sistólica e diastólica pareceram ser os componentes mais influentes da SM no aumento do risco para a neoplasia.

Os resultados do presente estudo acrescentam ao montante de evidências científicas e clínicas que a SM pode ser um novo alvo de intervenções para a prevenção do CM, mas mais estudos, principalmente longitudinais e prospectivos, são necessários para confirmar ou refutar os resultados apresentados. No entanto, deve-se sugerir que as intervenções que incidem sobre distúrbios do estado nutricional, obesidade abdominal e perfil lipídico sejam sempre consideradas como uma ferramenta geral para a prevenção em saúde e são especialmente necessárias em mulheres do Sul do Brasil.

Em 2009, um estudo longitudinal avaliou pela primeira vez a associação de SM ao risco de CM (7). Outros estudos surgiram desde então, com o objetivo de compreender a relação entre as duas patologias (8-17) e nestas investigações, o risco de CM em mulheres que apresentavam SM variou entre 0,83 (0,76; 0,90) e 5,79 (95%IC: 1,52; 22,0). A maioria dos resultados dessas

pesquisas apontaram para uma associação positiva entre as duas patologias (7, 9, 11-16) e apenas três recentes publicações demonstraram uma associação não significativa (8, 10, 17). Kabat et al. (7), também apontou para uma associação negativa ao classificar a presença da síndrome segundo o critério NCEP ATP III. Analisando esses resultados, é notável que o viés de publicação tenha que ser considerado.

Apesar da quantidade de associações positivas observadas, a maioria dos estudos utilizaram definições adaptadas para descrever a presença da síndrome. Por exemplo, Bosco et al. (10) utilizaram a presença de CC \geq 80 centímetros, hipertensão auto-referida e diabetes auto-referido (ou uso de medicamento) para definir a SM. Os três componentes devem ser identificados. Reeves et al. (9) também usou um critério não padronizado, considerando a SM como a presença de apenas dois dos mesmos componentes citados pelo estudo de Bosco et al. (10). Outras pesquisas também adaptaram a definição a síndrome e não consideraram HDL-c como um componente metabólico (8-10, 15-16). Apenas quatro estudos identificados até hoje utilizaram a mesma definição do NCEP ATP III para SM (7,11,13,14).

No Brasil, um único estudo foi realizado anteriormente, em 2011 (14). Com uma amostra de 81 casos e 81 controles, também pareados por idade (\pm 5 anos), um risco significativo para o CM relacionado à presença de SM foi encontrado de acordo com o critério NCEP ATP III (OR = 2,49, 95%IC: 1,17 ; 5,30). No entanto, foram avaliadas apenas mulheres na pós-menopausa.

Em relação aos baixos níveis de HDL-c, outros dois estudos que investigaram a relação ente SM e CM mostraram uma associação positiva desse componente com a neoplasia (12,13), de forma similar ao encontrado no

presente estudo. O estudo caso-controle retrospectivo de Capasso et al. (13) demonstrou que baixo HDL-c aumentou 1,29 vezes o risco relativo de câncer de mama (95%IC: 1,06; 1,56). Agnoli et al. (12), através de um estudo de caso-controle aninhado a uma coorte, também encontraram um risco significativo para CM quando HDL-c \leq 55 mg/dl (RR = 1,60, 95%IC: 1,10; 2,33). Justificando que era preciso levar em conta que as suas amostras de sangue foram armazenadas por um longo tempo (até 15 anos), Agnoli et al. mudaram os pontos de corte para cada componente da SM, determinando-os como os tercís mais altos ou mais baixos das distribuições nos controles. Usando sua própria definição para a síndrome, uma relação positiva para o risco de CM foi encontrada (RR = 1,58, 95%IC: 1,07; 2,33). Quando a análise foi realizada de acordo com o critério NCEP ATP III, nenhuma associação significativa foi observada (RR = 1,29, 95%IC: 0,80; 2,05), embora a presença de quatro ou mais componentes estivesse associada a um maior risco de CM quando comparado a nenhum componente (RR = 2,21, 95%IC: 1,00; 4,90).

Vários outros estudos que também exploraram a relação entre os componentes individuais da SM e o CM relataram uma associação negativa referente ao baixo HDL-c (11,14,17). Embora a relação entre os níveis de HDL-c e o risco de CM ainda seja um campo para pesquisas futuras, alguns dos possíveis caminhos que ligam as duas condições poderiam estar conectados ao efeito protetor das suas propriedades anti-inflamatórias relacionadas às doenças cardiovasculares. No entanto, outras investigações são necessárias para entender qual é a relevância fisiopatológica entre CM, doenças cardiovasculares e o perfil lipídico (23). Certamente, estudos adicionais devem explorar se o efeito no risco para CM está ligado à SM como uma única

entidade ou a seus componentes individuais, especialmente aos baixos níveis de HDL-c.

Quando a pressão arterial foi analisada como um único componente relacionado ao risco de CM, uma associação positiva foi encontrada no estudo de Kabat et al. (7) (RR = 1,55, 95%IC: 1,02; 2,36), Capasso et al. (13) (OR = 1,54, 95%IC: 1,05; 1,37) e Rosato et al. (15) (RR = 1,19, 95%IC: 1,07; 1,33). No estudo brasileiro anterior (14) a razão de chances encontrada foi maior do que nestas investigações (OR = 3,64, IC 95%: 1,89; 6,98), assim como a encontrada no presente estudo.

Assim como o conhecimento em torno do HDL-c, as associações entre hipertensão e CM permanecem com explicações pouco claras, mas podem ter alguns aspectos fisiopatológicos relacionados, incluindo aqueles envolvidos com uma resposta inflamatória subclínica (24). Apesar do efeito encontrado entre pressão arterial e CM no presente estudo, deve-se considerar que a medida poderia estar elevada entre os casos de câncer simplesmente devido ao estresse adicional por comparecer a uma consulta ao oncologista, além da ansiedade para saber as próximas etapas do tratamento médico. No entanto, os controles também poderiam ter sido identificados com estresse adicional, uma vez que foram igualmente recrutados previamente a uma consulta médica.

Em relação à obesidade abdominal, Capasso et al. (13) encontraram um risco positivo (OR = 2,66, 95%IC: 2,06; 3,49) para o CM, considerando a presença de CC > 88 cm. Resultados semelhantes foram descritos por Rosato et al. (OR = 1,22, 95%IC: 1,09; 1,36). Apesar da recomendação do ponto de corte de 80 cm para diagnosticar a obesidade abdominal em mulheres brasileiras (segundo a definição da IDF), Porto et al. (14) seguiram o critério

NCEP ATP III e utilizaram, como nos outros estudos, o limite de 88 centímetros, observando uma associação significativa com o risco de neoplasia (OR = 3,18; 95%IC: 1,45; 6,98). No presente estudo, a obesidade abdominal influenciou o risco de CM de acordo com ambos os critérios IDF (OR = 2,14, 95%IC: 1,03; 4,42) e NCEP ATP III (OR = 1,95, 95%IC: 1,00; 3,81), embora a associação segundo esta última definição tenha sido observada no limite da significância estatística.

Apesar de ser uma ferramenta prática para estimar a obesidade visceral, a CC pode ser, por vezes, mal interpretada na sua relação com o risco de CM, porque não pode informar descrições precisas em relação ao acúmulo de tecido adiposo na região. Pesquisas futuras também devem explorar métodos mais diretos e precisos para entender se o risco de CM está ligado à síndrome metabólica ou obesidade visceral.

Alterações de glicêmicas e resistência à insulina também foram anteriormente relacionadas ao CM. Mudanças nos sistemas hormonais, incluindo estrogênio, citocinas, insulina e fatores de crescimento semelhantes à insulina são condições que evidenciam o perfil do diabético. Estas mudanças podem influenciar a promoção do CM, uma vez que a maior parte dessas alterações hormonais está relacionada com a carcinogênese (4). Alguns efeitos mitogênicos sobre o tecido mamário também podem ser observados secundariamente à resistência à insulina e hiperinsulinemia (25), mas os níveis de glicose ≥ 100 mg/dl ou ≥ 110 mg/dl não foram relacionados ao risco de câncer no presente estudo.

Embora estudos demonstrem que podem haver distintos ou nenhum componente da SM influenciando individualmente a ocorrência do CM, a

coexistência entre os vários componentes aumenta o risco da doença, provavelmente porque diferentes vias moleculares são necessárias para induzir o crescimento do tumor mamário (13). Isso pode explicar o maior risco de CM encontrado com a presença de quatro ou mais componentes da SM, quando comparado com um menor número de alterações identificadas.

PONTOS FORTES E LIMITAÇÕES

As limitações deste estudo incluem o cálculo do tamanho da amostra, suficiente para explorar a relação entre SM e CM, mas insuficiente para determinar com precisão o risco estratificado pela fase da menopausa ou número de alterações metabólicas. O viés de memória que geralmente afeta estudos de caso-controle, também é uma limitação a ser considerada. Para evitar o viés de seleção, a captação dos voluntários foi aleatória e para minimizar o viés intra-investigadores, as pessoas que coletaram os dados foram treinadas antes do início e de forma recorrente durante o estudo. Outra limitação a ser considerada é que diferentes laboratórios avaliaram os parâmetros bioquímicos dos casos e controles, e assim, não houve uma padronização destes métodos. Por outro lado, não há qualquer razão para acreditar que os métodos utilizados nos controles tenham sido diferentes daqueles utilizados nos casos, de modo que qualquer diferença metodológica pode ser distribuída igualmente entre os grupos, sem acrescentar viés.

Casos e controles também foram ambos coletados em centros ligados ao Sistema Único de Saúde, e como tal, os controles teriam a chance de ser identificados no caso de serem diagnosticados com CM. Como ambos os grupos foram recrutados a partir das mesmas instituições públicas, no mesmo período, foi possível observar que não houve diferenças significativas entre as características básicas da amostra entre casos e controles, reforçando a descrição de uma população bastante homogênea. Apesar das limitações, este foi o primeiro estudo sobre SM e CM em mulheres do Sul do Brasil, e o primeiro estudo brasileiro que comparou os critérios do NCEP ATP III e da IDF

para diagnóstico de SM em relação ao risco de CM, considerando o pareamento dos controles para a idade e fase da menopausa.

CONCLUSÕES

Este estudo demonstrou que a SM esteve fortemente relacionada ao risco de CM entre as mulheres do Sul do Brasil, mesmo diagnosticada através do critério NCEP ATP III ou IDF. Apesar do ser evidente o recente interesse científico em explorar a relação entre as duas condições, o viés de publicação, fenômeno bem conhecido em que os resultados positivos têm uma melhor chance de serem publicados, deve ser considerado antes que conclusões sejam formuladas. Além disso, os estudos já realizados não utilizaram a mesma definição para a SM, o que pode alterar a explicação sobre o mecanismo fisiológico subjacente que liga as duas condições. Embora neste estudo a elevada pressão arterial ($\geq 130/85$ mmHg), a obesidade abdominal (CC ≥ 80 cm) e os baixos níveis de HDL-c (< 50 mg/dl) terem sido identificados como componentes isolados associados ao CM, é mais provável que a interação entre várias alterações metabólicas sejam o caminho fisiopatológico que liga a SM ao risco de CM. Mais estudos que utilizem a mesma definição para a síndrome são necessários, mas parece que este pode ser um alvo promissor para a prevenção do câncer de mama.

AGRADECIMENTOS:

Gostaríamos agradecer ao setor de oncologia do Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas, ao Centro de Oncologia e Radioterapia da Santa Casa de Misericórdia de Pelotas e ao Ambulatório de Ginecologia da Universidade Federal de Pelotas, por permitirem esta pesquisa. Agradecemos também a todas as participantes, porque sem elas esta pesquisa nunca teria sido feita.

Os autores declaram que não há conflito de interesses.

Endereço para correspondência: Rafaela B. Bergmann, R. José Bonifácio, 45, Centro, CEP 96180-000, Camaquã-RS, Brasil. Telefone +55 51 82360436. E-mail: bergmann.rafa@gmail.com.

REFERÊNCIAS:

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2014. Atlanta: American Cancer Society, 2014.
2. Schmidt MI, Duncan BB, e Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *The Lancet*, 377(9781):1949-1961, 2011.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2014.
4. Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *Am J Clin Nutr*, 86:s823–835, 2007.
5. Vona-Davis L, Howard-MCNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome and breast cancer. *Obes Rev*, 8:395 – 408, 2007.
6. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109(3):433-438, 2004.
7. Kabat GC, Kim M, Chlebowski RT, Khandekar J, Ko MG, et al. A longitudinal study of the metabolic syndrome and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(7):2046-2053, 2009.
8. Bjørge T, Lukanova A, Jonsson H, Tretli S, Ulmer H, et al. Metabolic Syndrome and Breast Cancer in the Me-Can Project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19(7):1737-1745, 2010.

9. Reeves KW, McLaughlin V, Fredman L, Ensrud K, Cauley JA. Components of metabolic syndrome and risk of breast cancer by prognostic features in the study of osteoporotic fractures cohort. *Cancer Causes Control*, 23(8):1241-1251, 2012.
10. Bosco J.L., Palmer J.R., Boggs D.A., Hatch E.E., Rosenberg L. Cardiometabolic factors and breast cancer risk in U.S. black women. *Breast Cancer Res Treat*, 134(3):1247-1256, 2012.
11. Osaki Y, Taniguchi S, Tahara A, Okamoto M, Kishimoto T. Metabolic syndrome and incidence of liver and breast cancers in Japan. *Cancer Epidemiol*, 36(2):141-147, 2012.
12. Agnoli C, Berrino F, Abagnato CA, Muti P, Panico S, *et al.* Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 20(1):41-48, 2010.
13. Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, Crispo A, Montella M, *et al.* Metabolic syndrome affects breast cancer risk in postmenopausal women. *Cancer Biol Ther*, 10(12):1240-1243, 2010.
14. Porto LA, Lora KJ, Soares JC, Costa LO. Metabolic syndrome is an independent risk factor for breast cancer. *Arch Gynecol Obstet*, 284(5):1271-1276, 2011.
15. Rosato V, Bosetti C, Talamini R, Levi F, Montella M, *et al.* Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol*, 22(12):2687-2692, 2011.
16. Ronco AL, De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Quarneti A. Diabetes, overweight and risk of postmenopausal breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev*, 13(1):139-146, 2012.

17. Noh HM, Song YM, Park JH, Kim BK, Choi YH. Metabolic factors and breast cancer risk in Korean women. *Cancer Causes Control*, 24(6):1061-1068, 2013.
18. Adult Treatment Panel III. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106:3143–3421, 2002.
19. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486–2497, 2001.
20. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, 23:469-480, 2006.
21. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome— a new worldwide definition. *Lancet*, 366:1059–1062, 2005.
22. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*, 35(8):1381–1395, 2003.
23. McGrowder D1, Riley C, Morrison EY, Gordon L. The Role of High-Density Lipoproteins in Reducing the Risk of Vascular Diseases, Neurogenerative Disorders, and Cancer. *Cholesterol*, 2011. Article ID 496925, 9 pages, 2011. doi:10.1155/2011/496925.
24. Cheng Z, Vapaatalo H, Mervaala E. Angiotensin II and vascular inflammation. *Med Sci Monit* 11(6):RA194–RA205, 2005.

25. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 33:283–303, 2004.

TABELAS

FIGURAS

Legenda da Figura

Figura 1. Síndrome metabólica e número de alterações metabólicas de acordo com os critérios NCEP ATP III e IDF.

TABELA 1

Distribuição das características entre casos e controles

Característica	Casos de câncer de mama (n=82)	Controles (n=82)	P
Idade – mediana (IIQ)	56 (47 ; 54)	54 (45 ; 62)	0,287
Cor da pele - n (%)			0,097
Branca	57 (69,5)	57 (69,5)	
Parda	21 (25,6)	14 (17,1)	
Negra	4 (4,9)	11 (13,4)	
Educação - n (%)			0,251
Analfabeto / até 4ª série	30 (36,6)	24 (29,3)	
Até 8ª série	28 (34,2)	39 (47,6)	
Ensino médio	17 (20,7)	16 (19,5)	
Graduação	7 (8,5)	3 (3,7)	
Classe socioeconômica - n (%)			0,8
A	1 (1,2)	0 (0)	
B	18 (22)	18 (22)	
C	37 (45,1)	42 (50)	
D/E	26 (31,7)	23 (28)	
Meses de amamentação – mediana (IIQ)	4,5 (1 ; 17)	6 (3 ; 18)	0,185
Idade da mecarca - média (± DP)	12,9 (± 1,7)	13,2 (± 1,8)	0,315
Pós-menopausa - n (%)	53 (64,6)	53 (64,6%)	1,0
Anos de exposição a estrogênio – mediana (IIQ)	35 (29 ; 38)	33,5 (27 ; 37)	0,203
Numero de filhos - n (%)			0,624
0	8 (9,8)	7 (8,5)	
1	20 (24,4)	13 (15,9)	
2	26 (31,6)	34 (41,4)	
3	14 (17,1)	14 (17,1)	
4 ou mais	14 (17,1)	14 (17,1)	
Primeira gestação após os 30 anos - n (%)	9 (12,2)	8 (10,7)	0,774
Nunca fez TRH - n (%)	74 (90,2)	74 (90,2)	1,0
Fumo pelo menos 1 vez por semana - n (%)	31 (37,8)	32 (39)	0,872
Álcool pelo menos 1 vez por semana - n (%)	7 (8,5)	9 (11)	0,599
Amamentação exclusiva ≥ 6 meses - n (%)	30 (44,8)	33 (47,1)	0,781
História familiar de câncer de mama - n (%)	25 (30,5)	18 (22)	0,214
História familiar de outro câncer - n (%)	52 (63,4)	46 (56,1)	0,339
Atividade física (150 min/semana) - n (%)	36 (43,9)	45 (54,9)	0,160
IMC - n (%)			0,703
Eutrofia	21 (25,6)	22 (26,9)	
Sobrepeso	29 (35,4)	33 (40,2)	
Obesidade	32 (39)	27 (32,9)	

IIQ: Intervalo interquartil; IMC: Índice de massa corporal. TRH: terapia de reposição hormonal

TABELA 2

Risco de câncer de mama de acordo com a presença de síndrome metabólica e número de anormalidades metabólicas

	NCEP ATP III	P	IDF	P
	OR* (95%IC)		OR* (95%IC)	
Número de anormalidades metabólicas		<i>0,002</i>		<i><0,001</i>
0	Ref.		Ref.	
1	2,05 (0,61; 6,94)		4,62 (0,84; 25,35)	
2	2,30 (0,65; 8,11)		3,14 (0,55; 18,12)	
3	7,18 (1,97; 26,11)		10,08 (1,82; 55,91)	
4 ou mais	10,41 (2,70; 40,23)		27,01 (4,57; 160,70)	
Presença de SM	4,68 (2,14; 10,23)	<i><0,001</i>	4,65 (2,13; 10,17)	<i><0,001</i>

IC: Intervalo de confiança; **IDF:** *International Diabetes Federation*; **NCEP ATP III:** *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Expert Panel III*; **SM:** Síndrome metabólica.

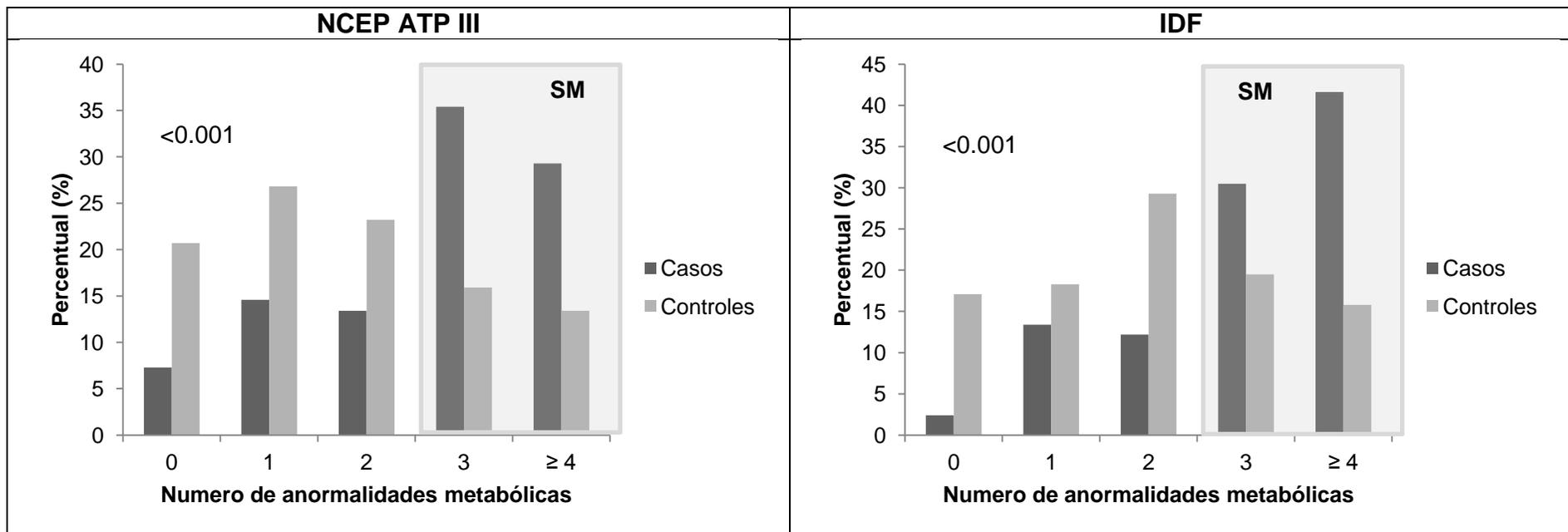
* Ajustado para meses totais de amamentação, cor da pele e atividade física.

TABELA 3

Risco de cancer de mama conforme ponto de corte de cada componente metabólico de ambos critérios NCEP ATP III e IDF

	Análise Bruta		Modelo 1		Modelo 2	
	OR (95%IC)	P	OR (95%IC)	P	OR (95%IC)	P
CC ≥ 80 cm	2,27 (1,12; 4,62)	0,023	2,14 (1,03; 4,42)	0,040	----	---
CC ≥ 88 cm	2,07 (1,09; 3,92)	0,025	1,95 (1,00; 3,81)	0,050	----	---
HDL-c < 50mg/dl	2,50 (1,35; 4,65)	0,004	2,88 (1,47; 5,67)	0,002	2,58 (1,28; 5,18)	0,008
Triglicerídeos ≥ 150 mg/dl	1,60 (0,84; 3,05)	0,153	2,34 (1,06; 5,15)	0,035	2,15 (0,97; 4,76)	0,058
Glicemia ≥100 mg/dl	1,29 (0,64; 2,59)	0,481	1,35 (0,66; 2,77)	0,417	1,11 (0,52; 2,38)	0,780
Glicemia ≥110 mg/dl	1,33 (0,56; 3,16)	0,514	1,50 (0,61; 3,68)	0,375	1,29 (0,51; 3,27)	0,597
Pressão arterial sistólica ≥ 130 mmHg	6,50 (2,27; 18,62)	<0,001	7,30 (2,43; 21,91)	<0,001	6,75 (2,22; 20,54)	0,001
Pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg	3,57 (1,54; 8,26)	0,003	4,56 (1,82; 11,44)	0,003	4,25 (1,67; 10,81)	0,002

CC: circunferência da cintura; **IC:** Intervalo de confiança; **HDL-c:** HDL-colesterol; **Modelo 1** – Ajustado para meses totais de amamentação, cor da pele e atividade física; **Modelo 2** – Ajustado para o Modelo 1 + circunferência da cintura ≥ 80cm.



IDF: *International Diabetes Federation*; **NCEP ATP III:** *National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Expert Panel III*; **SM:** *Síndrome Metabólica*.

ARTIGO

Versão em Inglês

**Metabolic Syndrome and female breast cancer: a case-control study in
Southern Brazil**

BERGMANN, Rafaela Bülow ¹	bergmann.rafa@gmail.com
VALE, Idrejane Aparecida Vicari ²	idrejanev@gmail.com
PASTORE, Carla Alberici ^{1,3}	pastorecarla@yahoo.com.br
BIELEMANN, Renata Moraes ⁴	renatabielemann@hotmail.com
GONZALEZ, Maria Cristina ^{1,2}	cristinagbs@hotmail.com

¹Postgraduate Program in Health and Behavior, Catholic University of Pelotas, Brazil.

²Postgraduate Program in Nutrition, Federal University of Pelotas, Brazil.

³Nutrition College, Federal University of Pelotas, Brazil.

⁴Postgraduate Program in Epidemiology, Federal University of Pelotas, Brazil.

Short title: Metabolic Syndrome and cancer

Non-standard abbreviations:

MetS: Metabolic syndrome

BC: Breast cancer

Address for correspondence:

Rafaela Bülow Bergmann.

R. José Bonifácio, 45, Centro, Camaquã/RS/Brazil CEP: 96180-000.

Telephone: +55 51 82360436

E-mail address: bergmann.rafa@gmail.com

ABSTRACT

Objective: To evaluate the association between Metabolic Syndrome and breast cancer in Southern Brazil.

Methods: Breast cancer patients and controls without malignant disease, matched for age (± 5 years) and menopausal status, were interviewed and asked to make a glucose, HDL-cholesterol and triglycerides test. Waist circumference and blood pressure were measured using standardized procedures. Metabolic Syndrome was considered by NCEP ATP III (2001) and IDF (2006) definitions.

Results: Eighty-two cases and matched controls were evaluated. Risk of breast cancer was 4.7 times higher in females with metabolic syndrome for both definitions (NCEP ATP III: 95%CI: 2.14; 10.23; IDF: 95%CI: 2.13; 10.17). Low HDL-cholesterol was related to cancer risk (OR = 2.88; 95%CI: 1.47; 5.67) as well as high systolic (OR = 7.3; 95%CI: 2.43; 21.91) and diastolic blood pressure (OR = 4.56; 95%CI: 1.82; 11.44), and waist circumference ≥ 80 cm (OR = 2.1 95%CI: 1.03; 4.42). Cases were more likely to have three, four or more metabolic alterations than controls ($P < 0.001$).

Conclusions: metabolic syndrome was strongly associated with breast cancer risk among southern Brazilian females. More studies using the same definition for the syndrome are needed, but it seems that this may be a promising target for breast cancer prevention.

Keywords: Metabolic syndrome; breast cancer; case-control study.

INTRODUCTION

Breast cancer (BC) is the most common type of cancer among women worldwide, representing about 25% of all cancers diagnosed in women in 2012. It is considered the second cause of cancer death in females in high-income countries and the leading cause among Brazilian females (1,2). In Southern Brazil, the latest estimates for BC incidence showed that over 70 for every 100.000 women would be affected in 2014 (3).

Some potentially modifiable risk factors associated with BC are already known and include alcohol consumption, long-term heavy smoking, physical inactivity and overweight or obesity (for postmenopausal BC) (1,3). Despite this knowledge, primary prevention of this malignancy is still a field of research that could allow promising future interventions (1-3).

Recently it has been suggested that Metabolic Syndrome (MetS) may play a role in breast carcinogenesis (4,5). MetS can be defined as a cluster of abnormalities, including abdominal obesity, high fasting glucose levels, insulin resistance, high blood pressure and dyslipidemia, conditions often associated with overweight, lack of physical activity and a low quality diet (4,6). Several studies have been carried out since 2009 to investigate an association between MetS and BC (7-17), but they used distinct definitions for the syndrome.

Although the most used concept for MetS was from the National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Expert Panel III (NCEP ATP III) (18,19), cited in at least five recent studies (7,11-14), many investigations used their own definition for MetS, changing the cutoff point for each component of the syndrome or replacing important data. For example, some researches (11,15,17) had no information of abdominal obesity and considered "obesity" as

a general component for the presence of raised waist circumference (WC) and/or Body Mass Index (BMI). Other prospective studies (9,10) had their data incomplete and also had to adapt MetS definition. Using different concepts for MetS may also change the explanation about the underlying physiopathology mechanism that links the syndrome to BC risk.

To stimulate new researches about MetS the International Diabetes Federation (IDF) consensus was created in an attempt to define the syndrome more precisely. This new concept should be used by different clinical and research groups, allowing results comparisons and combinations in different locations in the world (20,21).

From the need of more researches that adopt the same MetS definition to understand its relationship to BC risk, this study was aimed at assessing, for the first time, the association between MetS and BC in Southern Brazil in a case-control design, using the NCEP ATP III and the IDF definitions for the syndrome.

SUBJECTS AND METHODS

Study Design and Sample

This is a case-control study. Between December 2013 and August 2014, newly diagnosed (within 6 months) BC female patients referred to the oncology sector of the Teaching Hospital of the Federal University of Pelotas and to the Radiotherapy and Oncology Center of Santa Casa de Misericórdia of Pelotas were invited to the study, before starting any adjuvant or neoadjuvant treatment. Women with a recidivated tumor, HIV infection, renal, heart or liver disease, hypothyroidism or hyperthyroidism, mobility or neurological limitations, chronic use of corticosteroids, pacemakers or identified with severe edema were excluded. The reference centers where this research was conducted receive patients from more than 20 cities around the South Brazilian region, all linked to the Brazilian Unified Health System.

Control females were matched for age (± 5 years) and menopausal status (pre and post-menopausal) with cancer patients. Apart from being free from all the exclusion criteria used for BC cases, controls should also have no signs of malignant disease. These women were invited to participate in the study while frequenting the Gynecologic Ambulatory of the same institutions, in the same period.

A sample size calculation was also conducted prior to the study, using the OpenEpi® software (www.openepi.com). Expecting a prevalence of 45% of MetS among cases and around 20% in controls, with a confidence level of 95% and power of 80%, adopting an additional of 20% for potential losses and refusals and 10% for possible confounding factors, it was estimated a minimal of 162 individuals (81 cases and 81 controls) to compose the sample.

Bioethics

The study has been approved by the Ethics in Research Committee of Catholic University of Pelotas (No. 481.165) and was carried out in accordance to the Declaration of Helsinki (1989) of the World Medical Association and with the Brazilian Ethics Resolution 466/2012. Written informed consent was obtained from all participants prior to the collection of any information. All patients identified with metabolic abnormalities were referred to nutritional counseling.

Metabolic Syndrome Evaluation

After agreement to participate in the study, women were interviewed and asked to make a simple blood test to measure plasma glucose levels, HDL-cholesterol (HDL-c) and triglycerides. Tests were performed in laboratories belonging to the Brazilian Unified Health System network, in regional cities as preferred by each participant. The test result was collected in a second contact with the patient or by phone calls. Waist circumference (WC) was measured with a flexible and inelastic tape with extension of 150 cm and division of 0.1 cm, positioned at the narrowest point between the lowest rib and the iliac crest. Blood pressure was measured after a resting period of at least five minutes, and was performed with a digital automatic blood pressure monitor, cuff adapted to the physical biotype.

MetS was considered by two different definitions. According to NCEP ATP III (2001) concept, the syndrome was diagnosed if three of the five factors were present: blood pressure $\geq 130/85$ mmHg (or Hypertension), WC ≥ 88 cm, HDL-cholesterol < 50 mg/dl (or medication use), triglycerides ≥ 150 mg/dl (or

medication use), and fasting glucose >110 mg/dl (or type II diabetes). Considering the IDF (2006) consensus, MetS was identified with the essential presence of abdominal obesity ($WC \geq 80$ cm), in addition of two other metabolic abnormalities, that could be any of the following: blood pressure $\geq 130/85$ mmHg (or Hypertension), HDL-cholesterol < 50 mg/dl (or medication use), triglycerides ≥ 150 mg/dl (or medication use), and fasting glucose >100 mg/dl (or type II diabetes). Cases and controls were compared in relation to the presence of diagnosed MetS (yes/no), number of metabolic abnormalities identified (1 to 5) for each definition, and according to each metabolic abnormality cutoff point.

Other Measurements

Weight and height were measured in the interview moment using standardized procedures and body mass index (BMI) was calculated as weight in kg divided by height in m squared. Age of the participants was recorded, as well as their educational level, socioeconomic status and self-reported skin color.

Physical activity was assessed using the long version of the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ) (22). Participants were considered active if they reached the current guidelines recommendation of at least 150 minutes of moderate-to-vigorous physical activity per week, in leisure-time and commuting domains. Other variables considered were alcohol consumption at least once a week (yes/no), smoking at least once a week (yes/no), family history of breast cancer (yes/no) or other types of cancer (yes/no), use of hormone replacement therapy (yes/no), age of menarche, number of births, first pregnancy after 30 years old (yes/no), exclusive breastfeeding ≥ 6 months

(yes/no) and total months of breastfeeding (the maximum of months breastfeeding one child). Time of estrogen exposure was calculated considering the years between age of menopause (or actual age for premenopausal women) and age of menarche.

Statistical Analysis

Categorical variables were presented as absolute and relative frequencies whereas continuous variables were presented as mean \pm SD or median and interquartile range (IQR). Differences between basic characteristics in cases and controls were tested by the Pearson's chi-squared test, Student's t test and Wilcoxon signed-rank test.

Variables that showed $P \leq 0.2$ were included in the adjusted analysis. Conditional logistic regression for matched data was used to determine the odds ratios (OR) of BC according to number or type of metabolic abnormalities and presence of MetS in crude and adjusted analyses. Significance level was set in 5%.

RESULTS

Characteristics of Breast Cancer Patients and Controls

After exclusions, 82 BC patients and 82 matched controls were included in the study. The basic characteristics of patients and controls are presented in Table 1. A very homogeneous population was described when comparing groups. Slightly differences between cancer patients and controls were found for skin color ($P = 0.097$), months of breastfeeding ($P = 0.119$) and physical activity ($P = 0.160$), although there was no significant differences for any characteristic. These variables were included as possible confounders in the adjusted analyses.

Association between Metabolic Syndrome and Breast Cancer risk

Figure 1 shows the number of metabolic abnormalities for cases and controls, using both NCEP ATP III and IDF definitions. Females with BC showed a greater number of metabolic abnormalities than those who belonged to the control group, independently of the criteria used to define MetS. Controls were more likely to have zero, one or two metabolic alterations. The test for heterogeneity indicated a significant association between number of metabolic abnormalities and case or control status ($P < 0.001$) as well as the higher prevalence of MetS among BC cases in comparison to controls, in both definitions ($P < 0.001$). Defined by the NCEP ATP III concept, MetS was prevalent in 53 (64.6%) BC patients, compared to 24 (29.3%) controls. By the IDF criteria, the numbers were of 56 (68.3%) and 27 (33%), respectively.

Adjusted risk for BC increased in the presence of at least three metabolic abnormalities (Table 2). According to the NCEP ATP III definition, the presence

of three altered MetS components was associated with a risk 7.2 times higher of BC when compared to females without any metabolic abnormality (95%CI: 1.97; 26.11). Considering the IDF definition, the odds ratio for BC in the presence of four or more metabolic abnormalities was 27.01 (95%CI: 4.57; 160.70). Risk of BC was 4.7 times higher in females diagnosed with MetS independently of the definition used (NCEP ATP III: 95%CI: 2.14; 10.23; IDF: 95%CI: 2.13; 10.17).

Interactions between MetS and menopausal status for the risk of BC were not statistically significant in both criteria (NCEP ATP III: $P = 0.620$; IDF: $P = 0.932$), indicating that the risk of BC in the presence of MetS was not different between pre and postmenopausal females.

Breast cancer Risk according to each component of Metabolic Syndrome

Table 3 shows the crude and adjusted analyses for BC risk considering each MetS components (using the cutoff points from both NCEP ATP III and IDF criteria). Blood glucose ≥ 100 mg/dL or ≥ 110 mg/dL were not associated with BC risk. WC greater or equal than 80 cm was related to a risk 2.1 times higher of having BC (95%CI: 1.03; 4.42), whereas statistical significance was borderline regarding WC ≥ 88 cm ($P = 0.050$). Triglycerides levels ≥ 150 mg/dL were associated with a 134% higher likelihood of having BC in analysis adjusted for factors who were almost different between cases and controls (95%CI: 1.06; 5.15), but the statistical significance was borderline after adjustment for WC ≥ 80 cm ($P = 0.058$).

HDL-c lower than 50 mg/dL presented an odds ratio of 2.88 for BC (95%CI: 1.47; 5.67). After adjustment for WC ≥ 80 cm, low HDL-c levels remained associated with BC risk (OR = 2.58; 95%CI: 1.28; 5.18). Elevated

systolic and diastolic blood pressure were also associated with a greater likelihood of having BC. Females presenting systolic blood pressure \geq 130mmHg had an average risk of BC 7.3 times higher than their counterparts (95%CI: 2.43; 21.91). As the case of analysis regarding HDL-c, associations remained significant after adjustment for WC. Risk of BC seems to be higher for systolic than diastolic blood pressure, even after adjustment for raised WC, although 95% confidential intervals overlapped.

DISCUSSION

Based in the presented findings, the presence of MetS was strongly associated with newly diagnosed BC in southern Brazilian females, independently of the definition used. Having four or more metabolic abnormalities represented a higher risk for BC when compared to the presence of three or less metabolic alterations. As a more recommended tool to identify abdominal obesity in southern females, WC \geq 80cm had an independent contribution for BC risk. However, low HDL-c and high systolic or diastolic blood pressure levels seemed to be the most influent components of MetS in increasing the risk of newly diagnosed BC.

The results from the current study add to the mounting scientific and clinical evidence that MetS may be a new target for BC prevention, but further studies, mainly designed as prospective longitudinal investigations, are needed to confirm or refute the presented results. Nevertheless, it should be always suggested that interventions that focus on nutritional status disorders, abdominal obesity and blood lipid profile must be always considered as a general tool for health prevention and are specially needed in southern Brazilian females.

In 2009, a longitudinal study assessed for the first time the association of MetS *per se* with BC risk (7). Other studies emerged since then, aiming to comprehend the relationship between these two pathologies (8-17). Risk of BC in females with MetS ranged from 0.83 (0.76;0.90) to 5.79 (95%CI: 1.52; 22.0) in these investigations. The majority of results from these investigations pointed to a positive association between MetS and BC (7, 9, 11-16) and only three recent publications showed a non-significant association (8, 10, 17). Kabat et al

(7) also pointed to a negative association when using the NCEP ATP III criteria. Examining these results, it's remarkable that publication bias have to be considered.

Despite the amount of positive associations observed, most of the studies used adapted definitions to describe the presence of the syndrome. For example, Bosco et al. (10) used the presence of WC \geq 80cm, self-reported hypertension and self-reported diabetes (or medication use) to define the presence of MetS. The three components should be identified. Reeves et al. (9) also used a non standard criteria for MetS, considering it as the presence of only two of the same components cited by the study of Bosco et al. (10) Several investigations also adapted MetS definition and didn't considered HDL-c as a metabolic component (8-10, 15,16). Only four studies identified until today used the same NCEP ATP III definition for MetS (7,11,13,14).

In Brazil, a single study was previously conducted in 2011 (14). With a sample of 81 cases and 81 controls, also matched for age (\pm 5 years), a significant risk for BC related to the presence of MetS according to the NCEP ATP III definition was found (OR = 2.49; 95%CI: 1.17; 5.30). However, only postmenopausal women were evaluated.

In relation to low HDL-c levels, two others studies that investigated MetS and BC risk showed a positive association of this single component with BC (12,13), as found in the current investigation. The nested case-control observational retrospective study from Capasso et al. (13) found that low HDL-c enlarged 1.29 times the relative risk for breast cancer (95%CI: 1.06; 1.56). Agnoli et al. (12), through a case-control study nested in the ORDET cohort, also found a significant risk of BC when HDL-c \leq 55 mg/dL (RR = 1.60; 95%CI:

1.10; 2.33). Justifying that it was necessary to take into account that their blood samples were stored for a long time (up to 15 years), Agnoli et al. changed the cutoff points for each component of MetS, determining them as the highest or lowest tertiles of the distributions in controls. Using their own definition for the syndrome, a positive risk relationship with BC was found (RR = 1.58; 95%CI: 1.07; 2.33). When analysis were conducted according to NCEP ATP III definition, no significant association (RR 1.29; 95%CI: 0.80; 2.05) was observed, although the presence of four or more components with NCEP cutoffs was associated with a higher risk of BC than no components (RR = 2.21; 95%CI: 1.00; 4.90).

Several other studies that also explored the relation of single MetS components and BC reported a negative association for HDL-c levels (11,14,17). Although HDL-c levels and its relation to BC risk are still a field for future researches, some of the potential pathways that link the two conditions could be connected to the protective effect of its anti-inflammatory properties related to cardiovascular diseases, but further scientific explorations are needed to understand which is the pathological relevance among BC, cardiovascular diseases and the lipid profile (23), and certainly more studies should explore whereas the effect of BC risk is linked to MetS as a single entity or its single components, specially low HDL-c levels.

When blood pressure was analyzed as a single component related do BC risk, a positive association was found in the study of Kabat et al.(7) (RR = 1.55; 95%CI: 1.02; 2.36), Capasso et al (13) (OR = 1.54; 95%CI: 1.05; 1.37) and Rosato el al.(15) (RR = 1.19; 95%CI: 1.07;1.33). The previous Brazilian

investigation (14) found a stronger estimated risk (OR = 3.64; 95%CI: 1.89; 6.98), as we found in the present study.

As the knowledge around HDL-c, associations between Hypertension and BC remain with unclear explanations but may have some linked pathophysiologic ways, including those involved in subclinical inflammation response (24). Regardless of the adverse effect of high blood pressure found in the present study, it should be considered that the measurement could be elevated in cases because of the additional stress of attending an oncology consultation appointment and anxiety to know the next treatment advices from the doctor. However, controls could be also with an additional stress since they were also recruited in a medical consultation.

Regarding abdominal obesity, Capasso et al. (13) found a positive risk (OR = 2.66; 95%CI: 2.06; 3.49) for BC considering the presence of WC > 88cm, and similar results were described by Rosato et al. (OR = 1.22; 95%CI: 1.09; 1.36). Although the IDF recommendation to use the cutoff point of 80 cm to diagnose abdominal obesity in Brazilian women, Porto et al (14) followed the NCEP ATP III criteria and also used 88 cm, observing a significant association with BC risk (OR = 3.18; 95%CI: 1.45; 6.98). In the present study, abdominal obesity influenced BC risk according to both IDF (OR = 2.14; 95%CI: 1.03; 4.42), and NCEP ATP III concept (OR = 1.95; 95%CI: 1.00; 3.81), although the association has been borderline for the NCEP ATP III definition.

Although being a practical tool to estimate visceral obesity, WC can be sometimes dismissed in its relation with BC risk, because it cannot perform precisely descriptions of abdominal adipose tissue. Researches should also

explore more direct and precise methods for the evaluation of abdominal obesity to understand whereas BC risk is linked to MetS or visceral obesity.

Glucose alterations and insulin resistance have also been previously suggested to be related to BC risk. Changes in hormonal systems including estrogen, cytokines, insulin and insulin-like growth factors, conditions that underline the diabetic profile, may influence the promotion of BC, as the most part of these hormonal alterations are related to carcinogenesis (4). Insulin resistance and its secondary hyperinsulinemia may also have some mitogenic effects on breast cancer tissue (25), but glucose levels ≥ 100 mg/dL or ≥ 110 mg/dL were not related to BC risk in the present study.

Although studies can show that distinct or none of the MetS components individually influence breast carcinogenesis, the coexistence among several components increases BC risk, probably because different molecular pathways are needed to induce breast tumor growth (13), and this could explain the higher risk of BC cases found for four or more components of MetS, when comparing to less identified metabolic alterations.

LIMITATIONS AND STRENGTHS

Limitations of this study include the sample size calculation, enough to explore the relationship between MetS and BC risk, but not sufficient to determine precisely the risk of BC stratified by menopausal status or number of metabolic alterations. Another major limitation to be considered is the recall bias that usually affects case-control studies. Regarding the selection of controls, an effort was given to avoid selection bias by performing a random selection of the volunteers identified as possible matched controls. Also, to minimize intrainvestigators bias, people who collected the data were commonly well trained before the beginning and during the study. Another limitation to be considered is that several laboratories evaluated the biochemical parameters of cases and controls and thus, there was no standardization of methods. On the other hand, there is no reason to believe that methods used in controls were different from those used in the cases, so that any methodological difference may be equally distributed between groups, not adding bias.

Cases and controls were also both collected in centers linked to the Brazilian Unified Health System, and as so, controls would have the chance to be identified in case of becoming a breast cancer patient. As both groups were recruited from the same public institutions, in the same period, it was possible to observe that there were no significant differences among the basic characteristics of the sample according to the case or control status, reinforcing that a very homogeneous population was described. Despite the limitations, this was the first study about MetS and BC in southern Brazilian women, and the first Brazilian study that compared the NCEP ATP III and IDF criteria for the

diagnose of MetS in relation to BC risk, considering matched controls for age and menopausal status.

CONCLUSIONS

This study demonstrated that MetS was related to BC risk in Southern Brazilian females, even when diagnosed with NCEP ATP III or IDF criteria. Despite the evident recent interest of scientific literature in exploring the relationship between the two conditions, publication bias, a well known phenomenon in which positive results have a better chance of being published, may be considered to explore further conclusions so far. Yet, studies didn't use the same definition for MetS, which may change the explanation about the underlying physiopathology mechanism that link the two conditions. Although elevated blood pressure, high WC and low HDL-c levels were identified as single components related to BC risk in this study, it's more likely that the coexistence among several metabolic alterations are the physiopathological pathway that links MetS to BC risk. More studies using the same definition for the syndrome are needed, but it seems that this may be a promising new target for breast cancer prevention.

ACKNOWLEDGEMENTS:

We would like to thank the oncology sector of the Teaching Hospital of the Federal University of Pelotas, the Radiotherapy and Oncology Center of Santa Casa de Misericórdia of Pelotas and the Gynecologic Ambulatory of Federal University of Pelotas, for permitting this research. We also thank all participants, because without them, this investigation would never have been done.

Authors declare having no conflict of interest.

Address correspondence to Rafaela B. Bergmann, José Bonifácio St, 45, Centro, CEP 96180-000, Camaquã-RS, Brazil. Phone +55 51 82360436. E-mail: bergmann.rafa@gmail.com.

REFERENCES

1. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2014. Atlanta: American Cancer Society, 2014.
2. Schmidt MI, Duncan BB, e Silva GA, Menezes AM, Monteiro CA, et al. Chronic non-communicable diseases in Brazil: burden and current challenges. *The Lancet*, 377(9781):1949-1961, 2011.
3. Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva. Coordenação de Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil / Instituto Nacional de Câncer José Alencar Gomes da Silva, Coordenação de Prevenção e Vigilância. Rio de Janeiro: INCA, 2014.
4. Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *Am J Clin Nutr*, 86:s823–835, 2007.
5. Vona-Davis L, Howard-MCNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome and breast cancer. *Obes Rev*, 8:395 – 408, 2007.
6. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*, 109(3):433-438, 2004.
7. Kabat GC, Kim M, Chlebowski RT, Khandekar J, Ko MG, *et al.* A longitudinal study of the metabolic syndrome and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 18(7):2046-2053, 2009.
8. Bjørge T, Lukanova A, Jonsson H, Tretli S, Ulmer H, *et al.* Metabolic Syndrome and Breast Cancer in the Me-Can Project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 19(7):1737-1745, 2010.

9. Reeves KW, McLaughlin V, Fredman L, Ensrud K, Cauley JA. Components of metabolic syndrome and risk of breast cancer by prognostic features in the study of osteoporotic fractures cohort. *Cancer Causes Control*, 23(8):1241-1251, 2012.
10. Bosco J.L., Palmer J.R., Boggs D.A., Hatch E.E., Rosenberg L. Cardiometabolic factors and breast cancer risk in U.S. black women. *Breast Cancer Res Treat*, 134(3):1247-1256, 2012.
11. Osaki Y, Taniguchi S, Tahara A, Okamoto M, Kishimoto T. Metabolic syndrome and incidence of liver and breast cancers in Japan. *Cancer Epidemiol*, 36(2):141-147, 2012.
12. Agnoli C, Berrino F, Abagnato CA, Muti P, Panico S, *et al.* Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*, 20(1):41-48, 2010.
13. Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, Crispo A, Montella M, *et al.* Metabolic syndrome affects breast cancer risk in postmenopausal women. *Cancer Biol Ther*, 10(12):1240-1243, 2010.
14. Porto LA, Lora KJ, Soares JC, Costa LO. Metabolic syndrome is an independent risk factor for breast cancer. *Arch Gynecol Obstet*, 284(5):1271-1276, 2011.
15. Rosato V, Bosetti C, Talamini R, Levi F, Montella M, *et al.* Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol*, 22(12):2687-2692, 2011.
16. Ronco AL, De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Quarneti A. Diabetes, overweight and risk of postmenopausal breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev*, 13(1):139-146, 2012.

17. Noh HM, Song YM, Park JH, Kim BK, Choi YH. Metabolic factors and breast cancer risk in Korean women. *Cancer Causes Control*, 24(6):1061-1068, 2013.
18. Adult Treatment Panel III. Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106:3143–3421, 2002.
19. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486–2497, 2001.
20. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med*, 23:469-480, 2006.
21. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome— a new worldwide definition. *Lancet*, 366:1059–1062, 2005.
22. Craig CL, Marshall AL, Sjostrom M, Bauman AE, Booth ML, et al. International physical activity questionnaire: 12-country reliability and validity. *Med Sci Sports Exerc*, 35(8):1381–1395, 2003.
23. McGrowder D1, Riley C, Morrison EY, Gordon L. The Role of High-Density Lipoproteins in Reducing the Risk of Vascular Diseases, Neurogenerative Disorders, and Cancer. *Cholesterol*, 2011. Article ID 496925, 9 pages, 2011. doi:10.1155/2011/496925.
24. Cheng Z, Vapaatalo H, Mervaala E. Angiotensin II and vascular inflammation. *Med Sci Monit* 11(6):RA194–RA205, 2005.

25. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am*, 33:283–303, 2004.

TABLES

FIGURE**Figure Legend**

Figure 1. Metabolic Syndrome and number of metabolic abnormalities according to each definition in breast cancer cases and controls.

TABLE 1

Distribution of patients' and controls' characteristics

Characteristic	Breast cancer cases (n=82)	Controls (n=82)	P
Age – median (IQR)	56 (47; 54)	54 (45; 62)	0.287
Skin Color - n (%)			0.097
White	57 (69,5)	57 (69,5)	
Brown	21 (25,6)	14 (17,1)	
Black	4 (4,9)	11 (13,4)	
Education - n (%)			0.251
Illiterate / up to 4th grade	30 (36.6)	24 (29.3)	
Up to 8th grade	28 (34.2)	39 (47.6)	
High School	17 (20.7)	16 (19.5)	
Graduation	7 (8.5)	3 (3.7)	
Socioeconomical Class - n (%)			0.8
A	1 (1.2)	0 (0)	
B	18 (22)	18 (22)	
C	37 (45.1)	42 (50)	
D/E	26 (31.7)	23 (28)	
Months of breastfeeding – median (IQR)	4.5 (1 ; 17)	6 (3 ; 18)	0.185
Age of menarche - mean (± SD)	12.9 (± 1.7)	13.2 (± 1.8)	0.315
Post menopausal women - n (%)	53 (64.6)	53 (64.6%)	1.0
Years of estrogen exposure – median (IQR)	35 (29 ; 38)	33.5 (27 ; 37)	0.203
Number of births - n (%)			0.624
0	8 (9.8)	7 (8.5)	
1	20 (24.4)	13 (15.9)	
2	26 (31.6)	34 (41.4)	
3	14 (17.1)	14 (17.1)	
4 or more	14 (17.1)	14 (17.1)	
First pregnancy after 30 years old - n (%)	9 (12.2)	8 (10.7)	0.774
Never done HRT - n (%)	74 (90.2)	74 (90.2)	1.0
Smoking at least once a week - n (%)	31 (37.8)	32 (39)	0.872
Alcohol at least once a week - n (%)	7 (8.5)	9 (11)	0.599
Exclusive breastfeeding ≥ 6 months - n (%)	30 (44.8)	33 (47.1)	0.781
Family history of breast cancer - n (%)	25 (30.5)	18 (22)	0.214
Family history of other cancers - n (%)	52 (63.4)	46 (56.1)	0.339
Physical activity (150 min/week) - n (%)	36 (43.9)	45 (54.9)	0.160
BMI - n (%)			0.703
Eutrophic	21 (25.6)	22 (26.9)	
Overweight	29 (35.4)	33 (40.2)	
Obesity	32 (39)	27 (32.9)	

BMI: Body Mass Index; **HTR:** hormonal replacement therapy. **IQR:** interquartile range.

TABLE 2

Risk of breast cancer according to the presence of metabolic syndrome and number of metabolic abnormalities

	NCEP ATP III OR* (95%CI)	<i>P</i>	IDF OR* (95%CI)	<i>P</i>
Number of Metabolic Abnormalities		<i>0.002</i>		<i><0.001</i>
0	Ref.		Ref.	
1	2.05 (0.61; 6.94)		4.62 (0.84; 25.35)	
2	2.30 (0.65; 8.11)		3.14 (0.55; 18.12)	
3	7.18 (1.97; 26.11)		10.08 (1.82; 55.91)	
4 or more	10.41 (2.70; 40.23)		27.01 (4.57; 160.70)	
Presence of MetS	4.68 (2.14; 10.23)	<i><0.001</i>	4.65 (2.13; 10.17)	<i><0.001</i>

CI: Confidence Interval; **IDF:** International Diabetes Federation; **MetS:** Metabolic Syndrome.
NCEP ATP III: National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Expert Panel III;

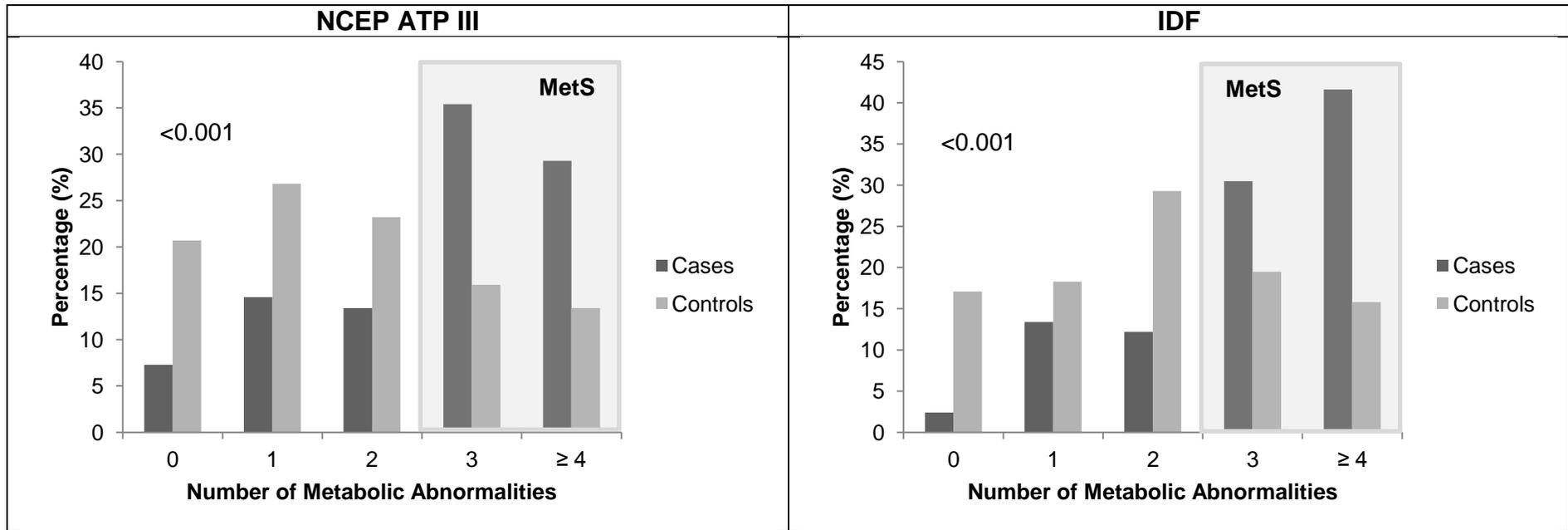
* Adjusted for months of breastfeeding, skin color and physical activity.

TABLE 3

Risk of breast cancer according to each metabolic cutoff point, from both NCEP ATP III and IDF criteria

	Crude		Model 1		Model 2	
	OR (95%CI)	<i>P</i>	OR (95%CI)	<i>P</i>	OR (95%CI)	<i>P</i>
WC ≥ 80 cm	2.27 (1.12; 4.62)	0.023	2.14 (1.03; 4.42)	0.040	----	---
WC ≥ 88 cm	2.07 (1.09; 3.92)	0.025	1.95 (1.00; 3.81)	0.050	----	---
HDL-c < 50mg/dL	2.50 (1.35; 4.65)	0.004	2.88 (1.47; 5.67)	0.002	2.58 (1.28; 5.18)	0.008
Triglycerides ≥ 150 mg/dL	1.60 (0.84; 3.05)	0.153	2.34 (1.06; 5.15)	0.035	2.15 (0.97; 4.76)	0.058
Blood glucose ≥100 mg/dL	1.29 (0.64; 2.59)	0.481	1.35 (0.66; 2.77)	0.417	1.11 (0.52; 2.38)	0.780
Blood glucose ≥110 mg/dL	1.33 (0.56; 3.16)	0.514	1.50 (0.61; 3.68)	0.375	1.29 (0.51; 3.27)	0.597
Systolic blood pressure ≥ 130 mmHg	6.50 (2.27; 18.62)	<0.001	7.30 (2.43; 21.91)	<0.001	6.75 (2.22; 20.54)	0.001
Diastolic blood pressure ≥ 85 mmHg	3.57 (1.54; 8.26)	0.003	4.56 (1.82; 11.44)	0.003	4.25 (1.67; 10.81)	0.002

WC: waist circumference. **CI:** Confidence Interval; **Model 1** – Adjusted for months of breastfeeding, skin color and physical activity; **Model 2** –Adjusted for Model 1 + waist circumference ≥ 80 cm.



IDF: International Diabetes Federation; **NCEP ATP III:** National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Expert Panel III; **MetS:** Metabolic Syndrome.

CONSIDERAÇÕES FINAIS/ CONCLUSÃO

Ao final do presente trabalho, é importante que sejam abordados os principais resultados obtidos, de forma a elucidar os aspectos mais relevantes referentes às hipóteses inicialmente formuladas.

O projeto destinado a esta dissertação constituiu-se de um estudo do tipo caso-controle aninhado a uma coorte que continua em andamento. Apesar de o cronograma do projeto ter englobado a coleta de dados até novembro de 2014, o número de casos incidentes de câncer de mama nos centros de atendimento foram maiores do que a estimativa previamente realizada, o que permitiu o cumprimento da amostra necessária até agosto deste ano.

Considerando a complexidade de objetivos e hipóteses do projeto formulado, apenas alguns foram selecionados para compor esta dissertação. As seis hipóteses que não foram avaliadas serão utilizadas para compor outros estudos, em um futuro próximo. Aquelas já avaliadas e os seus respectivos resultados obtidos serão elucidados a seguir.

Hipótese 1: A SM estará associada ao câncer de mama, sendo que as pacientes com câncer de mama terão probabilidade pelo menos duas vezes maior de apresentarem-se com SM.

A hipótese foi confirmada. Entre os 82 casos de câncer de mama avaliados, 68,3% apresentaram SM através do critério IDF (2006), quando comparado a uma prevalência de apenas 33% entre os controles. A presença de síndrome metabólica (sim ou não) foi significativamente associada ao câncer de mama ($P < 0.001$).

Hipótese 2: A prevalência de SM será maior através da classificação IDF (2006), quando comparado ao critério NCEP-ATP III (2001).

A hipótese foi refutada. Ao construir esta hipótese, o principal argumento em questão era que a gordura abdominal poderia ser o elo entre a SM e o câncer de mama, uma vez que se reconhece que secundariamente ao acúmulo de gordura visceral estão todas as alterações que compõem o diagnóstico de SM: resistência à insulina e diabetes, hipertensão arterial e alterações do perfil lipídico. Entretanto, o risco de câncer de mama foi idêntico segundo os dois

critérios utilizados (IDF: OR = 4,65; 95%IC 2,13; 10,17; NCEP: OR = 4,68; 95%IC 2,14; 10,23).

Hipótese 3: A prática de atividade física será menor (antes do diagnóstico) entre as pacientes com câncer de mama.

Considerando pelo menos 150 minutos de atividade física moderada a vigorosa por semana entre atividades de lazer e deslocamento, 43,9% dos casos e 54,9% dos controles foram considerados ativos, sendo que a diferença entre os dois grupos não foi significativa ($P = 0,160$). A hipótese foi refutada.

Hipótese 4: Os componentes individuais da SM (glicemia, tensão arterial, HDL-colesterol e triglicerídeos) não apresentarão associação independente com a neoplasia mamária.

Na análise ajustada para o tempo total de amamentação, cor da pele e atividade física, mulheres que apresentassem triglicerídeos ≥ 150 mg/dl tiveram um risco 2,34 vezes maior para o câncer de mama do que mulheres que tivessem níveis normais (95%IC 1,06 ; 5,15), entretanto este efeito se perdeu quando a análise foi ajustada também para a circunferência da cintura elevada (OR = 2,15; 95%IC 0,97; 4,76). Baixos níveis sanguíneos de HDL-colesterol foram relacionados ao risco de câncer de mama, mesmo após ajuste para todas as possíveis variáveis de confusão e para a CC ≥ 80 cm (OR = 2,58; 95%IC 1,28; 5,18) e o mesmo aconteceu para a elevada pressão sistólica (OR = 6,75; 95%IC 2,22; 20,54) e diastólica (OR = 4,25; 95%IC 1,67; 10,81). A CC ≥ 80 cm também representou risco para o câncer de mama após análise ajustada para os possíveis fatores de confusão (OR = 2,14; 95%IC 1,03; 4,42), e nenhuma associação significativa foi obtida em relação às alterações glicêmicas. A hipótese foi refutada.

Hipótese 6: A proporção de indivíduos com câncer de mama aumentará conforme o aumento do número de critérios identificados para SM.

Essa hipótese foi analisada de duas formas: através da proporção e da estimativa de risco. A proporção de casos de câncer de mama foi maior entre as mulheres que apresentaram três alterações metabólicas do que aquelas com quatro ou mais alterações, através da definição proposta pelo NCEP ATP III (2001), e uma proporção semelhante de mulheres com câncer de mama

apresentou alterações em um ou dois componentes da SM. De acordo com a definição da IDF (2006), uma maior proporção de mulheres com câncer de mama foi observada para a presença de quatro ou mais alterações quando comparado à presença de três anormalidades metabólicas, sendo também maior quando observada para três alterações ao comparar com a presença de duas. Entretanto, houve um maior número de casos apresentando uma alteração, quando comparado a presença de duas, portanto, através da proporção a hipótese não foi confirmada. Estes resultados que podem ser acompanhados através da Figura 1 do artigo, pág. 81.

Quando esta hipótese foi avaliada através das medidas de risco, observou-se que, de acordo com o critério NCEP ATP III (2001), quando comparado com a ausência de fatores (categoria de referência), o risco para câncer de mama aumentou gradativamente conforme o número de alterações metabólicas identificadas, entretanto, através do critério IDF (2006) a presença de uma alteração metabólica representou um risco levemente maior para o câncer de mama do que a presença de duas alterações. Apesar de não ter aumentado de forma linear, o risco para o câncer de mama aumentou ao considerar a passagem da categoria de três fatores para a de quatro ou mais.

Em conclusão, uma das limitações deste trabalho é que o mesmo foi projetado para avaliar somente pacientes atendidas pelo SUS, o que influencia nas inferências realizadas a partir dos resultados obtidos. Entretanto, não se sabe o real efeito deste limitação, uma vez que a maior parte das pessoas, independentemente do poder aquisitivo, plano de saúde, condições socioeconômicas ou outras características, também acabam encaminhadas para tratamentos de alta complexidade através do SUS. A escolha da realização da pesquisa com pacientes que utilizam o SUS foi principalmente devido a maior acessibilidade para pesquisa dentro dos serviços públicos vinculados a Universidades e devido à falta de recursos humanos (entrevistadores) e financeiros (material de pesquisa) para estender a pesquisa a outros centros. Apesar das limitações, o estudo é inovador em relação ao risco do câncer de mama na região Sul do Brasil. Com a divulgação dos resultados obtidos, espera-se que pesquisas mais abrangentes sejam realizadas sobre o tema, considerando a necessidade de uma padronização

dos critérios diagnósticos para a síndrome. Ainda que seja cedo para afirmar com precisão que a síndrome metabólica é relacionada ao risco câncer de mama, deve-se considerar a sua alta prevalência tanto entre casos quanto entre os controles, o que aponta para a necessidade imediata de estratégias de promoção da saúde nesta população.

ANEXOS

Anexo I: Questionário Internacional de Atividade física

QUESTIONARIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FISICA

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **NORMAL**, **USUAL** ou **HABITUAL**.

Para responder as questões lembre-se que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal.
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum esforço físico e que fazem respirar **UM POUCO** mais forte que o normal.

SEÇÃO 1 - ATIVIDADE FÍSICA NO TRABALHO

1a. Atualmente você trabalha fora de casa ? (0) Não (1) Sim Se a resposta for não, ir p/ atividade física como meio de transporte (seção 2)	TRAFOR __
As próximas questões são em relação a toda a atividade física que você faz em uma semana USUAL ou NORMAL como parte do seu trabalho remunerado ou não remunerado. Não inclua o transporte para o trabalho. Pense unicamente nas atividades que você faz por pelo menos 10 minutos contínuos :	
1b. Em quantos dias de uma semana normal voce faz atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos , como trabalho de construção pesada, carregar grandes pesos, trabalhar com enxada, escavar ou subir escadas como parte do seu trabalho ? ____ dias por SEMANA (0) <u>nenhum - Vá para a questão 1d.</u>	VIGTRA __
1c. Quanto tempo no total voce usualmente gasta POR DIA fazendo atividades fisicas vigorosas como parte do seu trabalho? ____ horas ____ minutos	VIGTRT ____
1d. Em quantos dias de uma semana normal voce faz atividades moderadas, por pelo menos 10 minutos contínuos , como carregar pesos leves como parte do seu trabalho ? ____ dias por SEMANA (0) <u>nenhum - Vá para a questão 1f</u>	MODTRA __
1e. Quanto tempo no total você usualmente gasta POR DIA fazendo atividades moderadas como parte do seu trabalho ? ____ horas ____ minutos	MODTRT ____
1f. Em quantos dias de uma semana normal você anda, durante pelo menos 10 minutos contínuos, como parte do seu trabalho ? Por favor NÃO inclua o andar como forma de transporte para ir ou voltar do trabalho. ____ dias por SEMANA (0) <u>nenhum - Vá para a seção 2 - Transporte.</u>	CAMTRA __
1g. Quanto tempo no total você usualmente gasta POR DIA <u>caminhando como parte do seu trabalho</u> ? ____ horas ____ minutos	CAMTRT ____

SEÇÃO 2 - ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

Estas questões se referem à forma típica como você se desloca de um lugar para outro, incluindo seu trabalho, escola, cinema, lojas e outros.

<p>2a. Em quantos dias de uma semana normal você anda de carro, onibus, metrô, trem ou moto?</p> <p>____ dias por SEMANA (0) nenhum - Vá para questão 2c</p>	IRCARR __
<p>2b. Quanto tempo no total você usualmente gasta POR DIA andando de carro, onibus, metrô, trem ou moto?</p> <p>____ horas ____ minutos</p>	IRCART __ __ __
<p>2c. Em quantos dias de uma semana normal você anda de bicicleta por pelo menos 10 minutos contínuos para ir de um lugar para outro? (NÃO inclua o pedalar por lazer ou exercício)</p> <p>____ dias por SEMANA (0) Nenhum - Vá para a questão 2f.</p>	IRBIKE __
<p>2d. Nos dias que você pedala, quanto tempo no total você pedala POR DIA para ir de um lugar para outro?</p> <p>____ horas ____ minutos</p>	IRBIKT __ __ __
<p>2e. Em quantos dias de uma semana normal você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos para ir de um lugar para outro? (NÃO inclua as caminhadas por lazer ou exercício)</p> <p>____ dias por SEMANA (0) Nenhum - Vá para a Seção 3.</p>	IRCAMI __
<p>2f. Quando você caminha para ir de um lugar para outro quanto tempo POR DIA você gasta? (NÃO inclua as caminhadas por lazer ou exercício)</p> <p>____ horas ____ minutos</p>	IRCAMT __ __ __

SEÇÃO 3 - ATIVIDADE FÍSICA EM CASA: TRABALHO, TAREFAS DOMÉSTICAS E CUIDAR DA FAMÍLIA.

Esta parte inclui as atividades físicas que você faz em uma semana **NORMAL** na sua casa e ao redor da sua casa, por exemplo, trabalho em casa, cuidar do jardim, cuidar do quintal, trabalho de manutenção da casa ou para cuidar da sua família. Novamente pense somente naquelas atividades físicas que você faz **por pelo menos 10 minutos**.

<p>3a. Em quantos dias de uma semana normal voce faz atividades físicas vigorosas no jardim ou quintal por pelo menos 10 minutos como carpir, lavar o quintal, esfregar o chão:</p> <p>____ dias por SEMANA (0) Nenhum - Vá para a questão 3c.</p>	VIGJAR __
<p>3b. Nos dias que você faz este tipo de atividades vigorosas no quintal ou jardim quanto tempo no total você gasta POR DIA?</p> <p>____ horas ____ minutos</p>	VIGJAT __ __ __
<p>3c. Em quantos dias de uma semana normal voce faz atividades moderadas por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer, no jardim ou quintal?</p> <p>____ dias por SEMANA (0) Nenhum - Vá para questão 3e.</p>	MODJAR__
<p>3d. Nos dias que voce faz este tipo de atividades quanto tempo no total você gasta POR DIA fazendo essas atividades moderadas no jardim ou no quintal?</p> <p>____ horas ____ minutos</p>	MODJAT__ __ __
<p>3e. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades moderadas por pelo menos 10 minutos como carregar pesos leves, limpar vidros, varrer ou limpar o chão dentro da sua casa?</p> <p>____ dias por SEMANA (0) Nenhum - Vá para seção 4</p>	MODCAS__
<p>3f. Nos dias que você faz este tipo de atividades moderadas dentro da sua casa quanto tempo no total você gasta POR DIA?</p> <p>____ horas ____ minutos</p>	MODCAT__ __ __

SEÇÃO 4 - ATIVIDADES FÍSICAS DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E LAZER

Esta seção se refere às atividades físicas que você faz em uma semana **NORMAL** unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Novamente pense somente nas atividades físicas que faz **por pelo menos 10 minutos contínuos**. Por favor **NÃO** inclua atividades que você já tenha citado.

<p>4a. Sem contar qualquer caminhada que você tenha citado anteriormente, em quantos dias de uma semana normal, você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos no seu tempo livre?</p> <p>____ dias por SEMANA (0) Nenhum - Vá para questão 4d</p>	LAZCAM __
<p>4b. Nos dias em que você caminha no seu tempo livre, quanto tempo no total você gasta POR DIA?</p> <p>____ horas ____ minutos</p>	LAZCAT ____
<p>4c. Em quantos dias de uma semana normal, você faz atividades vigorosas no seu tempo livre por pelo menos 10 minutos, como correr, fazer aeróbicos, nadar rápido, pedalar rápido ou fazer jogging:</p> <p>____ dias por SEMANA (0) Nenhum - Vá para questão 4f</p>	LAZVIG __
<p>4e. Nos dias em que você faz estas atividades vigorosas no seu tempo livre quanto tempo no total voce gasta POR DIA?</p> <p>____ horas ____ minutos</p>	LAZVIT ____
<p>4f. Em quantos dias de uma semana normal, voce faz atividades moderadas no seu tempo livre por pelo menos 10 minutos, como pedalar ou nadar a velocidade regular, jogar bola, volei, basquete, tenis:</p> <p>____ dias por SEMANA (0) Nenhum - Vá para seção 5</p>	LAZMOD__
<p>4g. Nos dias em que você faz estas atividades moderadas no seu tempo livre quanto tempo no total você gasta POR DIA?</p> <p>____ horas ____ minutos</p>	LAZMOT ____

SEÇÃO 5 - TEMPO GASTO SENTADO

Estas últimas questões são sobre o tempo que você permanece sentado todo dia, no trabalho, na escola ou faculdade, em casa e durante seu tempo livre. Isto inclui o tempo sentado estudando, sentado enquanto descansa, visitando um amigo, lendo, sentado ou deitado assistindo TV. Não inclua o tempo gasto sentando durante o transporte em onibus, moto ou carro.

<p>5a. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de semana?</p> <p>____ horas ____ minutos</p>	SENSEM ____
<p>5b. Quanto tempo no total você gasta sentado durante um dia de final semana?</p> <p>____ horas ____ minutos</p>	SENFIN ____

Anexo II: carta de aprovação do comitê de ética



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE
PELOTAS - UCPEL



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: SÍNDROME METABÓLICA EM MULHERES COM CÂNCER DE MAMA EM

Pesquisador: Rafaela Bulow Bergmann

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 23684613.3.0000.5339

Instituição Proponente: Universidade Católica de Pelotas - UCPel

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 481.165

Data da Relatoria: 05/12/2013

Apresentação do Projeto:

Estudo do tipo caso-controle aninhado à uma coorte, realizado no setor de oncologia do Hospital Escola da Universidade Federal de Pelotas (UFPel/FAU), no Centro de Radioterapia e Oncologia da Santa Casa de Misericórdia de Pelotas (CERON) e no ambulatório de Ginecologia da UFPel, cujos atendimentos se dão unicamente através do Sistema Único de Saúde (SUS). O período da pesquisa será de novembro de 2013 a dezembro de 2014. Serão convidadas a participar do estudo as mulheres acima de 18 anos, com diagnóstico de câncer de mama primário.

Objetivo da Pesquisa:

Avaliar a associação entre SM e câncer de mama em mulheres encaminhadas para tratamento através do Sistema Único de Saúde (SUS), na cidade de Pelotas/RS.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:

A coleta dos dados não ocasionará nenhum tipo de risco ou malefício, conforme as pesquisadoras.

Benefícios:

As informações coletadas serão utilizadas para produzir maior conhecimento sobre a associação entre síndrome metabólica e câncer de mama.

Endereço: Rua Felix da Cunha, 412

Bairro: Centro

CEP: 96.010-000

UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)2128-8012

Fax: (53)2128-8298

E-mail: cep@ucpel.tche.br



UNIVERSIDADE CATÓLICA DE
PELOTAS - UCPEL



Continuação do Parecer: 481.165

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Projeto exequível.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Adequados.

Recomendações:

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

PELOTAS, 05 de Dezembro de 2013

Assinador por:
RICARDO AZEVEDO DA SILVA
(Coordenador)

Endereço: Rua Felix da Cunha, 412

Bairro: Centro

CEP: 96.010-000

UF: RS

Município: PELOTAS

Telefone: (53)2128-8012

Fax: (53)2128-8298

E-mail: cep@ucpel.tche.br

APÊNDICES

Apêndice A: Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Eu, Rafaela Bülow Bergmann, aluna do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Comportamento da Universidade Católica de Pelotas, vou realizar um estudo com objetivo de avaliar a frequência de síndrome metabólica entre mulheres com neoplasias da mama atendidas pelo Sistema Único de Saúde, comparando com mulheres saudáveis.

A síndrome metabólica é entendida como um conjunto de parâmetros alterados no organismo, que representam riscos para as doenças do coração, entre os quais podem estar a glicose sanguínea, os triglicerídeos e o colesterol, a pressão arterial e o acúmulo de gordura corporal e abdominal. Caso se perceba que esses parâmetros alterados estão relacionados ao câncer de mama, ações específicas de prevenção ao câncer podem ser elaboradas.

Por isso, sua participação neste estudo é muito importante. Seu papel será responder a um questionário simples sobre sua saúde. Vamos medir a sua altura, peso, pressão arterial, percentual de gordura corporal, abdominal, circunferência da cintura e do quadril. Para medir a gordura corporal será utilizada uma balança, e para a gordura abdominal um aparelho de ultrassom portátil. Além disso, observaremos os resultados de um exame de sangue (hemoglobina glicada, glicose, triglicerídeos e HDL-colesterol), que será realizado dentro da sua rotina de atendimento. Possivelmente, poderemos fazer um contato telefônico, para confirmação de algumas questões do questionário.

É importante que você saiba que caso você faça parte do grupo que realiza tratamento quimioterápico para a mama, vamos medir novamente sua cintura, quadril, gordura abdominal e o peso outras duas vezes, no quarto ciclo de tratamento e dois meses após, nos dias do seu retorno para atendimento no serviço. Também vamos coletar do seu prontuário informações sobre o seu diagnóstico: o status do receptor hormonal de estrogênio e progesterona, estadiamento da doença, grau de diferenciação histopatológica, presença de metástases, data do diagnóstico, se fez cirurgia e qual tratamento realizará.

Não há riscos, despesas ou compensações pessoais ao participar do estudo. Informo que você tem garantia de esclarecimento de eventuais dúvidas e dos resultados a qualquer momento. Também é garantida a liberdade da retirada do consentimento sobre a sua participação do estudo, sem qualquer prejuízo ao seu cuidado ou tratamento.

Os dados coletados serão utilizados para o estudo e os resultados serão veiculados através de artigos científicos e congressos, mantendo total sigilo sobre sua participação.

Caso todos os aspectos tenham ficado claros e concordes com a participação no estudo, solicito sua assinatura abaixo.

Participante/RG: _____

Assinatura: _____

Telefone para contato: _____ e-mail: _____

Assinatura do pesquisador: _____ Data: __ / __ / __

Para qualquer dúvida ou esclarecimento: (51) 82360436 ou pesquisadamama@gmail.com (com Rafaela)
Programa de Pós-graduação em Saúde e Comportamento
Universidade Católica de Pelotas (UCPEL) - Pelotas, RS

O presente documento deve ser assinado em duas vias de igual teor, ficando uma com o voluntário da pesquisa ou seu representante legal e outra com o pesquisador responsável.

Apêndice B: Questionário para entrevista

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E COMPORTAMENTO

Pergunta de rastreamento:

1) A Srª apresenta alguma das seguintes condições?

- (1) Hipotireoidismo ou hipertireoidismo
- (2) IRC, Ins. Hepática, Ins. Cardíaca, HIV
- (3) Uso de TN (enteral/parenteral)
- (4) Dificuldade de locomoção (muletas, cadeiras de rodas)
- (5) Problemas neurológicos
- (6) Uso de marca-passo
- (7) Uso crônico de corticóide
- (8) Gestante
- (9) Edema importante (exame físico)
- (10) Nenhum

Número questionário: _____	nquest: _____
Entrevistadora/Local: _____	
Data da Consulta: ____/____/_____	dconsu: __/__/_____
Nome: _____ Telefone: () _____	
Data nascimento: ____/____/_____	datana: __/__/_____
Dados do Prontuário (pacientes com câncer de mama)	Codificação
Anatomopatológico: _____	anatom: __
Data anatomopatológico: ____/____/_____	danato_ /_/_/_____
Estadiamento: (1) 0 (2) I (3) IIA (4) IIB (5) IIIA (6) IIIB (7) IIIC (8) IV	estadi: __
Grau Histológico: (1) I (2) II (3) III (9) Sem informação	grauhi: __
Receptores hormonais de estrogênio e progesterona: RE (0) negativo (1) positivo (9) sem informação RP (0) negativo (1) positivo (9) sem informação	recepe: __ recepp: __
Invasão Linfonodal (0) Não (1) Sim (9) sem informação	invlin: __
Presença de metástase: (0) Não (1) Sim Se sim, local: _____	pmetas: __ localm: _____
Tipo de tratamento: (1) adjuvante (2) neoadjuvante (3) paliativo (4) curativa (5) controle	tipotr: _____
Realização de radioterapia anterior à quimioterapia: (0) Não (1) Sim (3) Iniciará junto à quimioterapia	radiot: _____
Realização de cirurgia anterior à quimioterapia: (0) Não (1) Sim	cirurg: _____
Data da cirurgia: ____/____/_____	dataci: __/__/_____
Tipo de cirurgia: _____	tipoci: _____

Perguntas à todas as pacientes	Codificação
A Sr^a apresenta algum dos seguintes problemas de saúde?	
Diabetes mellitus tipo 2 ou “açúcar no sangue” (0) Não (1) Sim	comor1: ____
Hipertensão ou Pressão alta (0) Não (1) Sim	comor2: ____
Colesterol e TGC alto (0) Não (1) Sim	comor3: ____
Doença cardiovascular (0) Não (1) Sim	comor4: ____
Outras (0) Não (1) Sim : _____	comor5: ____
Quais as medicações que a Sr^a utiliza de forma contínua?	
Anti-hipertensivo (0) Não (1) Sim	medic1: ____
Hipoglicemiante (0) Não (1) Sim	medic2: ____
Insulina (0) Não (1) Sim	medic3: ____
Anti-depressivos (0) Não (1) Sim	medic4: ____
Outros (0) Não (1) Sim: _____	medic5: ____
A Sr^a já fez uso de anticoncepcional? (0) Não (1) Sim	fezant: ____
Se sim: Qual(is) o(s) tipo(s)? _____	

Com que idade começou a utilizar? __ __	antiid: ____
Por quanto tempo utilizou de forma contínua? __ anos __ meses	antict: ____
A Sr^a ainda utiliza anticoncepcional? (0) Não (1) Sim	fazant: ____
Se não, quando parou? ____ / ____ (mês/ano).	paroua: ____

Até que série a Sr^a estudou? _____	escola: ____
Sobre seu período menstrual:	
Com que idade a senhora menstruou a primeira vez? __ __	idmens: __ __
Em qual das opções abaixo a Sr ^a se encaixa?	
(0) Estou a mais de 12 meses sem menstruar (menopausa natural)	
(1) Realizei uma cirurgia de ovário ou útero e não menstruo mais (menopausa induzida)	fasem: ____
(2) Menstruo normalmente (pré-menopausa)	
(3) O meu ciclo menstrual se tornou irregular ultimamente (transição menopáusica)	
<i>Se a paciente parou de menstruar – pergunte:</i>	
Qual a data aproximada da última menstruação? __ / __ / ____	dataum: __ / __ / ____
A Sr.^a tem filhos? (0) Não (1) Sim	filhos: ____
Se sim, quantos filhos a Sr ^a tem? __ __	nfilho: __ __
Que idade a Sr ^a tinha na primeira gestação? __ __	idadeg: __ __

<p>A Sr^a amamentou alguma vez? (0) Não (1) Sim</p> <p>Se sim, por quanto tempo manteve somente o leite materno (para cada filho)? _____</p> <hr/> <p>Até qual idade cada filho amamentou, incluindo o leite materno e a alimentação complementar? _____</p> <hr/>	<p>amame:____</p> <p>amamex:___ __</p> <p>amacom: ___ __</p>
<p>A Sr.^a já teve o costume de fumar pelo menos uma vez por semana? (0)Não (1)Sim</p> <p>Se sim, Com que idade a Sr.^a começou a fumar? ___ __ anos</p> <p>A Sr.^a ainda fuma? (0) Não (1) Sim</p> <p>Se não: com que idade a Sr.^a parou de fumar? ___ __ anos</p> <p>Quantos cigarros fumava em um dia? ___ __ cigarros</p> <p>Se sim: Quantos dias a Sr^a fumou na última semana? ___ dias</p>	<p>fumant:____</p> <p>comefu: ___</p> <p>fumaat: ___</p> <p>parofum: ___ __</p> <p>ncigap:___ __</p> <p>cigsem: ___ __</p>
<p>A Sr^a já teve o costume de ingerir bebida alcoólica pelo menos uma vez por semana? (0)Não (1)Sim</p> <p>Se sim: Quantas vezes por semana a Sr^a costumava ingerir bebida alcoólica? ___ vezes</p> <p>Quais os tipos de bebida costumava ingerir?</p> <p>Cerveja (0) Não (1) Sim Vinho (0) Não (1) Sim</p> <p>Cachaça (0) Não (1) Sim Vodka (0) Não (1) Sim</p> <p>Tequila (0) Não (1) Sim Whisky(0) Não (1) Sim</p> <p>Outra (0) Não (1) Sim _____</p> <p>Quanto consumia em um dia quando bebia (para cada tipo ingerido)? _____</p> <p>Tem alguém com câncer na sua família? (0)Não (1)Sim</p> <p>Se sim, quem e qual tipo? _____</p>	<p>alcool: ___</p> <p>semalc:___</p> <p>cervej:___</p> <p>vinhou: ___</p> <p>cachac:___</p> <p>vodkau: ___</p> <p>tequil: ___</p> <p>whisky: ___</p> <p>dosedi:___</p> <p>cancef:___</p>
<p>Qual sua idade? ___ __</p> <p>Como considera a cor da sua pele?</p> <p>(1) branca (2) pardo (3) negra (4) outra</p>	<p>idadee:___ __</p> <p>corpel:___</p>
Medidas Antropométricas e Pressão Arterial	Codificação
<p>Peso: _____ Kg</p> <p>Altura: _____ m</p> <p>Circunferência da Cintura: _____ cm</p> <p>Circunferência do Quadril: _____ cm</p> <p>Tensão Arterial Sistólica: ___ __ Diastólica: ___ __ mmHg</p>	<p>pesoco: ___ __ __, ___</p> <p>altura: ___ __ __, ___</p> <p>circuc: ___ __ __, ___</p> <p>circuq: ___ __ __, ___</p> <p>presss:___ __ __</p> <p>pressd: ___ __</p>

Resultados do BodyMetrix	Codificação
% massa gorda: ____ ____, ____ Espessura da gordura abdominal: ____ ____, ____	Bodyg0: ____ ____, ____ Bodya0: ____ ____, ____
Resultados Impedância Biolétrica	Codificação
% massa gorda: ____ ____, ____ % água: ____ ____, ____ Peso: ____ ____, ____ % massa magra: ____ ____, ____	mgseci: ____ ____, ____ aguasc: ____ ____, ____ pesosc: ____ ____, ____ mmagra: ____ ____, ____
Resultados dos exames de sangue	Codificação
Glicemia de jejum: : ____ ____, ____ Hemoglobina glicada: ____ ____, ____ HDL-colesterol: ____ ____, ____ Triglicerídeos: ____ ____, ____	glicem: ____ ____, ____ glicad: ____ ____, ____ hdlcol: ____ ____, ____ trigli: ____ ____, ____

Nome da Paciente: _____

Número do questionário/entrevistador: _____

Instrumento ABEP (2013)	Codificação
1. A Sra. tem rádio em casa? (1=1,2=2, 3=3, ≥4=4) (0) Não (1)1 (2) 2 (3) 3 (4)≥4	radioc:_____
2. A Sra. tem televisão em casa? (1=1, 2=2, 3=3, ≥4=4) (0) Não (1)1 (2) 2 (3) 3 (4)≥4	tvcasa:_____
3. Possui videocassete e/ou DVD ? (1=2,2=2,3=2,≥4=2) (0) Não (1)1 (2) 2 (3) 3 (4)≥4	dvdcas:_____
4. A Sra. ou sua família possui carro ? (1=4, 2=7, 3=9 ,≥4=9) (0) Não (1)1 (2) 2 (3) 3 (4)≥4	carroc:_____
5. Quantos banheiros tem em casa? (1=4,2=5,3=6,≥4=7) (0) Não (1)1 (2) 2 (3) 3 (4)≥4	banhei:_____
6. Possui máquina de lavar roupas? (1=2,2=2,3=2,≥4=2) (0) Não (1)1 (2) 2 (3) 3 (4)≥4	maquil:_____
7. Tem geladeira ? (1=4,2=4,3=4,≥4=4) (0) Não (1)1 (2) 2 (3) 3 (4)≥4	gelade:_____
8. Possui freezer separado ou geladeira duplex? (1=2,2=2,3=2,≥4=2) (0) Não (1)1 (2) 2 (3) 3 (4)≥4	freeze:_____
9. A Sra. tem empregada mensalista ? (1=3, 2=4, 3=4 ,≥4=4) (0) Não (1)1 (2) 2 (3) 3 (4)≥4	mensal:_____
10. Qual o último ano de estudo do chefe da família ? _____ (0) Analfabeto/primário incompleto (até a 4ªsérie, incompleta) (1) Até a 4ª série completa (antigo primário) ou primeiro grau (ginasial) incompleto (2) Ginasial (primeiro grau) completo ou colegial (segundo grau) incompleto (4) Colegial (segundo grau) completo ou superior incompleto (8) Superior completo	chefef:_____

Apêndice C – Formulário para o quarto ciclo e dois meses após

Nome da Paciente: _____

Número do questionário: _____

Formulário para o quarto ciclo:

Resultados do BodyMetrix	Codificação
% massa gorda: ____ ____, ____ Espessura da gordura abdominal: : ____ ____, ____	bodyg1: ____ ____, ____ bodya1: ____ ____, ____
Antropometria	Codificação
Peso: _____ Kg Circunferência da Cintura: _____ cm Circunferência do Quadril: _____ cm	peso1: ____ ____, ____ circc1: ____ ____, ____ circq1: ____ ____, ____

Formulário para última medida:

Resultados do BodyMetrix	Codificação
% massa gorda: ____ ____, ____ Espessura da gordura abdominal: : ____ ____, ____	bodyg2: ____ ____, ____ bodya2: ____ ____, ____
Antropometria	Codificação
Peso: _____ Kg Circunferência da Cintura: _____ cm Circunferência do Quadril: _____ cm	peso2: ____ ____, ____ circc2: ____ ____, ____ circq2: ____ ____, ____

Apêndice D – Artigo de Revisão Sistemática

Manuscrito submetido para *The Scientific World Journal*

Metabolic syndrome concept and breast cancer prevention: a systematic review.

Rafaela Bülow Bergmann¹; Idrejane Aparecida Vicari do Vale²; Carla Alberici Pastore³;

Maria Cristina Gonzalez⁴

¹Postgraduate Program in Health and Behavior, Catholic University of Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil. E-mail: bergmann.rafa@gmail.com.

²Postgraduate Program in Nutrition, Federal University of Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil. E-mail: idrejanev@gmail.com

³Nutrition College, Federal University of Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil. E-mail: pastorecarla@yahoo.com.br

⁴Postgraduate Program in Health and Behavior, Catholic University of Pelotas and Postgraduate Program in Nutrition, Federal University of Pelotas, Rio Grande do Sul, Brazil. E-mail: cristinagbs@hotmail.com

Correspondence:

Rafaela Bülow Bergmann. Rua José Bonifácio, 45, Centro, Camaquã, Rio Grande do Sul, Brasil. CEP: 96180-000. E-mail: bergmann.rafa@gmail.com.

Conflicts of interest:

The authors disclose no conflicts of interest.

Abstract

Introduction: The best concept of Metabolic Syndrome is not determined, but the relationship between this condition and breast cancer has been recently explored. The aim of this review was to comprehend this risk relationship and emplace the concept used in each study to define Metabolic Syndrome, to evaluate if the same definition is being used and if the studies can be combined to point a practical approach to cancer prevention. **Methods:** Surveys without any restriction were conducted in PubMed, Lilacs and Embase databases using English and Portuguese terms. Studies were included if participants were women before treatment, if there was a clear exposure of the threshold values of each component used to define Metabolic Syndrome and if breast cancer risk was assessed with a confidence interval of 95%. **Results:** Eleven studies were included in this review. Although most part of them pointed to a positive relationship with breast cancer risk, the criteria to define Metabolic Syndrome was different among studies, with only four studies using the same definition of the syndrome. **Conclusions:** Studies used distinct definitions and were too dissimilar to be combined. Future studies should use the same concept of metabolic syndrome allowing results combinations.

Key words: Metabolic syndrome; breast cancer; risk factor.

1. Introduction

Breast cancer (BC) is considered a major health burden issue worldwide. It is the most common type of cancer among women, accounting for about 23% of all female cancer cases, with an increasing incidence in the past few years [1].

Together with these BC statistics, the prevalence of metabolic syndrome (MetS) is high and still increasing [2,3]. To date, several organizations have recommended different clinical criteria for the diagnosis of MetS. These definitions are similar in many aspects but have significant differences considering the presence of essential components such as insulin resistance or abdominal obesity, and its cutoff points values for final diagnosis [4,5,6,7]. Basically, MetS can be defined as a cluster of abnormalities, including abdominal obesity, high fasting glucose levels, impaired glucose tolerance, high blood pressure and dyslipidemia, conditions often associated with a low quality diet, obesity and lack of physical activity [3,8].

Recently it's been suggested that MetS, highly linked to obesity, may play a role in breast carcinogenesis [3,9]. It's a very important finding given that obesity reaches almost 300 million adults over the world today [10]. Several studies have analyzed the association of individual components of the syndrome, such as High-density lipoprotein (HDL), fasting glucose and abdominal obesity with BC risk, but their results were inconclusive [11,12,13,14]. However, in 2009, Kabat *et al* evaluated, for the first time, MetS as a single entity in relation to BC risk, providing some support for an association between the two conditions [15] and since then others studies emerged.

It's important to understand the relationship between MetS and BC because MetS could be considered a new modifiable risk factor which could potentially promote some change in the current pattern of BC incidence. In this systematic review the aim was to comprehend the risk relationship between MetS and BC and emplaced the

concept used in each study to define MetS, to evaluate if the same definition is being used and if the studies can be comparable and combined to point a clinical and practical approach to BC prevention.

2. Methods

The Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) [16] guidelines were used throughout the design implementation, analysis, and reporting of this systematic review.

2.1. Search strategy

From October 2013 to March 2014, a search without language or date restrictions was conducted in the following online electronic databases: LILACS (literature of Latin America and the Caribbean), MEDLINE and EMBASE (international literature). English and Portuguese terms related to BC and MetS are shown on Figure 1.

A search was also conducted through the references of relevant studies, as a strategy to expand the data sources for this review. In addition, Web sites containing theses or dissertations were assessed. The Breast Cancer Specialized Register maintained by the Cochrane Breast Cancer Group was also searched.

2.2. Studies eligibility

The relevance of the articles was assessed according to the hierarchy: title, abstract and full article. Studies were considered eligible to compose this review if they met the inclusion criteria which were the assessment of the relationship between MetS and risk of BC with a confidence interval (CI) of 95%, the report of a clear definition for the syndrome with the respective cutoff points used for each metabolic parameter and participants shouldn't have received systemic therapy for cancer. Publications such as conference abstracts, letters to the editor, comments and reviews were excluded. Studies that examined the association between MetS and breast density (without the definite diagnosis of BC) and the articles that evaluated the association post-treatment

for the disease were also rejected, as well as studies that included cancers other than BC, unless separate data were available for the BC subgroup.

2.3. Quality assessment and data extraction

Reviewers (RBB, IAVV) independently screened the titles and abstracts of identified studies for eligibility. Papers deemed potentially relevant were obtained and the full papers were reviewed and evaluated by all reviewers, who reached consensus for studies selection and extracted data. The study was considered qualified to be included in the review if it fulfilled all the inclusion criteria, with clear exposure of MetS definition and the threshold values used in each component for final diagnosis of MetS. As the aim of this study included the comparison of the MetS definition in different articles, we did not choose a MetS definition prior to study selection.

The name of the first author, publication year, country where the study was performed, baseline period, total number of cases and controls, climacteric phase definition, MetS criteria used (with cutoff points for each component considered) and risk estimates with 95% CIs were extracted from each retrieved paper. Information on significant risk estimates for each single component of MetS was also extracted to compare the association found among the studies.

2.4. Studies exploration and description

All studies were analyzed and compared to explore possible heterogeneity among the criteria used to define MetS, and to explain the possible underlined physiopathological mechanism that link the two health conditions.

3. Results and Discussion

From the initial 735 titles found through all electronic databases, 11 studies met the inclusion criteria and were selected for this review, after agreement of all reviewers. Figure 2 displays the PRISMA search strategy for article selection. We could not find any unpublished data, theses and dissertations or other articles identified through the references of studies. Although no language restrictions were applied at the searching stage, all studies included were published in English.

Among these 11 studies, four were prospective cohort studies [15,17,18,19], one study was a retrospective cohort [20], two were case-control studies nested in cohort studies [21,22] and the other four were case-control studies [23,24,25,26]. The year of publication included articles from 2009 to 2013.

3.1. A synthesis of the major MetS definitions

The first concept of 'syndrome X', also called as Metabolic Syndrome X or Reaven's Syndrome and later renamed as MetS, was put forward by Reaven. This concept hypothesized that a set of metabolic disorders work as a central feature in the development of coronary heart disease and diabetes mellitus type 2, mainly through tissue resistance to insulin action [27].

There are some major MetS definitions that have been proposed by different expert groups. The World Health Organization (WHO) in 1998 was the first organization to outline a clinical criterion to diagnose MetS [28]. The next concept came in 1999, from the European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR) [29]. In 2001, the National Cholesterol Education Program Adult Treatment Expert Panel III (NCEP) [30,31] developed a new and more practical criterion, revised in 2004 [32]. In 2003, the American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) [33,34] made public another definition, and finally, in 2005, the International Diabetes

Federation (IDF) published the most recent version used for MetS diagnosis, in an attempt to unify the existing criteria and create a worldwide diagnosis consensus for MetS definition. This was the result of a consensus conference organized by the IDF that involved 21 participants invited from Europe, North and South American, Asia, Africa, and Australia [4,35]. Table 1 shows that the major components of MetS included in each one of these definitions are similar, but the diagnostic threshold values are distinct.

In the first definition for MetS [28], in 1998, insulin resistance was considered essential to the syndrome physiopathology and for this reason the presence of insulin resistance was considered an absolute requirement in the WHO definition. In addition to insulin resistance, two other components had to be met for MetS identification. These included obesity, atherogenic dyslipidemia, hypertension and microalbuminuria, with cut-points as shown on Table 1. The major problem with the WHO criterion was that some of the measurements were not performed routinely, especially the methods for insulin resistance evaluation, compromising its clinical apply. The three possible ways to identify insulin resistance through WHO definition were: impaired fasting glucose, defined as fasting glucose level ≥ 100 mg/dl; impaired glucose tolerance, defined as a glucose level >140 mg/dl, for 120 minutes after ingestion of 75 grams of glucose load during an oral glucose tolerance test or elevated homeostatic model assessment of insulin resistance (HOMA-IR), defined as the product of fasting insulin and glucose level.

The EGIR proposed a modification to the WHO definition in order to simplify MetS diagnosis [29]. The evidence of insulin resistance was also required but in this case it should be defined as a fasting plasma insulin level greater than the 75th percentile. Although its use in clinical practice was now easier, MetS couldn't be

identified in patients with type 2 diabetes because fasting insulin may not be a useful measure of insulin resistance in such patients. As WHO definition, the EGIR criterion required two other components identified to evaluate the presence of MetS. These components could be: elevated waist circumference (replacing waist-to-hip ratio or body mass index used in WHO criteria), hypertension or atherogenic dyslipidemia. Microalbuminuria was eliminated as a diagnostic component.

Posteriorly, in 2001, the NCEP ATP III proposed a new and even simpler definition for MetS [30,31]. It did not require the recognition of any specific component. Three out of five components should be met to identify MetS and these could be: waist circumference higher than 102 cm (men) or 88 cm (women), blood pressure higher than 130/85 mmHg, fasting triglyceride (TG) level higher than 150 mg/dl, fasting HDL cholesterol level lesser than 40 mg/dl (men) or 50 mg/dl (women) and fasting blood glucose higher than 110 mg/dl. In 2004, this definition was revised [32], and the cutoff point for fasting glucose was changed (Table 1). As all the components measures and laboratory results used in NCEP ATP III criteria were (and still are) readily available in clinical practice, NCEP ATP III became one of the most widely used definition of MetS. Thus, this definition does not consider any preconceived notion of the underlying cause of MetS, whether it is insulin resistance or abdominal fat.

In 2003, the AACE proposed another concept for MetS [33]. This definition appeared to be a combination of those from WHO and NCEP ATP III. However, no defined number of metabolic components was specified and the final diagnosis was left to clinical judgment.

Finally, in 2005, the International Diabetes Federation (IDF) published newer criteria [4,35]. Although it included the same general components as the other

organizations' definitions, this new concept required that abdominal obesity, but not necessarily insulin resistance, had to be present. The IDF consensus was created in an attempt to define the syndrome more precisely, so different clinical and research groups could use it. This would enable comparisons between study results. The IDF introduced abdominal obesity as a prerequisite of MetS diagnosis, with particular emphasis on waist measurement as a simple screening tool related to visceral obesity, with population-specific cut-points, reinforcing its usefulness to compare results in different populations.

3.2. Studies and the criteria used to define MetS

Table 2 summarizes each study characteristics and the concept used to define MetS. The criterion from NCEP ATP III was the most used, cited in at least five [15,20,21,22,23] of the 11 studies included in this review. We observed that, despite the trending history to get a MetS global definition, most of the studies used their own definition to describe the presence of the syndrome. For example, Agnoli *et al.* [21] changed the cutoff points for each MetS component although based in the NCEP ATP III criteria. They justified it was necessary to take into account that their blood samples were stored for a long time (up to 15 years), and for this reason they adopted cut-off values for MetS components as the highest or lowest tertiles of the distributions in controls. They also analyzed the association for BC risk and the presence of MetS according to NCEP ATP III (2001) criterion, but no significant association (RR 1.29 [95% CI 0.80;2.05]) was found.

Other studies also used an alternative form to define the syndrome because they didn't have information about WC for data analysis [20,24,26]. To solve the problem, they have considered "obesity" as a general component for the presence of raised WC and/or BMI, replacing abdominal obesity. Reeves *et al.* [18] didn't have available data

on hyperlipidemia either and excluded this component for final MetS diagnose. This action in the studies' methodology may change the explanation about the underlying physiopathology mechanism of MetS and risk of BC, whereas it is linked to abdominal obesity, insulin resistance or the cluster of metabolic abnormalities.

The most unusual definition of MetS are presented in the study of Bjørge *et al.* [17] in which the components were standardized to z scores. This research also considered alterations in total cholesterol level instead of HDL-cholesterol.

It seems that in some prospective studies the original propose of the study did not include the evaluation of MetS and, as so, the data was sometimes incomplete, forcing the authors to adapt the diagnosis criterion [18,19]. Analyzing Table 3 it is remarkable that studies tended to not consider any essential component underlying the mechanism that could relate both pathologies.

3.3. Risk estimates for BC according to MetS definition

Table 3 summarizes BC risk according to each study and component of MetS analyzed. Despite the distinct definitions used by each author, the majority of results point to a positive association between the two conditions [18,20,21,22,23,24,25] and only four studies showed a non-significant association [15,17,19,26].

Analyses of separated components also demonstrate some inconsistency. Most individual components of MetS couldn't be related to BC risk and each study has found a distinct single component that had a positive association (Table 3). This probably happened because of the variety of methods applied among studies and different MetS components used to define the syndrome.

3.4. The underlying mechanism connecting MetS and BC

This systematic review showed that there was heterogeneity among studies to define MetS. It was also possible to notice that there are a lot of recent interest about the relationship between MetS and risk of BC development, with researches emerging since 2009. From all studies included in this review, only 4 [15,20,22,23] used the same definition for MetS and WC was not considered an essential component in any of them, as suggested by the latest IDF proposal [4,35]. The lack of similar methods and MetS criteria to explore the relationship between the syndrome and BC indicate that studies were too different to be combined.

Although the distinct definitions for MetS used by the authors, most part of them showed a high prevalence of metabolic alterations in women with BC before treatment, significantly higher than in healthy controls. The understanding of pathological links between MetS and BC are still unclear and in construction but it's important to emphasize that studies are homogeneous in concluding that the development of new nutritional prevention strategies are important. This interventions should target life-style changes, exercise, and stress reduction, both to control the syndrome and improve cancer outcomes [17,21,22,23,24,25,26].

As presented by Capasso *et al.* [22], even though none of the MetS components seems to be strong enough to individually influence breast carcinogenesis, the coexistence with others increases BC risk, probably because different molecular pathways are needed to induce breast tumor growth.

Capasso *et al.* [22] also found that age >55 years seemed to be strongly associated with the presence of more than three MetS components. Rosato *et al.* [24], found similar results, observing that the association tends to increase with advancing

age. These findings lead to another important fact to elucidate about the studies: they weren't similar in the definition of the climacteric status.

Ronco *et al.* [25] defined the post-menopausal period as cessation of menstruations at least for 6 months (in women ≥ 45 years). Kabat *et al.* [15], Bjørge *et al.* [17] and Rosato *et al.* [24] don't elucidate the definition for the climacteric period. Porto *et al.* [23] and Agnoli *et al.* [21] define it as the absence of menstruation for 12 or more months. Reeves *et al.* [18] consider as post-menopausal women those aged ≥ 65 years, while Osaki *et al.* [20] defines it as ≥ 55 years. Noh *et al.* [26] uses a more amplified concept for menopause, in which woman was considered postmenopausal if she reported no menstruation for the last 12 months and met one of the following conditions: reported a natural menopause, received bilateral oophorectomy, had ever taken hormone replacement therapy, had an increased level of follicular stimulating hormone or was older than 55 years. Bosco *et al.* [19] also uses an amplified definition: a woman was considered postmenopausal if she reported natural menopause or bilateral oophorectomy, or if she had hysterectomy with removal of < 2 ovaries and was age 57 or older.

Capasso *et al.* [22], Noh *et al.* [26] and Bosco *et al.* [19] observed the association of MetS and BC after stratifying the results according to menopausal status. A positive significant association was found only for post-menopausal women. Bjørge *et al.* [17], found the same result when analyzing women older than 60 years.

In the future, a better and common definition of menopausal status should be applied. This could clarify if the effect that age causes on MetS and BC relationship are actually caused by the passage from premenopausal to postmenopausal status. This period of unsettlement of the hormonal arrangement could foment the initiation of breast tumorigenesis [36], but more data are needed to make solid conclusions.

It's important to highlight that MetS *per se* has been more common in postmenopausal women. Menopause induces a redistribution of fat mass, leading to accumulation of abdominal fat, affecting the lipid metabolism [37], which could partially explain the increased risk of MetS in this period [38,39]. The association between MetS and postmenopausal BC also tends to increase with advancing age because the long-term exposure to high estrogen levels [40].

There are other mechanisms that can also link BC and MetS. In the past, some studies already showed that diabetes mellitus type 2 could be positively related to BC risk [41,42,43]. In 2007, a meta-analysis [44] of 15 cohort studies and five case-control studies showed a significant association, with a 20% increased risk of breast cancer in women with diabetes, compared to those without diabetes (RR 1.20, 95%CI 1.12;1.28). Later in the same year, another meta-analysis [3] came up documenting about 15% increased risk of breast cancer related to diagnosed diabetes, (RR 1.15, 95%CI 1.12; 1.19).

Diabetes mellitus type 2 may promote some changes in hormonal systems, including estrogen, some cytokines, insulin and insulin-like growth factors. The interactions of these factors that underline the diabetic condition are complex. They may influence cancer promotion, as the most part of these hormonal changes are related to carcinogenesis [3], but the real mechanism that explains this connection is still unclear. Other hypothesis is that a long-standing hyperinsulinemia, secondary of insulin resistance (situation connected to MetS), promotes mitogenic effects on breast cancer tissue [45]. The evidence that insulin receptors are frequently over expressed in breast cancer cells could support this theory [46].

Also, some indirect effects of insulin resistance, such as the higher insulin-like growth factor and the increased sex steroids availability, due to reduction of sex-hormone binding globulin may contribute to breast carcinogenesis [47,48].

When analyzing the lipid profile related to BC risk, high HDL-cholesterol levels could be protective for BC because of its anti-inflammatory properties, the same linked to cardiovascular diseases, but no further explanations were explored until today. Future researches are needed to understand what is the pathological relevance among BC, cardiovascular diseases and the lipid profile [49].

4. Conclusion

Despite the use of different methodologies and criteria to define MetS, most studies concluded that women with breast malignant diseases usually show important organic disorders related to MetS, such as abdominal obesity, insulin resistance, glucose alterations and dyslipidemia. In this line of thought, there are two possible health problems to be concerned about. The first one is that the pathologic pattern related to MetS is not usually taken into account for BC prevention. Although the real effect of MetS on BC risk is still unclear, a greater emphasis is needed on developing global strategies, policies and programs to help women to improve their health, specially before the climacteric period.

The second important health situation is that a large amount of women is starting BC treatment with a metabolic profile that turns them vulnerable to secondary health problem. This could increase comorbidities risk that can complicate the treatment continuity. An special attention must be considered for these women and health education should be stimulated.

Future studies should focus the use of the same methodology and criteria to define MetS, making studies comparable in distinct locations of the world and allowing results combinations. They should also further explore the pathological pathway that links the two conditions, to concretize nutrition interventions and metabolic targets for BC prevention.

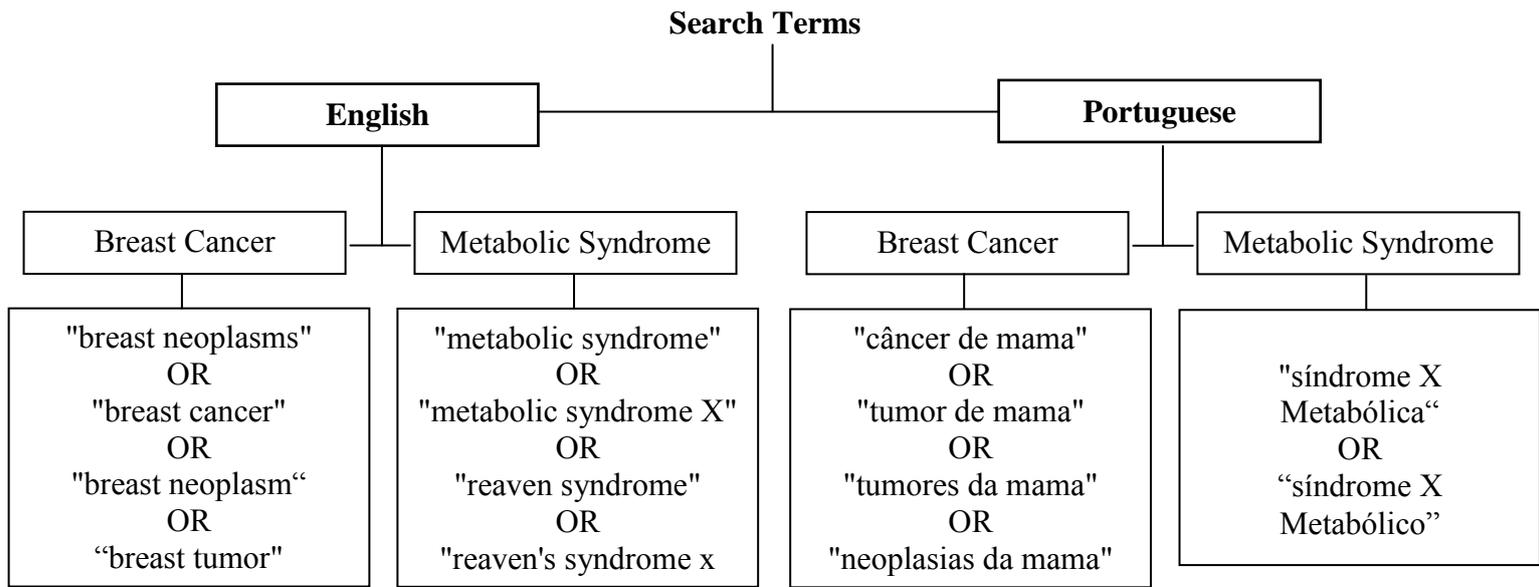


Figure 1. Search terms in English and Portuguese.

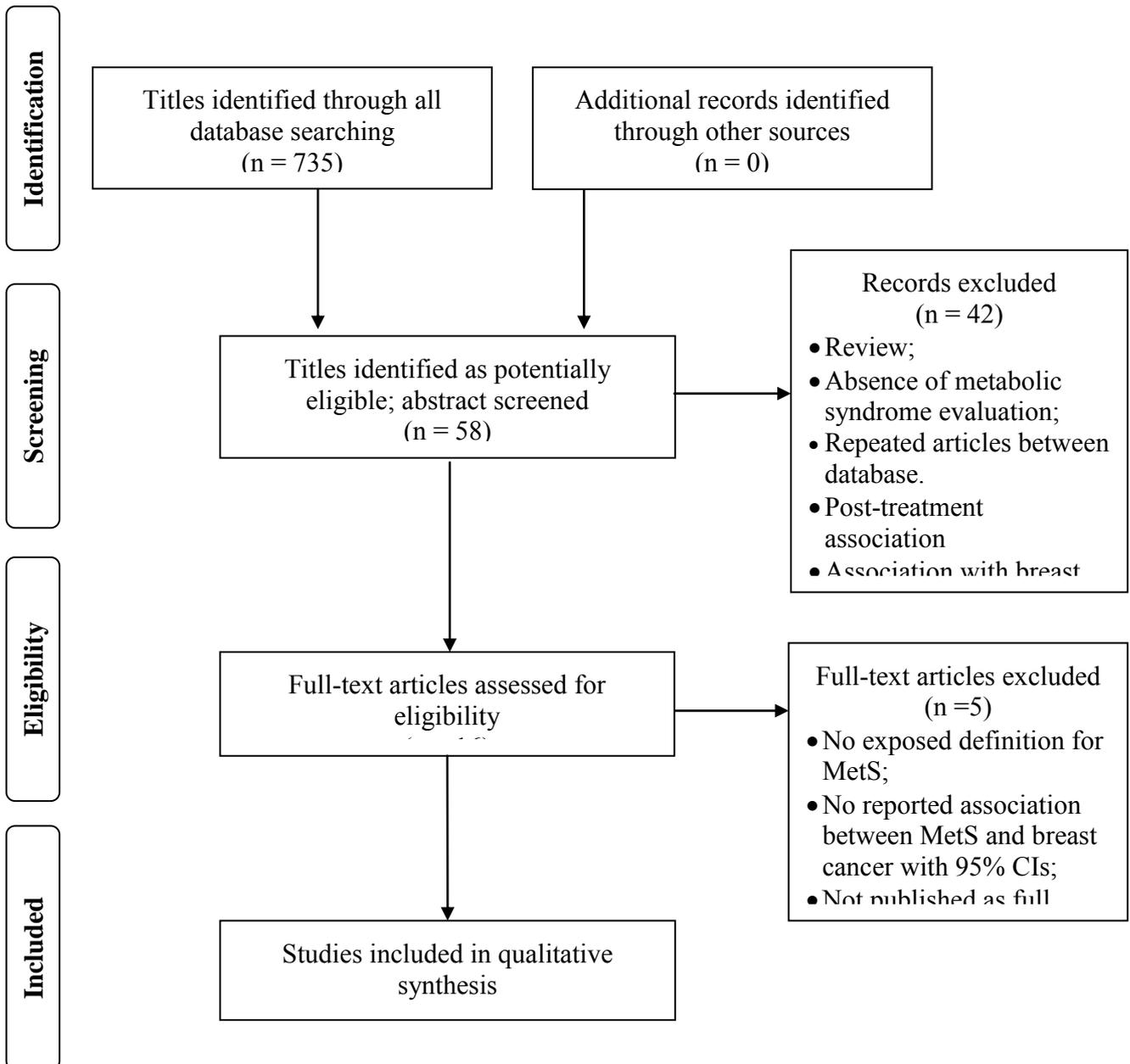


Figure 2. Prisma Flow Diagram of identified articles.

Table 1. Metabolic Syndrome definitions proposed by different expert groups.

	Expert Group				
	WHO (1998)	EGIR (1999)	NCEP ATP III (2001, 2004)	AACE (2003)	IDF (2006)
Clinical Criteria	Insulin resistance plus two other risk factors	Insulin resistance plus two other risk factors	Identification of 3 or more risk factors	Depends on clinical judgment based on risk factors ^{III}	Central obesity plus two other risk factors
Abdominal Obesity (WC)	--	(M) ≥ 94 cm (W) ≥ 80 cm	(M) > 102 cm (W) > 88 cm	--	ethnicity specific values
Waist to hip ratio	(M) > 0.90 (W) > 0.85	--	--	--	--
BMI	> 30 kg/m ²	--	--	≥ 25 kg/m ²	--
Blood Pressure	≥ 140/≥90 mmHg (or medication)	≥ 140/≥90 mmHg (or medication)	≥ 130/≥85 mmHg	≥ 130/≥85 mmHg	≥ 130/≥85 mmHg (or medication)
Plasma triglycerides	≥150 mg/dL (≥1.7 mmol/L)	≥ 2.0 mmol/L (or dyslipidemia treatment)	≥150 mg/dL	≥ 150 mg/dL (1.69 mmol/L)	≥ 150 mg/dL (1.7 mmol/L) (or dyslipidemia treatment)
HDL-cholesterol	(M) < 35 mg/dL (W) < 39 mg/dL	< 1.0 mmol/L (or dyslipidemia treatment)	(M) < 40 mg/dL (W) < 50 mg/dL	(M) < 40 mg/dL (W) < 50 mg/dL	(M) < 40 mg/dL (W) < 50 mg/dL
Fasting glucose	> 100 mg/dl ^I	Fasting/2 h plasma glucose ≥ 6.1/7.8 mmol/L but <7.0/11.1 mmol/L	≥ 110 mg/dL (or ≥ 100 mg/dL after 2004)	Between 110 and 126 mg/dL and/or 2-Hour postglucose challenge >140 mg/dL	≥ 100 mg/dL (5.6 mmol/L), or previously diagnosed type 2 diabetes
Urinary albumin	≥ 20 µg/min or albumin:creatinine ratio ≥30 mg/g	--	--	--	--

WHO: World Health Organization; **EGIR:** European Group for the Study of Insulin Resistance; **NCEP ATP III:** National Cholesterol Education Program - Adult Treatment Panel III; **AACE:** American Association of Clinical Endocrinologists; **IDF:** International Diabetes Federation; **WC:** Waist Circumference; **BMI:** Body Mass Index; **HDL:** high-density lipoprotein; **(M):** Men; **(W):** Women.

I. Insulin resistance could be identified as type 2 diabetes, Impaired fasting glucose or Impaired glucose tolerance

II. The EGIR group defined insulin resistance as hyperinsulinaemia - top 25% of fasting insulin values among the non-diabetic population.

III. Other proposed risk factors by AACE are: Family history of type 2 diabetes, hypertension, or cardiovascular disease; Polycystic ovary syndrome; Sedentary lifestyle; Advancing age; Ethnic groups having high risk for type 2 diabetes or cardiovascular disease.

Table 2. Metabolic Syndrome diagnosis criteria used in the studies.

Main Autor/ publication date and country	Study design	Baseline period	Cases / controls	Climacteric status	Age (years)	MetS components	MetS definition
Kabat <i>et al</i> 2009 United States	Cohort	1993- 1998	165 / 4.723	Only Post- menopause women	Range, 50-79	WC \geq 88cm HDL $<$ 50mg/dl TG \geq 150 mg/dl BP \geq 130/85 mmHg FG \geq 100mg/dl	NCEP ATP-III (2001) modified. Three components should be identified.
Björge <i>et al</i> 2010 Austria, Sweden, Norway	Cohort	1974- 2005	4862 / 282458	Pre and post- menopause women	Range, 29-70	1-Unit increment in z score for fasting glucose, BMI, BP, TG, and cholesterol	1-SD increase in z score
Reeves <i>et al</i> 2012 United States	Cohort	1986- 1988	551 / 8405	Only post- menopause women	\geq 65	WC \geq 88cm BP \geq 130/85mmHg (or medication) History of diabetes or medication use.	At least two components should be identified.
Osaki <i>et al</i> 2012 Japan	Cohort retrospe ctive	1992- 2000	77 / 15386	Pre and post- menopause women	Range, 45 - 72	BMI \geq 25kg/m ² BP \geq 130/85mmHg (or medication) HDL $<$ 50 mg/dl or TG \geq 150 mg/dl FG \geq 110mg/dl	NCEP ATP-III (2001) modified. Three components should be identified. ^I
Bosco <i>et al</i> 2012 United States	Cohort	1995- 2007	1128 / 47944	Pre and post- menopause women	Range, 21 - 69	WC $>$ 88cm Self-reported Hypertension or medication use Self-reported diabetes or medication use	Three components should be identified.
Agnoli <i>et al</i> 2010 Italy	Case- control nested	1987- 1992	176 / 702	Only post- menopause women	Range, 35 - 69	WC $>$ 86 cm TG $>$ 126 mg/dL HDL \leq 55 mg/dL FG $>$ 88 mg/dL (or previously diagnosed type 2 diabetes) Mean blood pressure (diastolic pressure + 1/3(systolic pressure – diastolic pressure)) \geq 106.5 mmHg (or treatment for previously diagnosed hypertension).	Three components should be identified. ^{II}
Capasso <i>et al</i> 2010 Italy	Case- control nested	2008- 2009	293 / 484	Pre and post- menopause women	Range, 35 - 75	WC $>$ 88cm HDL $<$ 50mg/dl TG $>$ 150 mg/dl BP \geq 130/85 mmHg FG $>$ 100mg/dl	NCEP ATP-III (2001) modified. Three components should be identified.

Rosato <i>et al</i> 2011 Italy, Switzerland	Case- control	1993- 2007	3869 4082	/	Only post- menopause women	Median, 60 - 62	History of diabetes, hypertension or medication use, hyperlipidemia or medication use, obesity (WC \geq 88cm or BMI \geq 30kg/m ²)	Three components should be identified.
Ronco <i>et al</i> 2012 Uruguay	Case- control	2004- 2009	367 545	/	Only post- menopause women	23 - 69	History of obesity, diabetes, hypertension, dyslipidemia	Three components should be identified.
Porto <i>et al</i> 2011 Brasil	Case- control	2005- 2007	81 81	/	Only post- menopause women	40 - 80	WC \geq 88cm BP \geq 130/85 mmHg HDL $<$ 50mg/dl TG $>$ 150 mg/dl FG $>$ 100mg/dl	NCEP ATP-III (2001) modified. Three components should be identified.
Noh <i>et al</i> 2013 South Korea	Case- control	1995- 2011	270 540	/	Pre and post- menopause women	42-65	BMI \geq 25 kg/m ² BP \geq 130/85 mmHg or medication use FG \geq 5.55 mmol/L or use of hypoglycemic medication, TG \geq 1.69 mmol/L, HDL $<$ 1.29 mmol/L	Three components should be identified.

BP: blood pressure; **FG:** fasting glucose; **HDL:** high-density lipoprotein; **TG:** triglycerides; **WC:** waist circumference; **NCEP ATP-III:** National Cholesterol Education Program Adult Treatment Expert Panel III.

I: Osaki *et al* uses and compare another four criteria, including IDF (2006), to identify MetS. All of them are modified, replacing WC for BMI \geq 25kg/m².

II: Agnoli *et al* also uses NCEP ATP III (2001) criteria to diagnosis MetS.

Table 3. Breast cancer risk according to the presence of Metabolic Syndrome and each of its components.

Main Autor/ publication date and country	BC risk according to the presence of MetS OR/HR/RR (95% IC)	BC risk according to individual components of MetS OR/HR/RR (95% IC)						
		High BMI	High WC	Low HDL- Cholesterol	High Triglycerides	High Fasting Glucose	Hypertension	Diabetes
Kabat <i>et al</i> 2009 ^I United States	1.12 (0.78;1.62)	--	1.00 (0.69-1.45)	1.13 (0.79;1.61)	1.37 (0.95-1.97)	1.24 (0.82-1.87)	1.55 (1.02;2.36)	--
Bjorge <i>et al</i> 2010 ^{II} Austria, Sweden, Norway	< 50 years: 0.83 (0.76;0.90)	< 50 years: 0.87 (0.80;0.95)	--	--	< 50 years: 0.85 (0.74;0.97)	< 50 years: 1.30 (1.05;1.61)	< 50 years: 0.94 (0.83;1.07)	--
	>50 < 59 years: (0.95 (0.87;1.04)	>50 < 59 years: 0.96 (0.88;1.05)			>50 < 59 years: 0.94 (0.81;1.08)	>50 < 59 years: 1.03 (0.82;1.30)	>50 < 59 years: 1.06 (0.94;1.19)	
	> 60 years: 1.04 (0.97;1.12)	> 60 years: 1.03 (0.97;1.10)			> 60 years: 1.06 (0.95;1.18)	> 60 years: 1.16 (0.99;1.36)	> 60 years: 0.97 (0.89;1.05)	
Reeves <i>et al</i> 2012 ^{III} United States	1.30 (1.01;1.68)	--	1.18 (0.97;1.44)	--	--	--	1.05 (0.86;1.29)	1.29 (0.90;1.85)
Osaki <i>et al</i> 2012 ^{IV} Japan	3.54 (1.96;6.38)	2.39 (1.47;3.91)	--	1.27 (0.78;2.08)	0.82 (0.42;1.59)	0.86 (0.46;1.61)	1.37 (0.82;2.28)	--
Bosco <i>et al</i> 2012 ^V United States	1.04 (0.86;1.25)	--	1.08(0.95;1.22)	--	--	--	1.05 (0.92;1.19)	0.92 (0.75;1.13)
Agnoli <i>et al</i> 2010 ^{VI} Italy	1.58 (1.07;2.33)	--	1.23 (0.83;1.81)	1.60 (1.10;2.33)	1.59 (1.10;2.29)	1.29 (0.87;1.93)	1.30 (0.89;1.89)	--
Capasso <i>et al</i> 2010 ^{VII} Italiy	1.61 (1.25;2.07)	--	2.66 (2.06;3.49)	1.29 (1.06;1.56)	--	--	1.54 (1.05;1.37)	--

Rosato <i>et al</i> 2011 ^{VIII} Italy, Switzerland	1.75 (1.37;2.22)	1.26 (1.11;1.44)	1.22 (1.09;1.36)	--	--	--	1.19 (1.07;1.33)	1.33 (1.09;1.62)
Ronco <i>et al</i> 2012 ^{IX} Uruguay	5.79 (1.52;22.0)	0.77 (0.48;1.25)	--	--	--	--	1.49 (0.95;2.33)	1.92 (1.04;3.52)
Porto <i>et al</i> 2011 ^X Brasil	2.47 (1.31;4.65)	--	3.18 (1.45;6.98)	1.35 (0.72;2.53)	0.72 (0.38;1.35)	0.64 (0.21;1.88)	3.64 (1.89;6.98)	--
Noh <i>et al</i> 2013 ^{XI} South Korea	1.25 (0.76–2.04)	1.48 (1.02;2.17)	--	1.19 (0.84;1.69)	0.68 (0.44;1.04)	1.08 (0.72;1.63)	0.96 (0.67;1.38)	--

BC: Breast Cancer; **BMI:** Body Mass Index; **MetS:** Metabolic Syndrome; **OR:** Odds Ratio; **HR:** Hazard Ratio; **RR:** Relative Risk; **WC:** Waist Circumference.

I Adjusted for age (continuous), education (less than high school, high school grad/some college, college graduate, post college), ethnicity (white, black, other), body mass index (continuous), oral contraceptive use (ever/never), hormone therapy (ever/never), age at menarche (continuous), age at first birth (<20, 20-29, ≥30, missing), age at menopause (<50, ≥50, missing), alcohol (servings per week - continuous), family history of breast cancer (yes/no), history of breast biopsy (ever, never), physical activity (METs per week - continuous), energy intake (continuous), smoking status (never, former, current smoker), and randomization status in hormone therapy, calcium plus vitamin D, and dietary modification trials.

II Results by age. Adjusted for year of birth, smoking, and the other individual z-scores. z-scores, derived from original values, were calibrated.

III Adjusted for age, current hormone use, and family history of breast cancer.

IV Japanese criteria results. Adjusted for age, smoking status (current smoker, ex-smoker), heavy drinking (more than 60 g pure alcohol), presence of metabolic syndrome or pre-metabolic syndrome.

V Adjusted for age, education, BMI at age 18, vigorous activity, and other individual cardiometabolic factors.

VI Adjusted for age, age at menarche, years from menopause, number of full-term pregnancies, age at first birth, oral contraceptive use (sometime/never), hormone therapy use in the past (sometime/never), years of education, family history of breast cancer (yes/no), breastfeeding (yes/no), smoking (pack-years) and alcohol consumption (abstainer/less than or 1 drink per day/more than 1 drink per day).

VII No adjustments made.

VIII Values for WC including high BMI for uncompleted data. Adjusted for age, study center, study period, education, alcohol consumption, age at menarche, age at first birth, age at menopause, hormone replacement therapy use, and family history of breast cancer.

IX Adjusted by age, residence, family history of BC 1°degree, age at menarche, number of live births, age at first delivery and number of breastfeeding months.

X Adjusted for cigarette smoking and increased BMI.

XI Adjusted for the number of live births, family history of breast cancer (yes, no), age at menarche (B13,14,15, C16), smoking (ever, never), alcohol drinking (ever, never), and physical activity (no, inadequate, adequate exercise).

REFERENCES

1. World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, nutrition, physical activity, and the prevention of cancer: a global perspective. Washington, DC: American Institute for Cancer Research; 2007.
2. Calle EE, Kaaks R. Overweight, obesity and cancer: epidemiological evidence and proposed mechanisms. *Nat Rev Cancer* 2004;4:579–91.
3. Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *Am J Clin Nutr* 2007; 86:s823–35.
4. Alberti KG, Zimmet PZ, Shaw J. Metabolic syndrome - a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med.* 2006; 23:469-80.
5. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 1998; 15:539-53.
6. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation.* 2002 Dec 17; 106(25):3143-421.
7. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, *et al.* American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005 Oct 25; 112(17):2735-52.

8. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004 Jan 27;109(3):433-8.
9. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome and breast cancer. *Obes Rev* 2007;8:395 – 408.
10. World Health Organization (WHO). *World Health Statistics 2012*. Geneva: WHO; 2011. 176p.
11. Furberg A-S, Veierød MB, Wilsgaard T, Bernstein L, Thune I. Serum high-density lipoprotein cholesterol, metabolic profile, and breast cancer risk. *J Natl Cancer Inst* 2004;96:1152 – 60.
12. Moorman PG, Hulka BS, Hiatt RA, *et al*. Association between highdensity lipoprotein cholesterol and breast cancer varies by menopausal status. *Cancer Causes Control* 1998;7:483 – 8.
13. Largent JA, McEligot AJ, Ziogas A, *et al*. Hypertension, diuretics and breast cancer risk. *J Hum Hypertens* 2006;20:727 – 32.
14. Manjer J, Kaaks R, Riboli E, Berglund G. Risk of breast cancer in relation to anthropometry, blood pressure, blood lipids and glucose metabolism: a prospective study within the Malmo` Preventive Project. *Eur J Cancer Prev* 2001;10:33 – 42.
15. Kabat GC, Kim M, Chlebowski RT, Khandekar J, Ko MG, McTiernan A, *et al*. A longitudinal study of the metabolic syndrome and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2009 Jul; 18(7):2046-53.

16. Moher D, Liberati A, Tetzlaff J, Altman DG, The PRISMA Group (2009). Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses: The PRISMA Statement. *Open Med* 2009; 3(3); 123-130.
17. Bjørge T, Lukanova A, Jonsson H, Tretli S, Ulmer H, Manjer J, *et al.* Metabolic Syndrome and Breast Cancer in the Me-Can Project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Jul; 19(7):1737-45.
18. Reeves KW, McLaughlin V, Fredman L, Ensrud K, Cauley JA. Components of metabolic syndrome and risk of breast cancer by prognostic features in the study of osteoporotic fractures cohort. *Cancer Causes Control.* 2012 Aug; 23(8):1241-51.
19. Bosco J.L., Palmer J.R., Boggs D.A., Hatch E.E., Rosenberg L. Cardiometabolic factors and breast cancer risk in U.S. black women. *Breast Cancer Res Treat.* 2012 Aug; 134(3):1247-56.
20. Osaki Y, Taniguchi S, Tahara A, Okamoto M, Kishimoto T. Metabolic syndrome and incidence of liver and breast cancers in Japan. *Cancer Epidemiol.* 2012 Apr; 36(2):141-7.
21. Agnoli C, Berrino F, Abagnato CA, Muti P, Panico S, Crosignani P, *et al.* Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2010 Jan; 20(1):41-8.
22. Capasso I, Esposito E, Pentimalli F, Crispo A, Montella M, Grimaldi M, *et al.* Metabolic syndrome affects breast cancer risk in postmenopausal women. *Cancer Biol Ther.* 2010 Dec 15; 10(12):1240-3.
23. Porto LA, Lora KJ, Soares JC, Costa LO. Metabolic syndrome is an independent risk factor for breast cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2011 Nov; 284(5):1271-6.

24. Rosato V, Bosetti C, Talamini R, Levi F, Montella M, Giacosa A, *et al.* Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol.* 2011 Dec; 22(12):2687-92.
25. Ronco AL, De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Quarneti A. Diabetes, overweight and risk of postmenopausal breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2012; 13(1):139-46.
26. Noh HM, Song YM, Park JH, Kim BK, Choi YH. Metabolic factors and breast cancer risk in Korean women. *Cancer Causes Control.* 2013 Jun; 24(6):1061-8.
27. Reaven GM: Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988, 37:1595-1607.
28. Alberti KG, Zimmet PZ (1998) Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med* 15:539–553
29. Balkau B, Charles MA (1999) Comment on the provisional report from the WHO consultation. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). *Diabet Med* 16:442–44
30. Adult Treatment Panel III (2002) Third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation* 106:3143–3421
31. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (2001) Executive summary of the third report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) expert panel on detection, evaluation, and treatment of high blood cholesterol in adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 285:2486–2497.

32. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C (2004) Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 24:e13–e18
33. Bloomgarden ZT (2003) American Association of Clinical Endocrinologists (AACE) Consensus Conference on the Insulin Resistance Syndrome: 25–26 August 2002, Washington, DC. *Diabetes Care* 26:933–939
34. American College of Endocrinology Task Force on the Insulin Resistance Syndrome (2003) American College of Endocrinology position statement on the insulin resistance syndrome. *Endocr Pract* 9:237–252
35. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J (2005) The metabolic syndrome— a new worldwide definition. *Lancet* 366:1059–1062.
36. Lupien M, Brown M. Cistromics of hormone-dependent cancer. *Endocr Relat Cancer* 2009; 16:381-9.
37. Carr MC. The emergence of the metabolic syndrome with menopause. *J Clin Endocrinol Metab* 2003;88:2404–2411.
38. Park YW, Zhu S, Palaniappan L, Heshka S, Carnethon MR, Heymsfield SB. The metabolic syndrome: prevalence and associated risk factor findings in the US population from the Third National Health and Nutrition Examination Survey 1988–1994. *Arch Intern Med* 2003;163:427–436.
39. Lobo RA. Metabolic syndrome after menopause and the role of hormones. *Maturitas* 2009;20:10–18.
40. La Vecchia C, Negri E, Franceschi S *et al.* Body mass index and post-menopausal breast cancer: an age-specific analysis. *Br J Cancer* 1997; 75: 441–444.

41. Muck BR, Trotnow S, Hommel G. Cancer of the breast, diabetes and pathological glucose tolerance. *Arch Gynakol* 1975;220:73– 81.
42. Resta F, Triggiani V, Sabba C, *et al.* The impact of body mass index and type 2 diabetes on breast cancer: current therapeutic measures of prevention. *Curr Drug Targets Immune Endocr Metabol Disord* 2004;4:327–33.
43. Lipscombe LL, Goodwin PJ, Zinman B, McLaughlin JR, Hux JE. Increased prevalence of prior breast cancer in women with newly diagnosed diabetes. *Breast Cancer Res Treat* 2006;98:303–9.
44. Larsson SC¹, Mantzoros CS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk of breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer*. 2007 Aug 15;121(4):856-62.
45. Reaven G. The metabolic syndrome or the insulin resistance syndrome? Different names, different concepts, and different goals. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33:283–303
46. Papa, V Pezzino, A Costantino, A Belfiore, *et al.* Elevated insulin receptor content in human breast cancer. *J Clin Invest*. Nov 1990; 86(5): 1503–1510.
47. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the British Women's Heart and Health Study. *Cancer Causes Control*. 2004 Apr;15(3):267-75.
48. Renehan AG¹, Zwahlen M, Minder C, O'Dwyer ST, Shalet SM, Egger M. Insulin-like growth factor (IGF)-I, IGF binding protein-3, and cancer risk: systematic review and meta-regression analysis. *Lancet*. 2004 Apr 24;363(9418):1346-53.
49. Donovan McGrowder, Cliff Riley, Errol Y. St. A. Morrison, and Lorenzo Gordon, “The Role of High-Density Lipoproteins in Reducing the Risk of Vascular Diseases, Neurogenerative Disorders, and Cancer,” *Cholesterol*, vol. 2011, Article ID 496925, 9 pages, 2011. doi:10.1155/2011/496925.