



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA

PEDRO PAULO PERRONI DA SILVA FILHO

PERFIL METABÓLICO DE MULHERES NÃO OBESAS COM CÂNCER DE MAMA
NA PÓS-MENOPAUSA

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

Orientadora: Profa. Titular Eliana Aguiar Petri Nahas
Coorientador: Prof. Dr. Daniel de Araújo Brito Buttros

Botucatu
2023

PEDRO PAULO PERRONI DA SILVA FILHO

**PERFIL METABÓLICO DE MULHERES NÃO OBESAS COM CÂNCER DE MAMA
NA PÓS-MENOPAUSA**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu para obtenção do Título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Tocoginecologia.

Orientadora: Profa. Titular Eliana Aguiar Petri Nahas
Coorientador: Prof. Dr. Daniel de Araújo Brito Buttros

Botucatu

2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Silva Filho, Pedro Paulo Perroni da.

Perfil metabólico de mulheres não obesas com câncer de mama na pós-menopausa / Pedro Paulo Perroni da Silva Filho. - Botucatu, 2023

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Eliana Aguiar Petri Nahas

Coorientador: Daniel de Araújo Brito Buttros

Capes: 40101150

1. Mamas - Câncer. 2. Pós-menopausa. 3. Síndrome metabólica. 4. Obesidade.

Palavras-chave: Câncer de mama; Obesidade; Pós-menopausa; Síndrome metabólica.

Dedico este trabalho aos meus pais por nunca terem deixado de acreditar em mim e na minha busca pela felicidade e à minha tia Neli, que certamente está em algum lugar lá em cima olhando por mim com muito amor e orgulho!

AGRADECIMENTOS

A **Deus**,

Por permitir a vida, o nosso bem mais precioso nessa jornada tão breve, mas cheia de significado.

Aos **pacientes**,

Pois eles são a razão de todo nosso esforço e dedicação

A **Professora Titular Eliana Aguiar Petri Nahas**;

Pela oportunidade desta jornada tão incrível e por todo o apoio me dado desde o primeiro dia

Ao **Professor Dr Daniel de Araújo Brito Buttros**;

Por acreditar na minha vontade de percorrer o caminho da ciência, por me acolher nos momentos difíceis desta jornada, por todos os conselhos, e por ser um grande exemplo a ser seguido

A **Dra Luciana Buttros**;

Por ter sido a pessoa que me acolheu e cuidou de mim desde o início da minha residência, tornando todo esse caminho possível

Ao **Prof Dr. Luiz Fernando Pina de Carvalho**;

Por ter aberto minhas primeiras portas no mundo acadêmico desde minha época da graduação médica e sempre ter sido um grande amigo durante minha jornada.

Aos meus eternos chefes: **Dr. Fabrício T. Milani, Dr. Thiago Salomão, Dr. Francisco Otaviano Franco dos Reis Filho, Dra. Maria Cristina P. B. Costa, Dr. Urbano W.R. Galindo e Dr. Williams E.M. Morillo**, por terem me dado os melhores exemplos e toda a base técnica para que eu pudesse chegar até aqui. Afinal, a clínica é e sempre será soberana!

LISTA DE ABREVIATURAS

5-FU – 5-fluoruracila

AHA - American Heart Association

AJCC - American Joint Committee on Cancer (AJCC)

CC - Circunferência de Cintura

CI – Intervalo de confiança

CM – Câncer de Mama

CT – Colesterol Total

DCV – Doença Cardiovascular

DM - Diabetes Mellitus Tipo 2

DNA – Ácido desoxirribonucleico

FMB- Faculdade de Medicina de Botucatu

GH – Hormônio do crescimento

GHR- Receptor de hormônio do crescimento

HAS – Hipertensão Arterial Sistêmica

HAS – Hipertensão arterial sistêmica

HDL – high density lipoprotein

HDL – Lipoproteína de alta densidade

HER-2 - Receptor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano-2

HER2 + - Carcinoma mamário com receptor tipo 2 do fator de crescimento epidérmico

HMGCoA - 3-hidroxi-3metilglutaril coenzima A

HR – Hazard Ratio

HSP60 – Proteína de choque térmico 60 (denominação de acordo com peso molecular)

HSP70 – Proteína de choque térmico 60 (denominação de acordo com peso molecular)

humano positivo

IA – Inibidores da Aromatase

IBGE – Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística

IDF - Internacional Diabetes Federation

IGF - Fator de Crescimento Semelhante à Insulina

IGF-1 – Fator de Crescimento Semelhante à Insulina tipo 1

IGF-1R – Receptor de Fator de Crescimento Semelhante à Insulina tipo 1

IGF-2 – Fator de Crescimento Semelhante à Insulina tipo 2
IGF-2R – Receptor de Fator de Crescimento Semelhante à Insulina tipo 2
IGFBPs – Proteínas de ligação ao fator de Crescimento Semelhante à Insulina
IMC – Índice de Massa Corpórea
INCA - Instituto Nacional do Câncer
IR – Receptor(es) de Insulina
Ki67 - Atividade Proliferativa Epitelial
LDL – Lipoproteína de baixa densidade
MAPK - Proteína quinase ativada por mitógeno
NCCN – National Comprehensive Cancer Network
NCEP-ATPIII - US National Cholesterol Education Program: Adult Treatment PanelIII
OMS - Organização Mundial de Saúde
OR - Odds Ratio
ou expressão HER 2 + em sua assinatura molecular
PAD - Pressão Arterial Diastólica
PAS - Pressão Arterial Sistólica
PI3K/AKT - Via da fosfatidilinositol 3-quinase
RCQ - Relação Cintura/Quadril
RE - Receptor de Estrogênio
RNA – Ácido ribonucleico
RP - Receptor de Progesterona
RR – Razão de risco
SERM – Modulador seletivo do receptor estrogênico
SM - Síndrome Metabólica
TG - Triglicerídios
TH - Terapia Hormonal
TNBC – Câncer de mama do grupo/subtipo triplo negativo, sem receptores hormonais
UNESP - Universidade Estadual Paulista
VLDL – Lipoproteína de muito baixa densidade
WHO - World Health Organization

RESUMO

Objetivo: Avaliar o perfil metabólico de mulheres não obesas com câncer de mama na pós-menopausa comparadas às mulheres não obesas sem câncer de mama.

Métodos: Realizou-se estudo clínico de corte transversal. No grupo de estudo foram incluídas 130 mulheres não obesas com diagnóstico histológico de câncer de mama, estádios I a III, idade entre 45-75 anos, em amenorreia ≥ 12 meses e sem doença cardiovascular (DCV) estabelecida. O grupo controle foi constituído de 130 mulheres com os mesmos critérios de inclusão, sem câncer de mama. Os grupos foram pareados por idade e tempo de menopausa e comparados na proporção de 1:1. Foram coletados dados clínicos, antropométricos [índice de massa corpórea (IMC) e circunferência da cintura (CC)] e bioquímicos. Foram consideradas com síndrome metabólica (SM) as mulheres que apresentaram três ou mais critérios diagnósticos: CC > 88 cm; triglicerídeos (TG) ≥ 150 mg/dL; HDL colesterol < 50 mg/dL; pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg; glicose ≥ 100 mg/dL. Para análise estatística foram empregados o teste t-student, a Distribuição Gama (variáveis assimétricas), o teste do Qui-quadrado e a regressão logística (odds ratio-OR).

Resultados: Na comparação entre as características clínicas, observou-se que mulheres com câncer de mama apresentaram maiores médias nos valores de pressão sistólica e diastólica e de glicemia quando comparadas ao controle ($p < 0.05$). Na avaliação dos fatores que influenciam o perfil metabólico foi observada maior ocorrência de SM e de elevação da pressão arterial entre as mulheres tratadas de câncer de mama quando comparadas ao controle (30.8% vs 20.0%, e 25.4% vs 14.6%, respectivamente) ($p < 0.05$). E maior porcentagem de mulheres tratadas de câncer de mama apresentava valores acima dos desejáveis de colesterol total e glicemia na comparação com o grupo controle (56.2% vs 43.1% e 29.2% vs 15.4%, respectivamente) ($p < 0.05$). Na análise de risco do perfil metabólico, ajustada para idade e tempo de menopausa, as mulheres com câncer de mama apresentaram risco significativamente maior para SM (OR=2.76, IC 95% 1.48-5.15), e elevação da glicemia OR=2.69, IC 95% 1.46-4.96) e da pressão arterial (OR=3.03, IC 95% 1.51-6.10).

Conclusão: Mulheres com câncer de mama não obesas apresentaram maior risco para SM, hipertensão e diabetes, com pior perfil metabólico quando comparadas as mulheres não obesas na pós-menopausa sem câncer de mama.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the metabolic profile of non-obese postmenopausal women with breast cancer compared to non-obese women without breast cancer. **Methods:** A cross-sectional clinical study was conducted. The study group included 130 non-obese women with histological diagnosis of breast cancer, stages I to III, aged between 45-75 years, with amenorrhea ≥ 12 months and without established cardiovascular disease (CVD). The control group consisted of 130 women with the same inclusion criteria, but without breast cancer. The groups were matched by age and menopausal status in a 1:1 ratio. Clinical, anthropometric [body mass index (BMI) and waist circumference (WC)], and biochemical data were collected. Women who presented three or more diagnostic criteria were considered to have metabolic syndrome (MS): WC > 88 cm; triglycerides (TG) ≥ 150 mg/dL; HDL cholesterol < 50 mg/dL; blood pressure $\geq 130/85$ mmHg; glucose ≥ 100 mg/dL. Statistical analysis employed the t-student test, Gamma Distribution (asymmetric variables), chi-square test, and logistic regression (odds ratio-OR). **Results:** When comparing clinical characteristics, it was observed that women with breast cancer had higher mean values of systolic and diastolic blood pressure and glucose compared to the control ($p < 0.05$). A higher occurrence of MS and elevated blood pressure was observed among women treated for breast cancer compared to the control (30.8% vs. 20.0% and 25.4% vs. 14.6%, respectively) ($p < 0.05$). A higher percentage of women treated for breast cancer had values above the desirable range for total cholesterol and glucose compared to the control group (56.2% vs. 43.1% and 29.2% vs. 15.4%, respectively) ($p < 0.05$). In the risk analysis of the metabolic profile, adjusted for age and menopausal status, women with breast cancer had a significantly higher risk for MS (OR=2.76, 95% CI 1.48-5.15), elevated glucose (OR=2.69, 95% CI 1.46-4.96), and elevated blood pressure (OR=3.03, 95% CI 1.51-6.10). **Conclusion:** Non-obese women with breast cancer had a higher risk for MS, hypertension, and diabetes, with a worse metabolic profile compared to non-obese postmenopausal women without breast cancer

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	10
1.1 Câncer de Mama	10
1.2 Câncer de mama e Perfil Metabólico	12
1.3 Dislipidemia e Câncer de mama	14
1.4 Hipertensão Arterial e Câncer de Mama	16
1.5 Diabetes e Câncer de mama	17
1.6 Disfunção Metabólica, Peso corporal e Câncer de mama	19
1.7 Justificativa e Hipótese	22
2 OBJETIVOS	24
2.1 Objetivo Principal	24
2.2 Objetivo Específico	24
3 MÉTODOS	25
3.1 Desenho do Estudo e Seleção da Amostra	25
3.2 Dados Clínicos	25
3.3 Análise Bioquímica	26
3.4 Dados Oncológicos	27
3.5 Análise Estatística	27
4 RESULTADOS	29
4.1 Artigo Original	29
5 CONCLUSÃO	47
REFERÊNCIAS	48

1 INTRODUÇÃO

1.1 Câncer de Mama

O câncer de mama é a neoplasia mais frequente entre as mulheres em todo o mundo, tanto em países em desenvolvimento quanto em países desenvolvidos (1). De acordo com as últimas estatísticas mundiais do *Global Cancer Statistics* (GLOBOCAN), divulgadas em 2020, foram estimados 2,3 milhões de novos casos de câncer de mama, o que representou 25% de todos os tipos de câncer diagnosticados em mulheres. Foi a quinta causa de mortalidade por câncer em mulheres, sendo responsável por uma em cada seis mortes por câncer e 685 mil óbitos pela doença, ocupando o primeiro lugar em incidência em 159 países e o primeiro em mortalidade em 110 países (1,2) Para 2040, a OMS (Organização Mundial de Saúde) prevê quase três milhões de novos casos, alcançando a estimativa de um milhão de óbitos (1).

No Brasil, o Instituto Nacional de Câncer (INCA) estima 73.610 casos novos de câncer de mama para cada ano do triênio 2023-2025. Esse valor corresponde a um risco estimado aproximado de 70 casos novos a cada 100 mil mulheres. Excetuando-se os tumores de pele não melanoma, o câncer de mama ocupa a primeira posição em todas as regiões brasileiras, correspondendo a 30,1% dos casos de câncer em mulheres (3). A idade é o principal fator de risco para o câncer de mama. As taxas de incidência aumentam rapidamente próximo aos 50 anos, e posteriormente, ocorrem de forma mais lenta. Essa mudança no comportamento da taxa é atribuída ao início da menopausa. De fato, cerca de 70% dos casos ocorrem em mulheres acima dos 50 anos. (3)

A mamografia, para mulheres com idade entre 40 e 69 anos, é recomendada como método efetivo de rastreamento para detecção precoce, constituindo o método ideal para identificação de lesões subclínicas(1,4). A mamografia demonstrou ser capaz de promover redução absoluta na mortalidade. Estudo populacional sueco, avaliando 133 mil mulheres com idade entre 40 e 74 anos, com ou sem rastreamento mamográfico preconizado, observou que após 29 anos de acompanhamento houve redução de 30% no risco de morte por câncer de mama no grupo com rastreamento (4). Os programas de rastreio são amplamente discutidos na literatura principalmente

quanto à idade e periodicidade, apesar da mamografia anual a partir dos 40 anos demonstrar ser a estratégia mais eficaz (1,2,5).

Apesar de ser considerado um câncer relativamente de bom prognóstico se diagnosticado e tratado oportunamente, as taxas de mortalidade por câncer de mama continuam elevadas no Brasil, muito provavelmente pelo diagnóstico em estádios avançados (3). Na população mundial, a sobrevida média após cinco anos da doença é de 61%, sendo que nos países em desenvolvimento é de 57% e nos países desenvolvidos essa sobrevida aumenta para 78%. De acordo com dados de 2020, do *American Cancer Society*, a taxa de sobrevida em 5, 10 e 15 anos para o câncer de mama são 91%, 84%, e 80%, respectivamente (1). Entre 2003 e 2012, o rastreamento mamográfico populacional nos EUA proporcionou uma redução na taxa de mortalidade de câncer de mama de 1,9% por ano em mulheres brancas e de 1,4% ao ano em mulheres negras (1), sendo que a taxa de mortalidade por câncer de mama em geral diminuiu 36% de 1989-2012, devido a melhorias na detecção precoce e tratamentos mais eficazes para a doença (6). Em relação ao câncer de mama na América do Sul e Central, o estudo CONCORD-2 encontrou aumento nas taxas de sobrevida câncer-específica entre 1995-1999 e 2005-2009, principalmente no Brasil, de 78% para 87%, respectivamente (7).

Devido à elevada incidência e alta sobrevida, as mulheres tratadas de câncer de mama representam um dos maiores grupos de sobreviventes de câncer (8). Reconhecidamente, as sobreviventes de câncer de mama apresentam maior risco de desenvolver outras condições crônicas como obesidade e síndrome metabólica (9,10), osteoporose (11) e a doença cardiovascular (DCV) (12,13). O cuidado ideal da mulher tratada de câncer de mama requer estreita colaboração entre os profissionais de saúde aliados para identificar e gerenciar a morbidade e mortalidade associadas a essas condições crônicas (8).

Em mulheres tratadas de câncer de mama, a doença cardiovascular (DCV) é a causa mais frequente de morte não relacionada ao câncer (12) e há preocupações de que fatores de riscos sobrepostos a cardiotoxicidades associadas aos tratamentos de câncer possam aumentar o risco cardiovascular em mulheres sobreviventes ao câncer de mama (14,15). A *American Heart Association* (AHA) divulgou em 2018 um documento inédito demonstrando grande preocupação com o risco cardiovascular de mulheres com câncer de mama (14). Em 2021, um estudo norte americano observacional avaliou mais de 500 mil mulheres na pós-menopausa com e sem câncer

de mama. Mulheres com câncer de mama apresentaram riscos substancialmente aumentados de arritmia, insuficiência cardíaca, pericardite e trombose venosa profunda após cinco anos do diagnóstico da doença oncológica (16). Recente estudo examinou a DCV e o risco de mortalidade em mulheres tratadas de câncer de mama comparadas a mulheres sem câncer participantes do estudo *Kaiser Permanente Northern California*. Um total de 13.642 mulheres com câncer foi pareado com 68.202 controles sem câncer. Riscos elevados de acidente vascular cerebral, arritmia, doença tromboembólica venosa, morte relacionada à DCV e morte por qualquer causa foram observados em mulheres com câncer de mama com base no tratamento de câncer recebido. Os autores concluíram que mulheres tratadas de câncer de mama apresentaram incidência aumentada de eventos cardiovasculares, mortalidade relacionada à DCV e maior mortalidade por todas as causas em comparação com mulheres sem câncer de mama. Em relação ao grupo controle, mulheres que receberam tratamento baseado em antraciclinas e/ou trastuzumabe apresentaram maior risco de insuficiência cardíaca (HR: 3,68 ; 95% CI, 1,79 – 7,59), assim como aquelas submetidas à radioterapia (HR, 1.38; 95% CI, 1.13 to 1.69) e inibidores de aromatase (HR: 1,31; 95% CI, 1,07-1,60) (17). Portanto, a preocupação em fornecer os melhores cuidados ao tratamento do câncer de mama e a vigilância do risco metabólico e cardiovascular durante o acompanhamento de longo prazo das mulheres tratadas de câncer de mama devem ser prioridades (14,16).

1.2 Câncer de mama e Perfil Metabólico

Os avanços nos tratamentos oncológicos além de promoverem melhores taxas de sobrevida e maior expectativa de vida às mulheres com diagnóstico de câncer, melhoraram o entendimento da relação entre o perfil metabólico versus o câncer de mama e o prognóstico oncológico (14,16). Acredita-se que um perfil de risco metabólico seja não somente um dos fatores de risco modificáveis mais importantes para o desenvolvimento de câncer de mama, mas também importante fator para desfecho oncológico e sobrevida global (2,18,19). O perfil de risco metabólico tem relação direta com a inflamação crônica, geralmente correlacionada com o excesso de adiposidade visceral e resistência insulínica, dando origem a doenças não transmissíveis como o diabetes, dislipidemia, hipertensão e DCV (20–22). Esse cenário pró-inflamatório crônico e lesivo ao endotélio vascular também é reconhecido

como fator de risco para desenvolvimento de diversos tipos de câncer, entre eles as neoplasias malignas de mama (18,21–25).

Considerando que o excesso de gordura abdominal promove um estado pró-inflamatório e potencialmente hiperestrogênico em mulheres, principalmente na pós-menopausa, sabe-se que a obesidade é um fator de risco importante para câncer de mama(26,27). A incidência da obesidade abdominal entre as mulheres na pós-menopausa aumenta constantemente (28), e está diretamente relacionada ao aumento da mortalidade por DCV (29,30). A obesidade abdominal e a redução do HDL colesterol estão entre os principais contribuintes para a maior prevalência da síndrome metabólica (SM) no sexo feminino, principalmente entre as mulheres com 45 anos ou mais de idade, revelando o possível efeito da menopausa no estabelecimento da SM (31–33). Mulheres tratadas de câncer de mama têm adicional aumento do risco de SM, resultante do excesso de adiposidade e efeito dos tratamentos oncológicos (9,21,26,34,35).

Em 1999, a *World Health Organization* (WHO) Diabetes Group propôs a primeira definição para a SM, considerando o conjunto de fatores de risco para DCV, entre três ou mais dos seguintes critérios: elevação da pressão arterial, aumento de triglicerídeos, redução do HDL colesterol, obesidade (índice de massa corpórea $>30\text{kg/m}^2$) ou aumento da relação cintura/quadril (RCQ), e resistência insulínica definida pela presença de diabetes tipo II ou intolerância à glicose ou hiperinsulinemia (36). Em 2001, *US National Cholesterol Education Program: Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III) desenvolveu outra definição diagnóstica, que incluiu alguns dos critérios propostos pela WHO e excluiu o índice de massa corpórea (IMC), a relação cintura-quadril e a resistência insulínica. A identificação clínica da SM proposta pelo NCEP-ATP III considera a presença de pelo menos três dos seguintes critérios diagnósticos: obesidade abdominal (circunferência da cintura elevada), elevação da pressão arterial, redução de HDL colesterol, aumento de triglicerídeos e hiperglicemia (37). Buttros et al., em estudo desenvolvido na Faculdade de Medicina de Botucatu, demonstrou que mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama apresentaram maior risco de desenvolver SM, hiperglicemia e hipertensão arterial quando comparadas às mulheres de mesma faixa etária sem câncer de mama. Os autores empregaram os critérios diagnósticos de NCEP-ATP III. A SM esteve presente em 50% das pacientes tratadas de câncer de mama e em 37,5% no grupo controle (9). Em outra publicação dos mesmos autores, concluiu que além do risco de SM,

mulheres com câncer de mama têm maior risco para desenvolver doença aterosclerótica, obesidade central, diabetes e hipertrigliceridemia (13).

Importante estudo avaliou os fatores de riscos cardiometabólicos ligados a SM e a mortalidade em mulheres que desenvolveram câncer de mama participantes do *Women's Health Initiative* (WHI). Foram incluídas 8641 mulheres com câncer de mama inicial e acompanhadas por mais de 11 anos. Nesse período foram constatados 2181 óbitos sendo, 28% relacionados a causas oncológicas e 21% por DCV. Todos os critérios para SM apresentaram correlação estatística com as mortes por DCV e apenas a elevação da circunferência de cintura com as mortes pela doença oncológica (12). Recente estudo prospectivo observou que a SM e seus critérios se correlacionaram, individualmente, com pior prognóstico da doença em mulheres com câncer de mama. Foram comparadas mulheres portadoras de câncer de mama com e sem SM, sendo observado que presença da SM foi fator de risco para menor sobrevida livre de doença, sobrevida específica pelo câncer de mama e sobrevida global (38). Neste contexto, é importante o entendimento da importância da avaliação do perfil metabólico em mulheres tratadas de câncer de mama. O NCCN (*National Comprehensive Cancer Network*) postulou que mulheres com câncer de mama devem ser avaliadas quanto à sua saúde metabólica, uma vez que o risco e o prognóstico estão relacionados não apenas à SM, mas também, à alteração de um ou dois dos seus componentes (16).

1.3 Dislipidemia e Câncer de mama

A dislipidemia, presente entre os critérios da síndrome metabólica, consiste em alteração plasmática dos lipídeos e pode se apresentar como elevação sérica de colesterol total, de LDL, de triglicerídeos e redução nos valores de HDL, ou uma combinação de todas essas alterações (39). Em 2019, dados epidemiológicos demonstraram que do total de 8.54 milhões de mortes no mundo por doença isquêmica coronariana, 3.78 milhões foram atribuídas à níveis elevados de LDL (39). Há evidências crescentes do papel do metabolismo lipídico no desenvolvimento de tumores(40).

Estudos em modelo animal, avaliando o papel do colesterol no crescimento e progressão tumoral, observaram que os animais submetidos à dieta rica em colesterol apresentavam crescimento tumoral acelerado em comparação ao grupo controle. Foi

demonstrado que a exposição a dieta hipergordurosa promoveu aumento na fosforilação da via fosfatidilinositol 3-quinase, (via PI3K/AKT), que está relacionada à crescimento celular, proliferação e sobrevivência. Este pode ser um dos mecanismos apontados pelos autores, na relação entre colesterol aumentado e o estímulo à progressão tumoral (41–43). Um estudo avaliando resultados de quatro meta-análises encontrou que colesterol total elevado, hipertrigliceridemia e colesterol HDL diminuído associaram-se à maior risco para câncer da ordem de 18%, 15%, e 20%, respectivamente (40). Outra meta-análise descreveu uma associação entre ingesta de colesterol e aumento de risco de ocorrência de câncer de mama (8).

O HDL colesterol, conhecido como protetor para o endotélio vascular e na DCV, parece também ter papel protetor no desenvolvimento de câncer de mama. Este efeito pode ser explicado em parte pelas propriedades da própria molécula, que pela ação antioxidante com redução de radicais livres, reduz o risco de lesão celular e, portanto, de carcinogênese (40). Outra ação importante descrita é o efeito de níveis altos de HDL favorecendo a modulação negativa da resposta inflamatória, especialmente pela elevação de interleucina 10, com ação moduladora da resposta inflamatória e característica anti-inflamatória (8,34,40). A literatura também demonstrou que existe uma relação inversa entre valores de HDL e de IGF-1 (fator de crescimento semelhante à insulina), que possui papel importante na carcinogênese (44–46).

Em mulheres tratadas de câncer de mama, a presença da dislipidemia está associada com pior prognóstico (34). Em estudos de mortalidade por câncer de mama, o uso de estatinas para tratamento da dislipidemia mostrou benefícios de sobrevida, inferindo que o colesterol pode promover a progressão do tumor (47). Uma revisão sistemática e metanálise, avaliando o impacto do uso de estatinas na recorrência e mortalidade por câncer no câncer de mama, encontrou melhor prognóstico oncológico em pacientes com câncer de mama em uso de estatinas após diagnóstico. A revisão observou benefício na sobrevida livre de recorrência com razão de risco de 0.64 (HR 0.64; 95% CI 0.53-0.79) entre as mulheres usuárias de estatina. Os desfechos de sobrevida global e sobrevida câncer-específica se mostraram positivos, no entanto segundo os autores com menor precisão estatística (HR 0.66; 95% CI 0.44-0.99 e HR 0.70; 95% CI 0.46-1.06, respectivamente) (48).

1.4 Hipertensão Arterial e Câncer de Mama

Na linha de raciocínio, onde doenças que promovem estados pró-inflamatórios são capazes de aumentar risco para desenvolvimento de câncer, estudos têm buscado compreender a relação entre a hipertensão arterial sistêmica (HAS) e câncer, incluindo o câncer de mama. Contudo, mesmo com a evolução constante no entendimento dos processos de biologia tumoral e fisiopatologia da HAS, alguns estudos apresentaram dados pouco conclusivos sobre a relação entre HAS e câncer de mama (49–51). Um estudo prospectivo holandês acompanhou 11.011 mulheres por período médio de 19 anos. Apesar de ter sido encontrada relação significativa entre HAS e câncer de mama (RR: 1.23; 95% CI: 1.01-1.49), quando realizado ajuste para fatores confundidores, especialmente em relação ao IMC, os autores não confirmaram relação entre HAS e câncer de mama, sendo o resultado igual tanto para pacientes tratadas quanto não tratadas de HAS (RR: 1.14; 95% CI: 0.93-1.40) (49).

Por outro lado, em publicações mais recentes, observam-se resultados com relação significativa entre as HAS e câncer de mama, principalmente em mulheres na pós-menopausa (52–54). Em 2017, meta-análise, avaliando mais de 11.000 casos de câncer de mama em 29 trabalhos publicados, encontrou uma associação significativa entre HAS e câncer de mama apenas em mulheres na pós-menopausa (RR:1.20; 95% CI:1.09 -1.31). Em análise de mulheres na pré-menopausa não foi observada significância e, portanto, a relação de risco não pode ser comprovada (RR: 0.97; 95% CI: 0.84, 1.12) (52). Em 2019, um grupo europeu realizou uma revisão sistemática e metanálise, que avaliou a associação entre pressão arterial e o risco de desenvolvimento de câncer. Foi relacionada a pressão sistólica e diastólica com o desenvolvimento de 18 tipos de cânceres, incluindo o de mama. A associação entre hipertensão e risco de câncer de mama não foi significativa. Entretanto quando aplicada análises multivariadas observou-se associações significativa entre pressão arterial e câncer de mama para mulheres na pós-menopausa (OR 1.38; 95% IC, 1.03-1.85) (53).

Em 2020, estudo prospectivo avaliou mais de 300 mil pacientes e os acompanhou por 13.7 anos, comparando pacientes com e sem hipertensão arterial. As pressões arteriais sistólicas (PAS) e diastólicas (PAD) foram analisadas separadamente e hipertensão arterial foi definida com valores de PAS $\geq$ 140mmHg e PAD $\geq$ 90mmHg. Nesse período foram diagnosticados 8154 casos de câncer de mama

e foi demonstrado associação entre o câncer de mama e pressão arterial sistólica (OR=1.03, 95% IC, 1.01 – 1.04) assim como para diastólica (OR = 1.03, 95% IC, 1.01 – 1.06), sendo que essa associação se mostrou mais consistente na pós menopausa. (54). Para explicar esse aumento no risco, uma das hipóteses aventadas é que o câncer de mama e a HAS podem utilizar as mesmas vias fisiopatológicas mediadas por tecido adiposo, levando a uma inflamação crônica e consequentemente aumentando o risco de câncer de mama e hipertensão (26,52,55).

1.5 Diabetes e Câncer de mama

O diabetes mellitus tipo 2 (DM2) é um problema crescente na saúde pública global. Em relatório estatístico global a *International Diabetes Federation* (56) estima que 537 milhões de adultos (20 a 79 anos) no mundo hoje vivam com diabetes, (um em cada dez). A expectativa é que esse número chegue a 643 milhões em 2030 e 783 milhões em 2045, um aumento de 46% (56). O DM2 foi identificado como um fator de risco independente para o desenvolvimento do câncer de mama, o que aumenta a significância dessa relação entre perfil metabólico e o câncer de mama. (10,57). Estudo de revisão sistemática e metanálise apontou que o DM2 foi responsável por promover aumento de 23% no risco de desenvolvimento do câncer de mama em mulheres (10).

O efeito do diabetes no prognóstico de pacientes com câncer de mama tem sido amplamente investigado (58). Uma meta-análise detectou que o DM2 impactou em aumento nas taxas de mortalidade global em 37% e câncer específica em 17% (58). Em outra meta-análise, avaliando o efeito do diabetes no prognóstico de aproximadamente 49.000 mulheres tratadas de câncer de mama, observou que a presença de diabetes pré-diagnóstico oncológico foi fator de risco significativo para menor sobrevida global e sobrevida livre de doença (10). A hiperglicemia (glicemia ≥ 110 mg/dl) também apresenta correlação com a piora do prognóstico oncológico. Uma coorte italiana demonstrou menor sobrevida global e sobrevida livre de doença em mulheres com câncer de mama portadoras de hiperglicemia (38). O DM2 parece estar relacionado ao desenvolvimento de perfis moleculares mais agressivos de câncer de mama. Análise transversal de centro oncológico norte-americano de mulheres diagnosticadas entre 2000-2010, encontrou maior risco para desenvolvimento de tumores de mama triplo negativo em mulheres com diagnóstico

prévio de DM2, principalmente na pré-menopausa (59). Alguns mecanismos podem explicar a relação entre DM2 e estado de hiperglicemia/hiperinsulinemia e o câncer de mama, e o entendimento destes mecanismos é importante para uma visão mais abrangente da relação entre perfil metabólico e câncer de mama. Essa relação pode ser explicada por pelo menos três mecanismos: ativação da via da insulina, ativação da via do fator de crescimento semelhante à insulina e regulação de hormônios sexuais (Wolff et al, 2014). Além desses, a hiperglicemia também pode contribuir com essa relação de risco devido à associação com níveis elevados de IGF-1 e citocinas pró-inflamatórias que, direta ou indiretamente, colaboram com a proliferação das células neoplásicas (60).

Em contraste com os tecidos normais, as células tumorais utilizam primariamente a glicólise como via energética principal apesar da presença de oxigênio ao invés do processo de fosforilação oxidativa mitocondrial, processo denominado efeito Warburg. Isso se deve principalmente a alterações intrínsecas do metabolismo celular tumoral, e ocorre independentemente da disponibilidade de oxigênio (24,25). O efeito Warburg promove uma captação aumentada de glicose pelas células tumorais. Modelos *in vitro* e *in vivo* demonstram que mesmo em presença de altos índices glicêmicos, a captação e consequente crescimento tumoral parece estar mais relacionado à presença de insulina e suas vias de ativação (24,44). Corroborando esses modelos, evidências demonstraram associação positiva entre níveis de insulina e peptídeo-C (marcador de secreção insulínica) com progressão, recorrência, e mortalidade em câncer colorretal e de mama, apontando para maior relevância da hiperinsulinemia ao invés da hiperglicemia no desenvolvimento e prognóstico oncológico (61).

A insulina é membro da família IGF composta por: IGF-1, IGF-2, IGFBPs, além dos seus respectivos receptores e a própria insulina. Esta, quando ligada ao seu receptor contribui para ativação de vias de sinalização celular, divididas em dois grandes grupos. No primeiro grupo, temos a via da fosfatidilinositol 3-quinase (via PI3K/AKT) que modula metabolismo proteico e lipídico, e participa do metabolismo de glicose. No segundo grupo, em tecidos considerados não metabólicos, a ligação da insulina com seu receptor ativa a via da proteína quinase ativada por mitógeno (via MAPK) que modula a proliferação, crescimento e sobrevivência celular (61–63). Análises de tecido tumoral mamário mostraram níveis maiores de receptor para insulina nas células cancerígenas em relação ao tecido mamário normal, sinalizando

para constante predisposição à ativação das vias de crescimento celular e, portanto, capacidade de carcinogênese (61).

No DM2, com o aumento da resistência insulínica (RI) e hiperglicemia, os estudos demonstraram que, ao contrário do que ocorre nos tecidos normais em que a RI promove um desequilíbrio e inibição das vias de ativação dos receptores de insulina, nos tecidos tumorais não parece haver alteração na capacidade de ativação desses receptores e suas respectivas vias de sinalização intracelular em estados de resistência insulínica. Esses achados demonstram o papel de destaque da relação insulina e receptor de insulina na ativação de vias celulares que participam na gênese do câncer de mama (59,61). Além disso, a hiperinsulinemia, como resultado de uma resistência insulínica aumentada, eleva o risco de obesidade, que por si só é um fator independente de risco para o câncer de mama (60,64).

1.6 Disfunção Metabólica, Peso corporal e Câncer de mama

A disfunção metabólica é definida pelo diagnóstico de SM ou qualquer número de seus critérios, e/ou pela presença de biomarcadores inflamatórios (65,66) . A disfunção metabólica representa o metabolismo desordenado em um *continuum*, em vez de um diagnóstico definitivo. Componentes da disfunção metabólica que são avaliados para diagnosticar a SM, ou seja, aumento da circunferência da cintura, hipertrigliceridemia, hiperglicemia, baixos valores de HDL e elevação da pressão arterial ou seus tratamentos são fatores independentes de risco e prognóstico para diversos cânceres (53,67–69), mesmo em indivíduos com índice de massa corpórea na faixa de normalidade (70–74). Em mulheres com câncer de mama, biomarcadores adicionais ligados à inflamação, a sensibilidade à insulina e a função hepática estão frequentemente desregulados (75–77).

O conceito da disfunção metabólica na faixa de peso normal está ganhando força pois até um terço dos indivíduos magros podem ter parâmetros de SM que muitas vezes não são diagnosticados (66,78). O manejo terapêutico de doenças metabólicas, como o tratamento farmacológico com metformina, estatina e anti-hipertensivos, demonstrou reduzir o risco de câncer e melhorar a sobrevida para vários tipos de câncer (79–81). Ao todo, essas observações fornecem evidências de papel fundamental do metabolismo disfuncional no desenvolvimento do câncer, e

destacam o potencial de direcionar essas vias como estratégia para reduzir o risco de câncer e a mortalidade pelo câncer de mama (82,83).

Recente revisão, inclui 129 estudos que avaliaram o impacto da disfunção metabólica em relação ao risco de câncer relacionado ao peso e mortalidade após diagnóstico de câncer. Nos estudos foram avaliados a saúde metabólica (como saudável ou não saudável) juntamente com a categoria de IMC (como peso normal, sobrepeso ou obesidade) em relação ao risco e prognóstico de câncer. As definições de disfunção metabólica variaram amplamente entre os estudos. Alguns estudos definiram a saúde metabólica como ausência de quaisquer parâmetros metabólicos anormais, enquanto outros classificados como metabolicamente não saudável como a presença de pelo menos um critério de SM. Os fenótipos obesidade + disfunção metabólica e peso normal + disfunção metabólica foram associados a risco elevado de câncer colorretal, pancreático, bexiga e mama em comparação aos indivíduos de peso normal e metabolicamente saudável. Apesar das diferenças na definição de disfunção metabólica, qualquer número de parâmetros metabólicos anormais associou-se ao risco de vários cânceres e à mortalidade após o diagnóstico de câncer, independentemente do estado de obesidade. As evidências atuais apoiam que ser metabolicamente não saudável (incluindo diagnóstico de SM ou a presença de seus componentes), independentemente de categoria de IMC, foi associado a maior risco de pelo menos quatro tipos de câncer (colorretal, pancreático, bexiga, e mama na pós-menopausa) e aumento da mortalidade após o diagnóstico de câncer de mama e colorretal. Para os autores, determinar o impacto da disfunção metabólica na recorrência e mortalidade do câncer pode ser imperativo para projetar intervenções para melhorar o prognóstico em sobreviventes de câncer (66).

Estudo norte-americano determinou a prevalência de SM e de disfunção metabólica (presença de um ou dois parâmetros alterados da SM) e sua associação com câncer relacionado a obesidade (mama, colorretal, útero, ovário, tireoide, rim, fígado, pâncreas, estômago, vesícula biliar, mieloma múltiplo, meningioma e adenocarcinoma esofágico). A partir do *National Health and Nutrition Examination Survey* de 1999 a 2018, foram identificados 528 casos de câncer e 18.972 participantes sem câncer. Um escore de SM foi computado como o número total de parâmetros alterados da SM para determinar a gravidade da disfunção metabólica. Cerca de 45,7% dos casos de câncer foram classificados como tendo SM em comparação com apenas 33,0% dos participantes sem câncer. Em comparação aos

participantes saudáveis sem parâmetros anormais de SM, aqueles com um ou dois parâmetros anormais apresentaram maior risco de câncer relacionado à obesidade (OR 1.73, IC 95% 1,06– 2.83). Em conclusão, a disfunção metabólica associou-se a maior risco de câncer relacionado à obesidade, particularmente em adultos jovens com menos de 50 anos de idade e entre participantes com um ou dois parâmetros metabólicos anormais (84).

A obesidade é reconhecida como um dos principais fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento do câncer de mama (26,27); no entanto, essa associação varia consideravelmente de acordo com as características clínico-patológicas (85–87). O índice de massa corporal elevado e o ganho de peso estão associados ao aumento do risco de câncer de mama positivo para receptores hormonais na pós-menopausa (86,88). Evidências emergentes sugerem que alterações na composição corporal independentemente do peso também podem conferir maior risco de câncer de mama (66,87). Vários fatores, incluindo tecido adiposo disfuncional, sinalização de insulina desregulada e inflamação crônica podem contribuir na gênese tumoral (87).

Recentemente alguns estudos incorporaram a saúde metabólica e a composição corporal na avaliação do risco de câncer de mama de forma mais abrangente (89–91); revelando uma proporção substancial de mulheres com peso normal que pode ter risco aumentado de câncer de mama devido à disfunção metabólica e/ou excesso de adiposidade (87). Park et al categorizaram 50.884 mulheres (35-74 anos) do *The Sister Study*, uma coorte prospectiva norte-americana, de acordo com a saúde metabólica e o peso, usando os componentes associados à SM. As mulheres foram consideradas metabolicamente não saudáveis com qualquer anormalidade metabólica, independentemente do peso. Mulheres na pós-menopausa metabolicamente não saudáveis, mas com peso normal, apresentaram maior risco de câncer de mama (HR 1,26, IC 95% 1,01-1,56) em comparação com mulheres metabolicamente saudáveis e com peso normal (89). Iyengar et al., avaliando 3.460 mulheres na pós-menopausa com IMC normal participantes do *Women's Health Initiative*, observaram que risco de câncer de mama invasivo foi maior para as mulheres no maior quartil de gordura corporal total e de adiposidade visceral (HR 1.89, 95% CI 1.21-2.95 e HR 1.88 IC 95% 1.18-2.98, respectivamente). Os autores concluem que mulheres na pós-menopausa com IMC normal, níveis relativamente altos de gordura corporal foram associados a risco elevado de câncer de mama

invasivo e a níveis alterados de fatores metabólicos e inflamatórios circulantes. A categorização de risco pelo IMC pode ser inadequada para o risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa (90).

Em 2021, Arthur et al. examinaram a associação entre medidas de adiposidade corporal com risco de câncer de mama, endométrio, ovário e colorretal entre 149.928 indivíduos com peso normal (idade entre 40-70 anos) inscritos na coorte UK Biobank. Todas as medidas de gordura corporal foram positivamente associadas ao risco elevado de câncer de mama na pós-menopausa. Aquelas no quartil mais alto comparadas aquelas no quartil mais baixo do índice de massa de gordura corporal, percentual de gordura corporal, índice de massa de gordura do tronco ou percentual de massa de gordura do tronco apresentaram risco aumentado de câncer de mama. O índice de massa gorda do tronco e circunferência da cintura elevada foram positivamente associados ao risco de câncer de endométrio. Nenhuma das medidas de gordura corporal foi associada ao risco de câncer de ovário ou colorretal (91). Portanto, incorporar marcadores de saúde metabólica e medidas de composição corporal com índice de massa corporal pode capturar o risco de câncer de mama de forma mais abrangente. Mais estudos de intervenções visando os níveis de gordura corporal são necessários para conter a crescente prevalência de câncer relacionado à obesidade (87).

1.7 Justificativa e Hipótese

Conforme discutido neste texto, há extensa literatura avaliando pacientes obesas e a relação entre obesidade, SM e câncer de mama. No entanto, com o entendimento cada vez mais profundo da própria SM e seus componentes, a literatura vem gradativamente dando maior destaque à melhor compreensão das alterações à nível celular para esclarecer as doenças envolvidas no cenário da SM e câncer de mama. Essa evolução no conhecimento à nível celular demonstra que não somente a obesidade é um vilão neste processo de saúde-doença, mas todo o conjunto de alterações metabólicas que podem ocorrer mesmo em mulheres não obesas (66,84,92). A disfunção metabólica, apesar de não possuir ainda definição homogênea na literatura, ilustra bem essa situação. É aceito por diversos autores como a presença de um dos componentes da SM, sem, no entanto, preencher os critérios para o diagnóstico de SM, e traz em evidência a importância da saúde metabólica de forma

mais ampla, visto que leva em consideração a complexidade do cenário metabólico como um todo (93).

Neste contexto, apesar de compreensão cada vez maior dos mecanismos da SM e de disfunção metabólica e sua relação com câncer de mama, ainda há escassa literatura avaliando a população de mulheres não obesas com câncer de mama na pós-menopausa e sua relação com SM e disfunção metabólica. Justifica-se então um estudo mais aprofundado dessa parcela de pacientes com câncer de mama na pós-menopausa que não sejam consideradas obesas, para melhor compreensão da dimensão do perfil metabólico nesse grupo de pacientes e posteriormente suas consequências na saúde global.

Nossa hipótese é de que mulheres não obesas com câncer de mama na pós-menopausa apresentam maior prevalência de SM e de seus componentes, e, portanto, pior perfil metabólico comparadas a mulheres não obesas na pós-menopausa sem câncer de mama.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Principal

Avaliar o perfil metabólico de mulheres não obesas com câncer de mama na pós-menopausa comparadas às mulheres não obesas sem câncer de mama.

2.2 Objetivo Específico

Avaliar a ocorrência da síndrome metabólica e seus componentes em mulheres não obesas na pós-menopausa tratadas de câncer de mama comparadas às mulheres não obesas sem câncer de mama.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo e Seleção da Amostra

Trata-se de estudo clínico de corte transversal e comparativo. O grupo populacional (grupo de estudo) foi constituído por pacientes atendidas no Ambulatório de Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – UNESP. O cálculo do tamanho amostral foi embasado no estudo de Buttros et al. (2013) que encontraram ocorrência de síndrome metabólica (SM) em 50% de mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama. Considerando essa frequência, com nível de significância de 5% e um erro tipo II de 10% (poder do teste de 90%), foi estimada a necessidade de avaliar, no mínimo, 96 mulheres por grupo. Para o grupo de estudo foram selecionadas e incluídas mulheres com idade ≥ 45 e < 75 anos, data da última menstruação há pelo menos 12 meses, índice de massa corporal (IMC) $\leq 30\text{kg/m}^2$, diagnóstico histológico de câncer de mama, sem doença metastática e sem DCV estabelecida. O grupo controle foi constituído de mulheres com data da última menstruação há pelo menos 12 meses e idade ≥ 45 anos e < 75 anos, índice de massa corporal (IMC) $\leq 30\text{kg/m}^2$, sem câncer de mama e sem antecedente DCV estabelecida, atendidas no Ambulatório de Climatério e Menopausa da FMB. As informações foram coletadas de banco de dados de estudos prévios. Os grupos foram pareados pela idade e tempo de menopausa, na proporção de um caso para um controle (1:1).

3.2 Dados Clínicos

No presente estudo foram analisadas as seguintes variáveis: idade (anos), idade e tempo de menopausa (anos), tabagismo (sim/não), antecedentes pessoais de hipertensão arterial sistêmica (HAS) (sim/não), de diabetes (sim/não) e de dislipidemias (sim/não), frequência de atividade física semanal (nenhuma, até 3x/semana por pelo menos 30 minutos, $> 3\text{x/semana}$ por pelo menos 30 min) e pressão arterial (mmHg). Foram consideradas com SM as mulheres que apresentaram três ou mais critérios diagnósticos propostos pelo *US National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATP III, 2001): circunferência da cintura (CC) > 88 cm; triglicerídeos (TG) ≥ 150 mg/dL; HDL colesterol

< 50 mg/dL; pressão arterial sistêmica $\leq$ 130/85 mmHg; glicemia > 100 mg/dL ou sob terapia (37).

Foram obtidos os seguintes dados para avaliação antropométrica: peso, altura, índice de massa corpórea ($IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$) e circunferência da cintura. Para a mensuração do peso, foi utilizada balança antropométrica eletrônica, tipo plataforma da marca Filizola®, graduada a cada 100g, capacidade até 150 kg, com precisão de 0,1 kg, com a paciente descalça e com mínimo de roupa. A estatura foi determinada em estadiômetro vertical afixado a balança, com precisão de 0,1cm, com a paciente em posição ortostática, com braços ao lado do corpo, cabeça orientada à frente, descalça, mantendo os pés juntos e em inspiração profunda. Foram empregados os critérios da *World Health Organization* de 2002 para classificação das pacientes conforme o IMC: menor que 18,5kg/m² - baixo peso, de 18,5-24,9kg/m² - normal, de 25-29,9kg/m² -sobrepeso, de 30-34,9kg/m² - obesidade grau I, de 35- 39,9kg/m² - obesidade grau II e $\geq$ 40kg/m² - obesidade grau III. Para a medida da circunferência da cintura foi empregado o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, por meio de fita métrica inextensível milimetrada e com escala de 0,5cm, da marca Lange®, com a paciente em posição ortostática; sendo considerada aumentada a medida acima de 88 cm (37).

3.3 Análise Bioquímica

As análises bioquímicas foram realizadas com as pacientes em jejum de 12 horas, por meio de punção venosa, em sistema fechado a vácuo (*Vacutainer, England*), sendo obtidos 10 ml de sangue diretamente em tubo a seco com gel separador de soro. Ao final de cada coleta, foi centrifugado por 10 min (3.000 rpm). O tubo com o soro obtido seguiu para dosagens bioquímicas imediatas. Foram realizadas avaliações do perfil lipídico e glicídico pela mensuração do colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos (TG) e glicose. As mensurações de triglicerídeos, colesterol total, HDL e glicose foram processadas pelo analisador bioquímico automático RAXT (*Technicon, USA*), quantificadas pelo método colorimétrico, utilizando reagentes comerciais específicos (*Sera-Pak, Bayer, USA*). O método foi linear até 800mg/dL para TG e 900mg/dL para CT. O LDL foi calculado pela fórmula de Friedewald, que apresenta limitação de uso quando valores de TG ultrapassam 400mg/dL. O LDL foi obtido subtraindo-se o valor do CT da soma do HDL e do TG dividido por cinco. Os

valores considerados ótimos foram: CT <200 mg/dL, HDL >50mg/dL, LDL <100 mg/dL, TG <150 mg/dL e glicose <100mg/dL (37).

3.4 Dados Oncológicos

A partir da análise dos prontuários foram obtidos os seguintes dados: diagnóstico histopatológico do câncer de mama, grau histológico, *status* de receptor hormonal (receptor de estrogênio, RE; receptor de progesterona, RP), *status* do receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2 (HER2), atividade proliferativa epitelial (Ki67), estágio do tumor, tratamentos realizados (cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia). O diâmetro do tumor foi obtido a partir dos laudos histopatológicos; e o grau histológico graduado em grau I (bem diferenciado), II (moderadamente diferenciado) e III (indiferenciado), de acordo com o método proposto por Elston & Ellis (1993), que utiliza como critérios os aspectos arquiteturais, o grau de diferenciação nuclear e o índice mitótico. O estadiamento patológico do tumor foi definido de acordo com a 8ª edição do *American Joint Committee on Cancer* (AJCC), sistema TNM (tamanho do tumor, *status* linfonodal, metástase), sendo: estágio 0 (TisN0M0), estágio I (T1N0M0), estágio IIA (T0N1M0, T1N1M0 e T2N0M0), estágio IIB (T2N1M0 e T3N0M0), estágio IIIA (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0 e T3N2M0), estágio IIIB (T4N0M0, T4N1M0 e T4N2M0), estágio IIIC (qualquer TN3M0) e estágio IV (qualquer T qualquer N M1) (94).

3.5 Análise Estatística

A partir dos dados foram construídas tabelas das variáveis clínicas e dos parâmetros avaliados segundo grupo de mulheres na pós-menopausa não obesas tratadas de câncer de mama (n=130) e sem câncer (n=130). As variáveis foram analisadas quanto à normalidade de distribuição pelo Teste de Shapiro-Wilk e a homogeneidade pelo Teste de Levene. Para análise dos dados foi calculado média e desvio-padrão para variáveis quantitativas e, frequência e porcentagem, para variáveis qualitativas. Para comparação entre os grupos em relação às características quantitativas foi empregado o Teste *t-student* e a distribuição Gama (variáveis assimétricas). Na associação entre a frequência das características categóricas que influenciam o perfil metabólico foi empregado o Teste do Qui-quadrado. Foi realizada

análise multivariada por regressão logística binária, considerando-se intervalo de confiança (IC) de 95%, com cálculo da respectiva odds ratio (OR), para examinar a associação entre o câncer de mama (variável independente) e os fatores de risco para disfunção metabólica (variáveis dependentes), sendo ajustada para idade e tempo de menopausa (variáveis confundidoras). Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. As análises foram realizadas utilizando-se o programa *Statistical Analyses System* (SAS), versão 9.4, pelo Escritório de Apoio à Pesquisa (EAP) da Faculdade de Medicina de Botucatu que deu o atendimento metodológico e conduziu os procedimentos estatísticos.

4 RESULTADOS

4.1 Artigo Original

Alto Risco de Disfunção Metabólica em Mulheres Não Obesas Tratadas de Câncer de Mama.

High Risk of Metabolic Dysfunction in Non-Obese Breast Cancer Survivors.

Perroni PPS, Buttros DAB, Nahas EAP.

RESUMO

Objetivo: Avaliar o perfil metabólico de mulheres não obesas com câncer de mama na pós-menopausa comparadas às mulheres não obesas sem câncer de mama.

Métodos: Realizou-se estudo clínico de corte transversal. No grupo de estudo foram incluídas 130 mulheres não obesas com diagnóstico histológico de câncer de mama, estádios I a III, idade entre 45-75 anos, em amenorreia ≥ 12 meses e sem doença cardiovascular (DCV) estabelecida. O grupo controle foi constituído de 130 mulheres com os mesmos critérios de inclusão, sem câncer de mama. Os grupos foram pareados por idade e tempo de menopausa e comparados na proporção de 1:1. Foram coletados dados clínicos, antropométricos [índice de massa corpórea (IMC) e circunferência da cintura (CC)] e bioquímicos. Foram consideradas com síndrome metabólica (SM) as mulheres que apresentaram três ou mais critérios diagnósticos: CC > 88 cm; triglicerídeos (TG) ≥ 150 mg/dL; HDL colesterol < 50 mg/dL; pressão arterial $\geq 130/85$ mmHg; glicose ≥ 100 mg/dL. Para análise estatística foram empregados o teste t-student, a Distribuição Gama (variáveis assimétricas), o teste do Qui-quadrado e a regressão logística (odds ratio-OR).

Resultados: Na comparação entre as características clínicas, observou-se que mulheres com câncer de mama apresentaram maiores médias nos valores de pressão sistólica e diastólica e de glicemia quando comparadas ao controle ($p < 0.05$). Na avaliação dos fatores que influenciam o perfil metabólico foi observada maior ocorrência de SM e de elevação da pressão arterial entre as mulheres tratadas de câncer de mama quando comparadas ao controle (30.8% vs 20.0%, e 25.4% vs 14.6%, respectivamente) ($p < 0.05$). E maior porcentagem de mulheres tratadas de câncer de mama apresentava valores acima dos desejáveis de colesterol total e glicemia na comparação com o grupo controle (56.2% vs 43.1% e 29.2% vs 15.4%, respectivamente) ($p < 0.05$). Na análise de risco do perfil metabólico, ajustada para idade e tempo de menopausa, as mulheres com câncer de mama apresentaram risco significativamente maior para SM (OR=2.76, IC 95% 1.48-5.15), e elevação da glicemia OR=2.69, IC 95% 1.46-4.96) e da pressão arterial (OR=3.03, IC 95% 1.51-6.10). **Conclusão:** Mulheres com câncer de mama não obesas apresentaram maior risco para SM, hipertensão e diabetes, com pior perfil metabólico quando comparadas as mulheres não obesas na pós-menopausa sem câncer de mama.

Palavras-chaves: Câncer de mama; Disfunção metabólica; Obesidade; Menopausa

ABSTRACT

Objective: To evaluate the metabolic profile of non-obese postmenopausal women with breast cancer compared to non-obese women without breast cancer. **Methods:** A cross-sectional clinical study was conducted. The study group included 130 non-obese women with histological diagnosis of breast cancer, stages I to III, aged between 45-75 years, with amenorrhea ≥ 12 months and without established cardiovascular disease (CVD). The control group consisted of 130 women with the same inclusion criteria, but without breast cancer. The groups were matched by age and menopausal status in a 1:1 ratio. Clinical, anthropometric [body mass index (BMI) and waist circumference (WC)], and biochemical data were collected. Women who presented three or more diagnostic criteria were considered to have metabolic syndrome (MS): WC > 88 cm; triglycerides (TG) ≥ 150 mg/dL; HDL cholesterol < 50 mg/dL; blood pressure $\geq 130/85$ mmHg; glucose ≥ 100 mg/dL. Statistical analysis employed the t-student test, Gamma Distribution (asymmetric variables), chi-square test, and logistic regression (odds ratio-OR). **Results:** When comparing clinical characteristics, it was observed that women with breast cancer had higher mean values of systolic and diastolic blood pressure and glucose compared to the control ($p < 0.05$). A higher occurrence of MS and elevated blood pressure was observed among women treated for breast cancer compared to the control (30.8% vs. 20.0% and 25.4% vs. 14.6%, respectively) ($p < 0.05$). A higher percentage of women treated for breast cancer had values above the desirable range for total cholesterol and glucose compared to the control group (56.2% vs. 43.1% and 29.2% vs. 15.4%, respectively) ($p < 0.05$). In the risk analysis of the metabolic profile, adjusted for age and menopausal status, women with breast cancer had a significantly higher risk for MS (OR=2.76, 95% CI 1.48-5.15), elevated glucose (OR=2.69, 95% CI 1.46-4.96), and elevated blood pressure (OR=3.03, 95% CI 1.51-6.10). **Conclusion:** Non-obese women with breast cancer had a higher risk for MS, hypertension, and diabetes, with a worse metabolic profile compared to non-obese postmenopausal women without breast cancer.

Keywords: Breast cancer; Metabolic dysfunction; Obesity; Menopause

Introdução

Mulheres tratadas de câncer de mama representam um dos maiores grupos de sobreviventes de câncer devido à alta incidência e sobrevida dessa doença hoje no mundo. Dados do estudo CONCORD 2 apontam entre 2005-2009 uma sobrevida câncer-específica em 5 anos de 87%. Essas sobreviventes apresentam risco elevado de desenvolver outras condições crônicas, como obesidade, síndrome metabólica, osteoporose e doença cardiovascular (DCV) (1). As evidências atuais apontam que mulheres com câncer de mama têm risco aumentado de DCV, sendo a principal causa de morte não relacionada ao câncer (2). O tratamento do câncer de mama pode aumentar o risco cardiovascular, especialmente sobre fatores de risco sobrepostos a

cardiotoxicidade (3,4). A *American Heart Association* (AHA) divulgou em 2018 um documento sobre o risco cardiovascular de mulheres com câncer de mama salientando especificamente essa preocupação em mulheres tratadas de câncer de mama (3). Os resultados destacam a necessidade de fornecer os melhores cuidados ao tratamento do câncer de mama e monitorar o risco cardiovascular das mulheres tratadas (3–5).

As melhores taxas de sobrevida e expectativa de vida proporcionadas pelos avanços no tratamento oncológico vêm trazendo luz à relação entre perfil metabólico e desfechos clínicos globais (3,5). Evidências apontam que avaliação do perfil de risco metabólico é um dos fatores de risco modificáveis mais importantes para o desenvolvimento de câncer de mama, prognóstico e desfecho oncológico (6–9). Existe relação direta entre o perfil de risco metabólico e a inflamação crônica, a qual se correlaciona com o excesso de adiposidade visceral e resistência insulínica, podendo associar-se a doenças crônicas não transmissíveis, como diabetes, dislipidemia, hipertensão e DCV (10–12). Esse cenário pró-inflamatório crônico e lesivo é reconhecido como fator de risco para o desenvolvimento de diversos tipos de cânceres, incluindo as neoplasias malignas de mama (7,10,12–15).

Neste contexto, temos a síndrome metabólica (SM) como um desses conhecidos fatores de risco tanto para desenvolvimento quanto pior prognóstico oncológico. A SM é definida pela presença de pelo menos três dos seguintes critérios diagnósticos: obesidade abdominal (circunferência da cintura elevada), elevação da pressão arterial, redução de HDL colesterol, aumento de triglicerídeos e hiperglicemia (16). Apesar da obesidade ser um dos principais componentes da SM e reconhecidamente fator de risco para desenvolvimento e pior desfecho do câncer de mama, nível crescente de evidência científica tem trazido maior importância à disfunção metabólica. Esta é definida pelo diagnóstico de SM ou qualquer número de seus critérios, e/ou pela presença de biomarcadores inflamatórios (17,18) . A disfunção metabólica representa o metabolismo desordenado em um *continuum*, em vez de um diagnóstico definitivo. O conceito de disfunção metabólica na faixa de peso normal é importante, pois até um terço dos indivíduos não obesos podem apresentar parâmetros de SM não diagnosticados ou componentes da disfunção metabólica que são avaliados para diagnosticar a SM, ou seja, aumento da circunferência da cintura, hipertrigliceridemia, hiperglicemia, baixos valores de HDL e elevação da pressão arterial ou seus tratamentos são fatores independentes de risco e prognóstico para

diversos cânceres, incluindo câncer de mama, (19-22) mesmo em indivíduos com índice de massa corpórea na faixa de normalidade (23-27).

Neste contexto, apesar de compreensão cada vez maior dos mecanismos da SM e de disfunção metabólica e sua relação com câncer de mama, ainda há escassa literatura avaliando a população de mulheres não obesas com câncer de mama na pós-menopausa e sua relação com SM e disfunção metabólica. Justifica-se então um estudo mais aprofundado dessa parcela de pacientes com câncer de mama na pós-menopausa que não sejam consideradas obesas, para melhor compreensão da dimensão do perfil metabólico nesse grupo de pacientes e posteriormente suas consequências na saúde global. O objetivo deste estudo foi avaliar o perfil metabólico de mulheres não obesas com câncer de mama na pós-menopausa comparadas às mulheres não obesas sem câncer de mama.

Métodos:

Desenho do Estudo e Seleção da Amostra

Trata-se de estudo clínico de corte transversal e comparativo. O grupo populacional (grupo de estudo) foi constituído de pacientes atendidas no Ambulatório de Mastologia da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB) – UNESP. O cálculo do tamanho amostral foi embasado no estudo de Buttros et al. (2013) que encontraram ocorrência de síndrome metabólica (SM) em 50% de mulheres na pós-menopausa tratadas de câncer de mama (28). Considerando essa frequência, com nível de significância de 5% e um erro tipo II de 10% (poder do teste de 90%), foi estimada a necessidade de avaliar, no mínimo, 96 mulheres por grupo. Para o grupo de estudo foram selecionadas e incluídas mulheres com idade ≥ 45 e < 75 anos, data da última menstruação há pelo menos 12 meses, índice de massa corporal (IMC) $\leq 30\text{kg/m}^2$, diagnóstico histológico de câncer de mama, sem doença metastática e sem DCV estabelecida. O grupo controle foi constituído de mulheres com data da última menstruação há pelo menos 12 meses e idade ≥ 45 anos e < 75 anos, índice de massa corporal (IMC) $\leq 30\text{kg/m}^2$, sem câncer de mama e sem antecedente DCV estabelecida, atendidas no Ambulatório de Climatério e Menopausa da FMB. As informações foram coletadas de banco de dados de estudos prévios. Os grupos foram

pareados pela idade e tempo de menopausa, na proporção de um caso para um controle (1:1).

Dados Clínicos

No presente estudo foram analisadas as seguintes variáveis: idade (anos), idade e tempo de menopausa (anos), tabagismo (sim/não), antecedentes pessoais de hipertensão arterial sistêmica (HAS) (sim/não), de diabetes (sim/não) e de dislipidemias (sim/não), frequência de atividade física semanal (nenhuma, até 3x/semana por pelo menos 30 minutos, > 3x/semana por pelo menos 30 min) e pressão arterial (mmHg). Foram consideradas com SM as mulheres que apresentaram três ou mais critérios diagnósticos propostos pelo US National Cholesterol Education Program / Adult Treatment Panel III (NCEP-ATP III, 2001): circunferência da cintura (CC) > 88 cm; triglicerídios (TG) $\geq$ 150 mg/dL; HDL colesterol < 50 mg/dL; pressão arterial sistêmica $\geq$ 130/85 mmHg; glicemia > 100 mg/dL ou sob terapia (16).

Foram obtidos os seguintes dados para avaliação antropométrica: peso, altura, índice de massa corpórea ($IMC = \text{peso} / \text{altura}^2$) e circunferência da cintura. Foram empregados os critérios da World Health Organization de 2002 para classificação das pacientes conforme o IMC: menor que 18,5kg/m² - baixo peso, de 18,5-24,9kg/m² - normal, de 25-29,9kg/m² -sobrepeso, de 30-34,9kg/m² - obesidade grau I, de 35-39,9kg/m² - obesidade grau II e $\geq$ 40kg/m² - obesidade grau III. Para a medida da circunferência da cintura foi empregado o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, com a paciente em posição ortostática; sendo considerada aumentada a medida acima de 88 cm (16).

Análise Bioquímica

As análises bioquímicas foram realizadas com as pacientes em jejum de 12 horas. Foram realizadas avaliações do perfil lipídico e glicídico pela mensuração do colesterol total, HDL, LDL, triglicerídeos (TG) e glicose. As mensurações de triglicerídeos, colesterol total, HDL e glicose foram processadas pelo analisador bioquímico automático RAXT (Technicon, USA), quantificadas pelo método

colorimétrico, utilizando reagentes comerciais específicos (Sera-Pak, Bayer, USA). O método foi linear até 800mg/dL para TG e 900mg/dL para CT. O LDL foi calculado pela fórmula de Friedewald, que apresenta limitação de uso quando valores de TG ultrapassam 400mg/dL. O LDL foi obtido subtraindo-se o valor do CT da soma do HDL e do TG dividido por cinco. Os valores considerados ótimos foram: CT <200 mg/dL, HDL >50mg/dL, LDL <100 mg/dL, TG <150 mg/dL e glicose <100mg/dL (16).

Dados Oncológicos

A partir da análise dos prontuários foram obtidos os seguintes dados: diagnóstico histopatológico do câncer de mama, grau histológico, status de receptor hormonal (receptor de estrogênio, RE; receptor de progesterona, RP), status do receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2 (HER2), atividade proliferativa epitelial (Ki67), estágio do tumor, tratamentos realizados (cirurgia, radioterapia, quimioterapia e hormonioterapia). O diâmetro do tumor foi obtido a partir dos laudos histopatológicos; e o grau histológico graduado em grau I (bem diferenciado), II (moderadamente diferenciado) e III (indiferenciado), de acordo com o método proposto por Elston & Ellis (1993), que utiliza como critérios os aspectos arquiteturais, o grau de diferenciação nuclear e o índice mitótico. O estadiamento patológico do tumor foi definido de acordo com a 8ª edição do American Joint Committee on Cancer (AJCC), sistema TNM (tamanho do tumor, status linfonodal, metástase), sendo: estágio 0 (TisN0M0), estágio I (T1N0M0), estágio IIA (T0N1M0, T1N1M0 e T2N0M0), estágio IIB (T2N1M0 e T3N0M0), estágio IIIA (T0N2M0, T1N2M0, T2N2M0, T3N1M0 e T3N2M0), estágio IIIB (T4N0M0, T4N1M0 e T4N2M0), estágio IIIC (qualquer TN3M0) e estágio IV (qualquer T qualquer N M1) (29).

Análise Estatística

A partir dos dados foram construídas tabelas das variáveis clínicas e dos parâmetros avaliados segundo grupo de mulheres na pós-menopausa não obesas tratadas de câncer de mama (n=130) e sem câncer (n=130). As variáveis foram analisadas quanto à normalidade de distribuição pelo Teste de Shapiro-Wilk e a

homogeneidade pelo Teste de Levene. Para análise dos dados foi calculado média e desvio-padrão para variáveis quantitativas e, frequência e porcentagem, para variáveis qualitativas. Para comparação entre os grupos em relação às características quantitativas foi empregado o Teste t-student e a distribuição Gama (variáveis assimétricas). Na associação entre a frequência das características categóricas que influenciam o perfil metabólico foi empregado o Teste do Qui-quadrado. Foi realizada análise multivariada por regressão logística binária, considerando-se intervalo de confiança (IC) de 95%, com cálculo da respectiva odds ratio (OR), para examinar a associação entre o câncer de mama (variável independente) e os fatores de risco para disfunção metabólica (variáveis dependentes), sendo ajustada para idade e tempo de menopausa (variáveis confundidoras). Em todos os testes foi adotado o nível de significância de 5% ou o p-valor correspondente. As análises foram realizadas utilizando-se o programa Statistical Analyses System (SAS), versão 9.4.

Resultados:

As características clínicas, antropométricas e bioquímicas das mulheres não obesas na pós-menopausa com câncer de mama (n=130) e sem câncer (controle, n=130), foram submetidas à comparação estatística, e estão representadas nas Tabelas 1 e 2. Na Tabela 1 verificou-se que os grupos foram homogêneos para as seguintes variáveis: idade, idade e tempo de menopausa, índice de massa corpórea (IMC), circunferência da cintura (CC), e nos valores de colesterol total, HDL, LDL, e triglicerídeos ($p>0.05$). Observou-se diferença estatisticamente significativa quanto à pressão arterial sistólica e diastólica, e nos valores de glicemia. As mulheres com câncer de mama apresentaram maiores médias nos valores de pressão sistólica e diastólica e da glicemia quando comparadas ao controle ($p<0.05$) (Tabela 1).

Na comparação dos fatores que influenciam o perfil metabólico não houve diferença entre os grupos quanto o tabagismo, sedentarismo, deposição central de gordura (circunferência da cintura) e nos valores de HDL, LDL e triglicerídeos. Foi observada maior ocorrência de síndrome metabólica e de elevação da pressão arterial entre as mulheres tratadas de câncer mama quando comparadas ao controle (30.8% vs 20.0%, e 25.4% vs 14.6%, respectivamente) ($p<0.05$). Assim como, maior porcentagem de mulheres tratadas de câncer de mama apresentava valores acima

dos desejáveis de colesterol total e glicemia (56.2% vs 43.1% e 29.2% vs 15.4%, respectivamente) ($p < 0,05$) (Tabela 2).

Na análise de risco do perfil metabólico, ajustada para idade, tempo de menopausa e IMC, as mulheres tratadas de câncer de mama apresentaram risco significativamente aumentado para síndrome metabólica (OR=2.76, IC 95% 1.48-5.15), elevação da glicemia OR=2.69, IC 95% 1.46-4.96) e da pressão arterial (OR=3.03, IC 95% 1.51-6.10). Os demais fatores de risco avaliados não apresentaram diferenças entre os grupos (Tabela 3). Para o grupo específico de mulheres com câncer de mama não foi encontrada nenhuma associação significativa entre os tratamentos realizados (quimioterapia e/ou hormonioterapia) e os fatores de risco que influenciam o perfil metabólico (dados não demonstrados).

Foi realizada uma subanálise entre mulheres com IMC $< 25 \text{ kg/m}^2$ de ambos os grupos. As mulheres com câncer de mama ($n=64$) apresentaram maior ocorrência de SM quando comparadas as mulheres sem câncer de mama ($n=53$) (17.2% vs 1.9%, respectivamente, $p=0.007$). Na avaliação dos fatores que influenciam o perfil metabólico, mulheres com câncer de mama e IMC adequado, apresentaram significativamente maiores valores médios de CC (82.6 ± 8.5 vs 79.9 ± 6.4 cm, $p=0.048$), PAS e PAD (129.2 ± 17.1 e 77.7 ± 8.8 mmHg vs 118.2 ± 15.1 e 73.6 ± 8.8 mmHg, $p=0.0002$ e $p=0.01$, respectivamente) e de glicemia (99.7 ± 32.5 vs 86.6 ± 7.6 mg/dL, $p=0.0002$) quando comparadas as mulheres de IMC adequado sem câncer de mama. Não foram observadas diferenças entre os grupos nos valores médios de colesterol total, HDL, LDL e triglicerídeos ($p > 0.05$) (dados não demonstrados).

Na avaliação das características anatomopatológicas do câncer de mama, encontrou-se que 46.2% das mulheres apresentavam tumores menores que 2cm, 50% estavam no estágio II, 61.5% com linfonodos axilares negativos. Os RE e RP eram positivos em 76.9% e 70.80% respectivamente, HER2 foi negativo em 76.2% e Ki67 estava acima de 14% em 69.2% dos casos. Em relação os tratamentos realizados, 55.4% realizaram quimioterapia e 77.7% faziam uso de hormonioterapia adjuvante (Tabela 4).

Tabela 1. Comparação das características clínicas e laboratoriais entre as 130 mulheres não obesas na pós-menopausa com câncer de mama e as 130 mulheres não obesas na pós-menopausa (controle) (valores médios $\pm$ desvio padrão).

Parâmetros	CA de mama (n=130)	Controle (n=130)	Valore de <i>p</i> [*]
Idade (anos)	57.5 $\pm$ 9.4	55.9 $\pm$ 7.2	0.098 ^b
Idade da menopausa (anos)	47.7 $\pm$ 4.1	47.5 $\pm$ 4.4	0.681 ^a
Tempo de menopausa (anos)	10.7 $\pm$ 8.6	8.9 $\pm$ 6.5	0.067 ^b
IMC (kg/m ²)	25.1 $\pm$ 3.1	25.6 $\pm$ 2.9	0.128 ^a
CC (cm)	87.8 $\pm$ 9.3	85.9 $\pm$ 8.1	0.244 ^a
PAS (mmHg)	132.3 $\pm$ 17.1	123.4 $\pm$ 15.3	<.0001^a
PAD (mmHg)	81.0 $\pm$ 10.5	76.1 $\pm$ 9.7	<.0001^a
Colesterol Total (mg/dl)	204.4 $\pm$ 34.9	201.3 $\pm$ 32.1	0.452 ^a
HDL (mg/dl)	55.4 $\pm$ 12.3	56.5 $\pm$ 14.0	0.489 ^a
LDL (mg/dl)	121.5 $\pm$ 29.0	117.6 $\pm$ 30.8	0.292 ^a
Triglicerídeos (mg/dl)	141.6 $\pm$ 62.6	134.4 $\pm$ 64.5	0.357 ^b
Glicemia (mg/dl)	101.4 $\pm$ 32.3	90.0 $\pm$ 10.6	<.0001^b

IMC, índice de massa corporal; CC, circunferência da cintura; PAS, pressão arterial sistólica, PAD, pressão arterial diastólica, HDL, *high-density lipoprotein*, LDL, *low-density lipoprotein*.

*Diferença significativa se $p < 0,05$ (^aTeste *t* -Student ou ^bDistribuição Gamma).

Tabela 2. Comparação das características clínicas e laboratoriais categorizadas que influenciam o perfil metabólico entre as 130 mulheres não obesas na pós-menopausa com câncer de mama e as 130 mulheres não obesas na pós-menopausa (controle).

Características	CA Mama (n=130)	Controle (n=130)	Valor de p*
Tabagismo			0.166
Sim	22 (16.9)	31 (23.8)	
Não	108 (83.1)	99 (76.2)	
Exercício físico			0.482
Sim	32 (24.6)	37 (28.5)	
Não	98 (75.4)	93 (71.5)	
CC			0.163
≤ 88cm	73 (56.1)	84 (64.6)	
> 88cm	57 (43.9)	46 (35.4)	
Presença de SM			0.001
sim	40 (30.8)	26 (20.0)	
não	90 (69.2)	104 (80.0)	
Pressão Arterial (mmHg)			0.001
< 135/85	97 (74.6)	111 (85.4)	
≥ 135/85	33 (25.4)	19 (14.6)	
Colesterol (mg/dl)			0.027

< 200	57 (43.8)	74 (56.9)	
≥ 200	73 (56.2)	56 (43.1)	
HDL (mg/dl)			0.236
≥ 50	82 (63.1)	91 (70.0)	
< 50	48 (36.9)	39 (30.0)	
LDL (mg/dl)			0.333
< 100	30 (23.1)	36 (27.7)	
≥ 100	100 (76.9)	94 (72.3)	
TG (mg/dl)			0.087
< 150	93 (71.5)	80 (61.5)	
≥ 150	37 (28.5)	50 (38.5)	
Glicemia (mg/dl)			0.001
< 100	92 (70.8)	110 (84.6)	
≥ 100	38 (29.2)	20 (15.4)	

Valores expressos em número e porcentagem entre parênteses.

CA, câncer; CC, circunferência da cintura; SM, síndrome metabólica; HDL, *high-density lipoprotein*, LDL, *low-density lipoprotein*; TG, triglicerídeos.

*Diferença significativa $p < 0,05$ (Teste do Qui-Quadrado).

Tabela 3. Associação entre a presença da Síndrome Metabólica, e seus componentes clínicos e laboratoriais, entre as 130 mulheres não obesas na pós-menopausa com câncer de mama e as 130 mulheres não obesas na pós-menopausa (controle).

Parâmetros	Grupos		OR 95%)*	(IC de p**
	CA de	Control		
	mama	e		
	n (%)	n (%)		
Síndrome metabólica	40 (30.8)	26 (20.0)	2.76 (1.48-5.15)	0.001
CC (> 88cm)	57 (43.9)	46 (35.4)	1.43 (0.86-2.35)	0.164
HDL (<50 mg/dl)	48 (36.9)	39 (30.0)	1.37 (0.81-2.29)	0.237
TG (≥150mg/dl)	37 (28.5)	50 (38.5)	1.64 (0.73-2.17)	0.884
Glicemia (≥100 mg/dl)	38 (29.2)	20 (15.4)	2.69 (1.46-4.96)	0.001
PA (≥ 135/85 mmHg)	33 (25.4)	19 (14.6)	3.03 (1.51-6.10)	0.002

Valores expressos em número e porcentagem entre parênteses.

CA, câncer; PA, pressão arterial; CC, circunferência da cintura; TG, triglicerídeos.

*Odds ratio (OR) ajustado para idade, tempo de menopausa e IMC.

**Diferença significativa se $p < 0,05$ (Regressão logística).

Tabela 4. Características oncológicas descritivas das mulheres não obesas na pós-menopausa com câncer de mama (n=130).

Características	Frequência (n)	%
Tamanho do tumor		
< 2 cm	60	46.2
2-5 cm	53	40.8
> 5 cm	17	13.0
Estádio		
I	40	30.8
II	65	50.0
III	25	19.2
Linfonodo axilar		
negativo	80	61.5
positivo	50	38.5
Receptor Estrogênio		
negativo	30	23.1
positivo	100	76.9
Receptor Progesterona		
negativo	38	29.2
positivo	92	70.8
HER2		

	negativo	99	76.2
	positivo	31	23.8
Ki67			
	≤14%	40	30.8
	>14%	90	69.2
Hormonioterapia			
	Sim	101	77.7
	não	29	22.3
Quimioterapia			
	sim	72	55.4
	não	58	44.6

HER 2, receptor do fator de crescimento epidérmico humano-2; Ki67, atividade proliferativa epitelial.

Discussão:

Neste estudo, mulheres com câncer de mama não obesas apresentaram maior risco para SM, hipertensão e diabetes, com pior perfil metabólico quando comparadas as mulheres não obesas na pós-menopausa sem câncer de mama. Estes resultados demonstraram a existência de SM no grupo de mulheres não obesas com câncer de mama na pós-menopausa, atingindo 30,8% do grupo de estudo contra 20% no grupo controle, confirmando nossa hipótese de que pacientes não obesas com câncer de mama na pós-menopausa apresentam perfil metabólico alterado. Ao realizar a avaliação de risco metabólico ajustada para idade, tempo de menopausa e IMC, o risco para SM foi 2,8 vezes maior no grupo de pacientes com câncer de mama não obesas (OR=2.76, IC 95% 1.48-5.15), assim como 2,7 vezes maior risco para

hiperglicemia e (OR=2.69, IC 95% 1.46-4.96) e de 3 vezes maior risco para hipertensão arterial (OR=3.03, IC 95% 1.51-6.10).

Em relação à ocorrência da SM encontrada no presente estudo, e comparando-a com dados presentes em literatura, encontrou-se que alguns uma prevalência de 30% de SM para população global feminina com mais de 50 anos de idade (30). Em estudo transversal prévio conduzido em nosso serviço, com objetivo de avaliar o risco de SM em mulheres tratadas de câncer de mama e livres de doença há mais de 5 anos, encontrou a SM em 50% das pacientes (28). Porto et al. avaliaram mulheres atendidas em Hospital Universitário buscando compreender a prevalência de SM e sua relação com câncer de mama. As mulheres foram divididas em 2 grupos sendo o grupo de estudos com mulheres com câncer de mama (n=81) e o controle (n=81) sem diagnóstico oncológico. Os autores encontraram ocorrência de SM em 59,2% das pacientes versus 37% no grupo controle ($p<0,05$) e detectaram um risco duas vezes maior no grupo com SM para desenvolvimento de câncer de mama (OR = 2.47; 95% CI 1.31–4.65) (13).

Em nosso estudo a obesidade abdominal foi o componente da SM com maior prevalência no grupo de mulheres com câncer de mama atingindo 43,9% das mulheres contra 35,4% no grupo controle. Recente revisão, inclui 129 estudos que avaliaram o impacto da disfunção metabólica em relação ao risco de câncer relacionado ao peso e mortalidade após diagnóstico de câncer. Nos estudos foram avaliados a saúde metabólica (como saudável ou não saudável) juntamente com a categoria de IMC (como peso normal, sobrepeso ou obesidade) em relação ao risco e prognóstico de câncer. As definições de disfunção metabólica variaram amplamente entre os estudos, alguns estudos definiram a saúde metabólica como ausência de quaisquer parâmetros metabólicos anormais, enquanto outros classificados como metabolicamente não saudável como a presença de pelo menos um critério de SM. Os fenótipos obesidade + disfunção metabólica e peso normal + disfunção metabólica foram associados a risco elevado de câncer colorretal, pancreático, bexiga e mama em comparação aos indivíduos de peso normal e metabolicamente saudável. As evidências atuais apoiam que ser metabolicamente não saudável (incluindo diagnóstico de SM ou a presença de seus componentes), independentemente de categoria de IMC, foi associado a maior risco de pelo menos quatro tipos de câncer, incluindo o câncer de mama na pós-menopausa (18). A obesidade é reconhecida como um dos principais fatores de risco modificáveis para o desenvolvimento do

câncer de mama (31,32); no entanto evidências emergentes sugerem que alterações na composição corporal independentemente do peso também podem conferir maior risco de câncer de mama (18,33). Vários fatores, incluindo tecido adiposo disfuncional, sinalização de insulina desregulada e inflamação crônica podem contribuir na gênese tumoral (33).

Recentemente alguns estudos incorporaram a saúde metabólica e a composição corporal na avaliação do risco de câncer de mama de forma mais abrangente (34-36); revelando uma proporção substancial de mulheres com peso normal que pode ter risco aumentado de câncer de mama devido à disfunção metabólica e/ou excesso de adiposidade (33). Park et al. avaliaram 50.884 mulheres (35-74 anos) do *The Sister Study*, uma coorte prospectiva norte-americana, de acordo com a saúde metabólica e o peso, usando os componentes associados à SM. As mulheres foram consideradas metabolicamente não saudáveis com qualquer anormalidade metabólica, independentemente do peso. Mulheres na pós-menopausa metabolicamente não saudáveis, mas com peso normal, apresentaram maior risco de câncer de mama (HR 1,26, IC 95% 1,01-1,56) em comparação com mulheres metabolicamente saudáveis e com peso normal (34). Iyengar et al., avaliando 3.460 mulheres na pós-menopausa com IMC normal participantes do *Women's Health Initiative*, observaram que risco de câncer de mama invasivo foi maior para as mulheres no maior quartil de gordura corporal total e de adiposidade visceral (HR 1.89, 95% CI 1.21-2.95 e HR 1.88 IC 95% 1.18-2.98, respectivamente). A categorização de risco apenas pelo IMC pode ser inadequada para o risco de câncer de mama em mulheres na pós-menopausa (35). Em 2021, Arthur et al. examinaram a associação entre medidas de adiposidade corporal com risco de câncer de mama, endométrio, ovário e colorretal entre 149.928 indivíduos com peso normal (idade entre 40-70 anos) inscritos na coorte UK Biobank. Todas as medidas de gordura corporal foram positivamente associadas ao risco elevado de câncer de mama na pós-menopausa (36).

Não encontramos na literatura recente dados que permitam avaliar o grupo de pacientes não obesas com câncer de mama na pós-menopausa para compará-los com nossos resultados. Isso reforça a relevância de nosso estudo, considerando que até um terço dos adultos não obesos exibe alterações metabólicas que representam um risco à saúde em geral, sendo então frequentemente subdiagnosticados. Esta condição foi denominada por alguns autores como 'obesidade metabólica', que se

define pela presença de disfunções metabólicas em pacientes cujo peso se encontra dentro do intervalo normal. (18,37). Nesse sentido, a disfunção metabólica ganha importância e está em concordância com o objetivo deste estudo de avaliar a saúde metabólica de mulheres não obesas com câncer da mama na pós-menopausa.

O grupo de mulheres tratadas de câncer de mama apresentou maior risco para elevação da pressão arterial em nossa análise de risco do perfil metabólico (OR=3.03, IC 95% 1.51-6.10). Esse resultado se encontra em consonância com a literatura no que se refere à elevada prevalência. O estudo publicado por Buttros et al. em 2013 encontrou maior risco para elevação de pressão arterial no grupo de pacientes sobreviventes de câncer de mama (OR, 1.71; 95% CI, 1.02-2.89) (28). Apesar da literatura ainda ser heterogênea quanto à relação entre hipertensão arterial sistêmica e câncer de mama, resultados de metanálises encontraram associação no cenário da pós-menopausa (19,38,39). Trata-se de um racional adequado visto que alguns trabalhos demonstraram como viável a hipótese da hipertensão arterial sistêmica como doença crônica ser capaz de utilizar as mesmas vias fisiopatológicas mediadas por tecido adiposo e consequentemente elevando o risco carcinogênico, especialmente na pós-menopausa (3,38,40).

Em relação à estados hiperglicêmicos, o presente estudo está em concordância às evidências atuais apontando para maior prevalência de hiperglicemia no grupo de pacientes com câncer de mama (OR=2.69, IC 95% 1.46-4.96). A relação entre estados hiperglicêmicos e câncer é bem estabelecida, determinando piores desfechos clínicos às pacientes com hiperglicemia, como demonstrado por Buono et al., em coorte italiana, que mostrou aumento de seis vezes na mortalidade câncer-específica quando apenas uma disfunção metabólica como a hiperglicemia estava presente no grupo de estudo (41). O diagnóstico de diabetes tipo II associa-se a importantes repercussões metabólicas como a hiperglicemia e a resistência à insulina. Modelos *in vivo* e *in vitro* demonstraram que tais alterações, especialmente mediadas por insulina e seus fatores de crescimento similares (como por exemplo IGF-1) resultam em hiperativação das vias de sinalização MAPK e PI3K/AKT em células malignas, modulando proliferação celular e vias de sobrevivência tumoral (42,43). Em coorte retrospectiva, Monzavi-Karbassi et al. avaliaram a relação entre hiperglicemia e desfechos clínicos em 148 pacientes com câncer de mama não diabéticas, com pelo menos uma medida de glicemia sérica e acompanharam por período médio de 6 anos. Os autores observaram relação entre hiperglicemia e redução da sobrevida global (HR 3,01; IC

95% 1,70-5,3; $p < 0,001$) além de menor tempo para recorrência tumoral (HR 2,08; IC 95% 1,04-4,16; $p = 0,04$), comprovando a relação entre hiperglicemia em pacientes não diabéticas com câncer de mama e piores desfechos de sobrevida global e sobrevida câncer específica (30). Esses resultados corroboram com os modelos biológicos atuais e reforçam a importância da glicemia e a presença de DM2 como importantes fatores de risco para não somente o desenvolvimento de câncer de mama, mas também pior desfecho em pacientes com câncer de mama.

O presente estudo observou maior ocorrência de valores elevados de colesterol total no grupo de pacientes não obesas com câncer de mama em relação ao grupo controle. Os valores de LDL, HDL e triglicerídeos não apresentaram diferenças entre os grupos, indicando que a população de mulheres avaliadas com câncer de mama não obesa, apresente menor disfunção no perfil lipídico. A SM é frequentemente associada a dislipidemia, uma condição caracterizada por elevação do colesterol total, hipertrigliceridemia e redução do colesterol HDL. Estudos indicam que essas alterações lipídicas estão relacionadas a maior risco de câncer de mama, com um aumento de 18% no risco associado ao colesterol total elevado, 15% associado à hipertrigliceridemia e 20% associado ao colesterol HDL diminuído (44). Estudos em modelo animal encontraram que animais submetidos à dieta rica em colesterol apresentavam crescimento tumoral acelerado em comparação ao grupo controle. Os autores indicaram que a via PI3K/AKT, relacionada com o metabolismo de lipídios e proteínas, além de estar envolvida na proliferação, crescimento e sobrevivência celular, pode ser um dos mecanismos responsáveis pela associação entre aumento do colesterol e progressão do câncer (30,45-47). A dislipidemia pode afetar negativamente o prognóstico de pacientes tratadas de câncer de mama. Estudos de mortalidade por câncer de mama demonstraram que o uso de estatinas para tratar a dislipidemia está associado a aumento da sobrevida, sugerindo que o colesterol pode promover a progressão do tumor (41,44,48,49).

Em nosso trabalho foi realizada uma subanálise de dados em pacientes com câncer de mama na pós-menopausa e IMC $< 25\text{kgm/m}^2$, ou seja, com faixa de peso fora da janela de sobrepeso, procurando observar se mulheres com câncer de mama e peso adequado possuem perfil metabólico alterado, baseando na crescente literatura sobre a obesidade metabólica. Ou seja, a disfunção metabólica sendo tão ou mais importante que o IMC na avaliação da saúde metabólica global, pois até um terço dos adultos considerados com IMC dentro da normalidade apresentam alguma

alteração metabólica (18,49). Apesar do nosso trabalho não possuir o número mínimo de pacientes com IMC < 25kg/m² para atingir o poder estatístico adequado, a análise apontou para diferença significativa na ocorrência da SM entre os grupos. O grupo de pacientes com câncer de mama (n=64) apresentou SM em 17,2% comparado a 1,9% no grupo de pacientes sem câncer de mama (n=53). Esse resultado reforça a hipótese e a literatura vigente de que o diagnóstico oncológico interfere de maneira substancial na saúde metabólica e, portanto, que pacientes com câncer de mama devem receber especial atenção para seu perfil metabólico, independentemente do seu índice de massa corpórea.

O presente estudo apresenta algumas limitações. Por se tratar de estudo de corte transversal, não é possível estabelecer relação de causa e efeito para determinar possível causalidade do câncer de mama e SM na população estudada. O estudo apresenta número reduzido de pacientes e um único centro de referência de alta complexidade baseado em banco de dados de prontuário eletrônico. Apesar das limitações, acreditamos que o estudo apresenta seu mérito pois avalia de forma inédita a saúde metabólica de pacientes não obesas com câncer de mama na pós-menopausa, uma população crescente pelas melhorias no tratamento oncológico e perfil epidemiológico (7,30,31,50,51). Os estudos até o presente momento não haviam dado ênfase para a saúde metabólica de mulheres com câncer de mama não obesas pois em sua maioria o foco principal dos estudos foi a SM e sua relação com a obesidade. Em nossa visão, esse estudo traz significativo ganho pois evidencia a importância do cuidado com a saúde metabólica em pacientes não obesas com câncer de mama na pós-menopausa.

Conclusão:

Neste estudo, mulheres com câncer de mama não obesas apresentaram maior risco para SM, hipertensão e diabetes, com pior perfil metabólico quando comparadas as mulheres não obesas na pós-menopausa sem câncer de mama. Esses resultados sugerem que mulheres na pós-menopausa, com diagnóstico de câncer de mama e sem obesidade, apresentam significativa disfunção metabólica, caracterizada pela maior ocorrência da síndrome metabólica e seus componentes, quando comparadas as mulheres na pós-menopausa sem câncer de mama e sem obesidade. Os achados

indicam a importância de avaliação abrangente da saúde metabólica em mulheres com câncer de mama, independentemente do seu índice de massa corporal, para garantir que as pacientes recebam cuidados adequados e individualizados.

Referências:

1. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: Analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet*. 2015;385(9972).
2. Simon MS, Beebe-Dimmer JL, Hastert TA, Manson JAE, Cespedes Feliciano EM, Neuhouser ML, et al. Cardiometabolic risk factors and survival after breast cancer in the Women's Health Initiative. *Cancer*. 2018;124(8).
3. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(8).
4. Gallicchio L, Calhoun C, Riseberg D, Helzlsouer K. Cardiovascular Health among Black and White Breast Cancer Patients Initiating Aromatase Inhibitor Therapy. *Breast Journal*. 2017;23(2).
5. Matthews AA, Hinton SP, Stanway S, Lyon AR, Smeeth L, Bhaskaran K, et al. Risk of cardiovascular diseases among older breast cancer survivors in the United States: A matched cohort study. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021;19(3).
6. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6).
7. Tan KHX, Simonella L, Wee HL, Roellin A, Lim YW, Lim WY, et al. Quantifying the natural history of breast cancer. *Br J Cancer*. 2013;109(8).
8. Pan H, Gray R, Braybrooke J, Davies C, Taylor C, McGale P, et al. 20-Year Risks of Breast-Cancer Recurrence after Stopping Endocrine Therapy at 5 Years. *New England Journal of Medicine*. 2017;377(19).
9. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin*. 2021;71(3).

10. Zhao P, Xia N, Zhang H, Deng T. The Metabolic Syndrome Is a Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 13, Obesity Facts. 2020.
11. WHO. Global health estimates: Leading causes of death. World Health Organisation. 2020;
12. Dong S, Wang Z, Shen K, Chen X. Metabolic Syndrome and Breast Cancer: Prevalence, Treatment Response, and Prognosis. *Front Oncol.* 2021;11.
13. Porto LAM, Lora KJB, Soares JCM, Costa LOBF. Metabolic syndrome is an independent risk factor for breast cancer. *Arch Gynecol Obstet.* 2011;284(5).
14. Gonzalez Castro LN, Tirosh I, Suvà ML. Decoding Cancer Biology One Cell at a Time. *Cancer Discov.* 2021 Apr 1;11(4):960–70.
15. Fares J, Fares MY, Khachfe HH, Salhab HA, Fares Y. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. Vol. 5, Signal Transduction and Targeted Therapy. 2020.
16. NCEP. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on. 01-3670. 2001;
17. Wildman RP. The Obese Without Cardiometabolic Risk Factor Clustering and the Normal Weight With Cardiometabolic Risk Factor Clustering. *Arch Intern Med.* 2008;168(15).
18. Karra P, Winn M, Pauleck S, Bulsiewicz-Jacobsen A, Peterson L, Coletta A, et al. Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: Beyond obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring).* 2022 Jul;30(7):1323–34.
19. Seretis A, Cividini S, Markozannes G, Tseretopoulou X, Lopez DS, Ntzani EE, et al. Association between blood pressure and risk of cancer development: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep.* 2019;9(1).
20. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity. Vol. 120, *Circulation.* 2009.
21. Moore LL, Chadid S, Singer MR, Kreger BE, Denis G V. Metabolic health reduces risk of obesity-related cancer in framingham study adults. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2014;23(10).

22. Guinan EM, Connolly EM, Kennedy MJ, Hussey J. The presentation of metabolic dysfunction and the relationship with energy output in breast cancer survivors: a cross-sectional study. *Nutr J*. 2013 Jul 15;12:99.
23. Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, Splansky GL, Proctor MH, Ellison RC, et al. BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham Study adults. *Int J Obes*. 2004;28(4).
24. Crawley DJ, Holmberg L, Melvin JC, Loda M, Chowdhury S, Rudman SM, et al. Serum glucose and risk of cancer: A meta-analysis. *BMC Cancer*. 2014;14(1).
25. Lee KR, Seo MH, Do Han K, Jung J, Hwang IC. Waist circumference and risk of 23 site-specific cancers: a population-based cohort study of Korean adults. *Br J Cancer*. 2018;119(8).
26. Rahmani J, Kord Varkaneh H, Kontogiannis V, Ryan PM, Bawadi H, Fatahi S, et al. Waist Circumference and Risk of Liver Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of over 2 Million Cohort Study Participants. Vol. 9, *Liver Cancer*. 2020.
27. Zhang D, Xi Y, Feng Y. Ovarian cancer risk in relation to blood lipid levels and hyperlipidemia: A systematic review and meta-analysis of observational epidemiologic studies. Vol. 30, *European Journal of Cancer Prevention*. 2021.
28. Buttros DDAB, Nahas EAP, Vespoli HDL, Uemura G, De Almeida BDR, Nahas-Neto J. Risk of metabolic syndrome in postmenopausal breast cancer survivors. *Menopause*. 2013;20(4).
29. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershengwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93–9.
30. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *J Am Med Assoc*. 2002;287(3).
31. Li YR, Ro V, Tchou JC. Obesity, metabolic syndrome, and breast cancer: From prevention to intervention. *Curr Surg Rep*. 2018;6(3).
32. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera E V., Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer—systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. Vol. 25, *Annals of Oncology*. 2014.

33. Naaman SC, Shen S, Zeytinoglu M, Iyengar NM. Obesity and Breast Cancer Risk: The Oncogenic Implications of Metabolic Dysregulation. *J Clin Endocrinol Metab.* 2022 Jul 14;107(8):2154–66.
34. Park YMM, White AJ, Nichols HB, O'Brien KM, Weinberg CR, Sandler DP. The association between metabolic health, obesity phenotype and the risk of breast cancer. *Int J Cancer.* 2017 Jun 15;140(12):2657–66.
35. Iyengar NM, Arthur R, Manson JE, Chlebowski RT, Kroenke CH, Peterson L, et al. Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women With Normal Body Mass Index: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial and Observational Study. *JAMA Oncol.* 2019 Feb 1;5(2):155–63.
36. Arthur RS, Dannenberg AJ, Kim M, Rohan TE. The association of body fat composition with risk of breast, endometrial, ovarian and colorectal cancers among normal weight participants in the UK Biobank. *Br J Cancer.* 2021 Apr;124(9):1592–605.
37. Stefan N, Schick F, Häring HU. Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. Vol. 26, *Cell Metabolism*. 2017.
38. Han H, Guo W, Shi W, Yu Y, Zhang Y, Ye X, et al. Hypertension and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep.* 2017;7.
39. Christakoudi S, Kakourou A, Markozannes G, Tzoulaki I, Weiderpass E, Brennan P, et al. Blood pressure and risk of cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer.* 2020;146(10).
40. Hamet P. Cancer and hypertension: An unresolved issue. Vol. 28, *Hypertension*. 1996.
41. Buono G, Crispo A, Giuliano M, De Angelis C, Schettini F, Forestieri V, et al. Metabolic syndrome and early stage breast cancer outcome: results from a prospective observational study. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;182(2).
42. Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, et al. Diabetes and breast cancer risk: A meta-analysis. *Br J Cancer.* 2012;107(9).
43. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American society of clinical oncology/college of American pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med.* 2014;138(2).

44. Melvin JC, Holmberg L, Rohrmann S, Loda M, Van Hemelrijck M. Serum lipid profiles and cancer risk in the context of obesity: Four meta-analyses. Vol. 2013, *Journal of Cancer Epidemiology*. 2013.
45. Jia G, Shu XO, Liu Y, Li HL, Cai H, Gao J, et al. Association of Adult Weight Gain with Major Health Outcomes among Middle-aged Chinese Persons with Low Body Weight in Early Adulthood. *JAMA Netw Open*. 2019;2(12).
46. Llaverias G, Danilo C, Mercier I, Daumer K, Capozza F, Williams TM, et al. Role of cholesterol in the development and progression of breast cancer. *American Journal of Pathology*. 2011;178(1).
47. Alikhani N, Ferguson RD, Novosyadlyy R, Gallagher EJ, Scheinman EJ, Yakar S, et al. Mammary tumor growth and pulmonary metastasis are enhanced in a hyperlipidemic mouse model. *Oncogene*. 2013;32(8).
48. Desai P, Lehman A, Chlebowski RT, Kwan ML, Arun M, Manson JAE, et al. Statins and breast cancer stage and mortality in the Women's Health Initiative. *Cancer Causes and Control*. 2015;26(4).
49. Winn M, Karra P, Haaland B, Doherty JA, Summers SA, Litchman ML, et al. Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: Results from the cross-sectional National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Med*. 2023 Jan;12(1):606–18.
50. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Estimativa 2023: Instituto Nacional do Câncer (INCA). 2022 [cited 2023 Jan 31]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/brasil>
51. Monzavi-Karbassi B, Gentry R, Kaur V, Siegel ER, Jousheghany F, Medarametla S, et al. Pre-diagnosis blood glucose and prognosis in women with breast cancer. *Cancer Metab*. 2016;4(1).

5 CONCLUSÃO

No presente estudo mulheres não obesas com câncer de mama na pós-menopausa apresentaram um perfil metabólico alterado, evidenciado por uma maior prevalência de síndrome metabólica e seus componentes em comparação com mulheres não obesas na pós-menopausa sem câncer de mama. Esses resultados ressaltam a importância de uma avaliação mais abrangente da saúde metabólica em pacientes com câncer de mama, independentemente de seu índice de massa corporal, a fim de proporcionar uma assistência e cuidado mais adequados a essas pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Smith RA, Andrews KS, Brooks D, Fedewa SA, Manassaram-Baptiste D, Saslow D, et al. Cancer screening in the United States, 2019: A review of current American Cancer Society guidelines and current issues in cancer screening. *CA Cancer J Clin.* 2019;69(3).
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3).
3. Instituto Nacional do Câncer (INCA). Instituto Nacional do Câncer. Estimativa 2023: incidência de câncer no Brasil [Internet]. Estimativa 2023: Instituto Nacional do Câncer (INCA). 2022 [cited 2023 Jan 31]. Available from: <https://www.gov.br/inca/pt-br/assuntos/cancer/numeros/estimativa/estado-capital/brasil>
4. Tabár L, Vitak B, Chen THH, Yen AMF, Cohen A, Tot T, et al. Swedish two-county trial: Impact of mammographic screening on breast cancer mortality during 3 decades. *Radiology.* 2011;260(3).
5. Moss SM, Wale C, Smith R, Evans A, Cuckle H, Duffy SW. Effect of mammographic screening from age 40 years on breast cancer mortality in the UK Age trial at 17 years' follow-up: A randomised controlled trial. *Lancet Oncol.* 2015;16(9).
6. Miller K, Ben-Aharon I, Haines L. Seasons of survival: redefining the paradigm for cancer survivorship for 2012. *J Oncol Navig Surviv .* 2012;2(1).
7. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: Analysis of individual data for 25 676 887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet.* 2015;385(9972).
8. Kang C, LeRoith D, Gallagher EJ. Diabetes, obesity, and breast cancer. Vol. 159, *Endocrinology.* 2018.
9. Buttros DDAB, Nahas EAP, Vespoli HDL, Uemura G, De Almeida BDR, Nahas-Neto J. Risk of metabolic syndrome in postmenopausal breast cancer survivors. *Menopause.* 2013;20(4).
10. Zhao XB, Ren GS. Diabetes mellitus and prognosis in women with breast cancer: A systematic review and meta-analysis. *Medicine (United States).* 2016;95(49).
11. Ferreira Poloni P, Vespoli HDL, Almeida-Filho B de S, Bueloni-Dias F, Nahas-Neto J, Nahas EAP. Low bone mineral density is associated with breast cancer in postmenopausal women: a case–control study. *Climacteric.* 2017;20(5).

12. Simon MS, Beebe-Dimmer JL, Hastert TA, Manson JAE, Cespedes Feliciano EM, Neuhouser ML, et al. Cardiometabolic risk factors and survival after breast cancer in the Women's Health Initiative. *Cancer*. 2018;124(8).
13. Buttros DDAB, Branco MT, Orsatti CL, Almeida-Filho BDS, Nahas-Neto J, Nahas EAP. High risk for cardiovascular disease in postmenopausal breast cancer survivors. *Menopause*. 2019;26(9).
14. Mehta LS, Watson KE, Barac A, Beckie TM, Bittner V, Cruz-Flores S, et al. Cardiovascular Disease and Breast Cancer: Where These Entities Intersect: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*. 2018;137(8).
15. Gallicchio L, Calhoun C, Riseberg D, Helzlsouer K. Cardiovascular Health among Black and White Breast Cancer Patients Initiating Aromatase Inhibitor Therapy. *Breast Journal*. 2017;23(2).
16. Matthews AA, Hinton SP, Stanway S, Lyon AR, Smeeth L, Bhaskaran K, et al. Risk of cardiovascular diseases among older breast cancer survivors in the United States: A matched cohort study. *JNCCN Journal of the National Comprehensive Cancer Network*. 2021;19(3).
17. Greenlee H, Iribarren C, Rana JS, Cheng R, Nguyen-Huynh M, Rillamas-Sun E, et al. Risk of Cardiovascular Disease in Women With and Without Breast Cancer: The Pathways Heart Study. *J Clin Oncol* [Internet]. 2022 May 20;40(15):1647–58. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/35385342>
18. Tan KHX, Simonella L, Wee HL, Roellin A, Lim YW, Lim WY, et al. Quantifying the natural history of breast cancer. *Br J Cancer*. 2013;109(8).
19. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin*. 2018;68(6).
20. WHO. Global health estimates: Leading causes of death. World Health Organisation. 2020;
21. Zhao P, Xia N, Zhang H, Deng T. The Metabolic Syndrome Is a Risk Factor for Breast Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis. Vol. 13, *Obesity Facts*. 2020.
22. Dong S, Wang Z, Shen K, Chen X. Metabolic Syndrome and Breast Cancer: Prevalence, Treatment Response, and Prognosis. *Front Oncol*. 2021;11.
23. Porto LAM, Lora KJB, Soares JCM, Costa LOBF. Metabolic syndrome is an independent risk factor for breast cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2011;284(5).
24. Gonzalez Castro LN, Tirosh I, Suvà ML. Decoding Cancer Biology One Cell at a Time. *Cancer Discov*. 2021 Apr 1;11(4):960–70.

25. Fares J, Fares MY, Khachfe HH, Salhab HA, Fares Y. Molecular principles of metastasis: a hallmark of cancer revisited. Vol. 5, Signal Transduction and Targeted Therapy. 2020.
26. Li YR, Ro V, Tchou JC. Obesity, metabolic syndrome, and breast cancer: From prevention to intervention. *Curr Surg Rep*. 2018;6(3).
27. Chan DSM, Vieira AR, Aune D, Bandera E V., Greenwood DC, McTiernan A, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer—systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. Vol. 25, *Annals of Oncology*. 2014.
28. Greendale GA, Han W, Finkelstein JS, Burnett-Bowie SAM, Huang MH, Martin D, et al. Changes in Regional Fat Distribution and Anthropometric Measures across the Menopause Transition. *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2021;106(9).
29. Jia G, Shu XO, Liu Y, Li HL, Cai H, Gao J, et al. Association of Adult Weight Gain with Major Health Outcomes among Middle-aged Chinese Persons with Low Body Weight in Early Adulthood. *JAMA Netw Open*. 2019;2(12).
30. Ouchi N, Parker JL, Lugus JJ, Walsh K. Adipokines in inflammation and metabolic disease. Vol. 11, *Nature Reviews Immunology*. 2011.
31. Nahas EAP, Padoani NP, Nahas-Neto J, Orsatti FL, Tardivo AP, Dias R. Metabolic syndrome and its associated risk factors in Brazilian postmenopausal women. *Climacteric*. 2009;12(5).
32. Schneider JG, Tompkins C, Blumenthal RS, Mora S. The metabolic syndrome in women. Vol. 14, *Cardiology in Review*. 2006.
33. Pu D, Tan R, Yu Q, Wu J. Metabolic syndrome in menopause and associated factors: a meta-analysis. *Climacteric*. 2017 Dec;20(6):583–91.
34. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Rafaniello C, et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: Systematic review and meta-analysis. *Menopause*. 2013;20(12).
35. Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev*. 2004 Aug;5(3):153–65.
36. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition , Diagnosis and Classification of Diabetes Mellitus and its Complications Part 1: Diagnosis and Classification of. *World Health*. 1999;15(7).
37. NCEP. Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on. 01-3670. 2001;

38. Buono G, Crispo A, Giuliano M, De Angelis C, Schettini F, Forestieri V, et al. Metabolic syndrome and early stage breast cancer outcome: results from a prospective observational study. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;182(2).
39. Pirillo A, Casula M, Olmastroni E, Norata GD, Catapano AL. Global epidemiology of dyslipidaemias. Vol. 18, *Nature Reviews Cardiology.* 2021.
40. Melvin JC, Holmberg L, Rohrmann S, Loda M, Van Hemelrijck M. Serum lipid profiles and cancer risk in the context of obesity: Four meta-analyses. Vol. 2013, *Journal of Cancer Epidemiology.* 2013.
41. Llaverias G, Danilo C, Mercier I, Daumer K, Capozza F, Williams TM, et al. Role of cholesterol in the development and progression of breast cancer. *American Journal of Pathology.* 2011;178(1).
42. Yin W, Carballo-Jane E, McLaren DG, Mendoza VH, Gagen K, Geoghagen NS, et al. Plasma lipid profiling across species for the identification of optimal animal models of human dyslipidemia. *J Lipid Res.* 2012;53(1).
43. Alikhani N, Ferguson RD, Novosyadlyy R, Gallagher EJ, Scheinman EJ, Yakar S, et al. Mammary tumor growth and pulmonary metastasis are enhanced in a hyperlipidemic mouse model. *Oncogene.* 2013;32(8).
44. Schernhammer ES, Holly JM, Pollak MN, Hankinson SE. Circulating levels of insulin-like growth factors, their binding proteins, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention.* 2005;14(3).
45. Christopoulos PF, Msaouel P, Koutsilieris M. The role of the insulin-like growth factor-1 system in breast cancer. Vol. 14, *Molecular Cancer.* 2015.
46. Motallebnezhad M, Aghebati-Maleki L, Jadidi-Niaragh F, Nickho H, Samadi-Kafil H, Shamsasenjan K, et al. The insulin-like growth factor-I receptor (IGF-IR) in breast cancer: biology and treatment strategies. Vol. 37, *Tumor Biology.* 2016.
47. Desai P, Lehman A, Chlebowski RT, Kwan ML, Arun M, Manson JAE, et al. Statins and breast cancer stage and mortality in the Women's Health Initiative. *Cancer Causes and Control.* 2015;26(4).
48. Manthravadi S, Shrestha A, Madhusudhana S. Impact of statin use on cancer recurrence and mortality in breast cancer: A systematic review and meta-analysis. Vol. 139, *International Journal of Cancer.* 2016.
49. Peeters PH, van Noord PA, Hoes AW, Fracheboud J, Gimbre Á re CH, Grobbee DE, et al. Hypertension and breast cancer risk in a 19-year follow-up study (the DOM cohort). Vol. 18, *Journal of Hypertension.* 249±254 & Lippincott Williams & Wilkins; 2000.

50. Largent JA, Bernstein L, Horn-Ross PL, Marshall SF, Neuhausen S, Reynolds P, et al. Hypertension, antihypertensive medication use, and breast cancer risk in the California teachers study cohort. *Cancer Causes and Control*. 2010;21(10).
51. Bjørge T, Lukanova A, Jonsson H, Tretli S, Ulmer H, Manjer J, et al. Metabolic syndrome and breast cancer in the Me-Can (metabolic syndrome and cancer) project. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2010;19(7).
52. Han H, Guo W, Shi W, Yu Y, Zhang Y, Ye X, et al. Hypertension and breast cancer risk: A systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2017;7.
53. Seretis A, Cividini S, Markozannes G, Tseretopoulou X, Lopez DS, Ntzani EE, et al. Association between blood pressure and risk of cancer development: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Sci Rep*. 2019;9(1).
54. Christakoudi S, Kakourou A, Markozannes G, Tzoulaki I, Weiderpass E, Brennan P, et al. Blood pressure and risk of cancer in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. *Int J Cancer*. 2020;146(10).
55. Hamet P. Cancer and hypertension: An unresolved issue. Vol. 28, *Hypertension*. 1996.
56. Federation ID. *IDF Diabetes Atlas Tenth edition 2021*. International Diabetes Federation. 2021.
57. Hardefeldt PJ, Edirimanne S, Eslick GD. Diabetes increases the risk of breast cancer: a meta-analysis. *Endocr Relat Cancer*. 2012;19(6).
58. De Bruijn KMJ, Arends LR, Hansen BE, Leeflang S, Ruiter R, Van Eijck CHJ. Systematic review and meta-analysis of the association between diabetes mellitus and incidence and mortality in breast and colorectal cancer. Vol. 100, *British Journal of Surgery*. 2013.
59. Bronsveld HK, Jensen V, Vahl P, De Bruin ML, Cornelissen S, Sanders J, et al. Diabetes and breast cancer subtypes. *PLoS One*. 2017;12(1).
60. Boyle P, Boniol M, Koechlin A, Robertson C, Valentini F, Coppens K, et al. Diabetes and breast cancer risk: A meta-analysis. *Br J Cancer*. 2012;107(9).
61. Gallagher EJ, LeRoith D. The proliferating role of insulin and insulin-like growth factors in cancer. Vol. 21, *Trends in Endocrinology and Metabolism*. 2010.
62. Li ZJ, Ying XJ, Chen HL, Ye PJ, Chen ZL, Li G, et al. Insulin-like growth factor-1 induces lymphangiogenesis and facilitates lymphatic metastasis in colorectal cancer. *World J Gastroenterol*. 2013;19(43).

63. Luey BC, May FEB. Insulin-like growth factors are essential to prevent anoikis in oestrogen-responsive breast cancer cells: Importance of the type I IGF receptor and PI3-kinase/Akt pathway. *Mol Cancer*. 2016;15(1).
64. Wolff AC, Hammond MEH, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American society of clinical oncology/college of American pathologists clinical practice guideline update. *Arch Pathol Lab Med*. 2014;138(2).
65. Wildman RP. The Obese Without Cardiometabolic Risk Factor Clustering and the Normal Weight With Cardiometabolic Risk Factor Clustering. *Arch Intern Med*. 2008;168(15).
66. Karra P, Winn M, Pauleck S, Bulsiewicz-Jacobsen A, Peterson L, Coletta A, et al. Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: Beyond obesity and metabolic syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2022 Jul;30(7):1323–34.
67. Alberti KGMM, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; National heart, lung, and blood institute; American heart association; World heart federation; International atherosclerosis society; And international association for the study of obesity. Vol. 120, *Circulation*. 2009.
68. Moore LL, Chadid S, Singer MR, Kreger BE, Denis G V. Metabolic health reduces risk of obesity-related cancer in framingham study adults. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*. 2014;23(10).
69. Guinan EM, Connolly EM, Kennedy MJ, Hussey J. The presentation of metabolic dysfunction and the relationship with energy output in breast cancer survivors: a cross-sectional study. *Nutr J*. 2013 Jul 15;12:99.
70. Moore LL, Bradlee ML, Singer MR, Splansky GL, Proctor MH, Ellison RC, et al. BMI and waist circumference as predictors of lifetime colon cancer risk in Framingham Study adults. *Int J Obes*. 2004;28(4).
71. Crawley DJ, Holmberg L, Melvin JC, Loda M, Chowdhury S, Rudman SM, et al. Serum glucose and risk of cancer: A meta-analysis. *BMC Cancer*. 2014;14(1).
72. Lee KR, Seo MH, Do Han K, Jung J, Hwang IC. Waist circumference and risk of 23 site-specific cancers: a population-based cohort study of Korean adults. *Br J Cancer*. 2018;119(8).
73. Rahmani J, Kord Varkaneh H, Kontogiannis V, Ryan PM, Bawadi H, Fatahi S, et al. Waist Circumference and Risk of Liver Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis of over 2 Million Cohort Study Participants. Vol. 9, *Liver Cancer*. 2020.

74. Zhang D, Xi Y, Feng Y. Ovarian cancer risk in relation to blood lipid levels and hyperlipidemia: A systematic review and meta-analysis of observational epidemiologic studies. Vol. 30, *European Journal of Cancer Prevention*. 2021.
75. Deluche E, Leobon S, Desport JC, Venat-Bouvet L, Usseglio J, Tubiana-Mathieu N. Impact of body composition on outcome in patients with early breast cancer. *Supportive Care in Cancer*. 2018;26(3).
76. Tobias DK, Akinkuolie AO, Chandler PD, Lawler PR, Manson JE, Buring JE, et al. Markers of Inflammation and Incident Breast Cancer Risk in the Women's Health Study. *Am J Epidemiol*. 2018;187(4).
77. Shen J, Hernandez D, Ye Y, Wu X, Chow WH, Zhao H. Metabolic hormones and breast cancer risk among Mexican American Women in the Mano a Mano Cohort Study. *Sci Rep*. 2019;9(1).
78. Stefan N, Schick F, Häring HU. Causes, Characteristics, and Consequences of Metabolically Unhealthy Normal Weight in Humans. Vol. 26, *Cell Metabolism*. 2017.
79. Coyle C, Cafferty FH, Vale C, Langley RE. Metformin as an adjuvant treatment for cancer: a systematic review and meta-analysis. *Annals of Oncology*. 2016;27(12).
80. Barbalata CI, Tefas LR, Achim M, Tomuta I, Porfire AS. Statins in risk-reduction and treatment of cancer. *World J Clin Oncol*. 2020 Aug 24;11(8):573–88.
81. Cho IJ, Shin JH, Jung MH, Kang CY, Hwang J, Kwon CH, et al. Antihypertensive Drugs and the Risk of Cancer: A Nationwide Cohort Study. *J Clin Med*. 2021 Feb 15;10(4).
82. Picon-Ruiz M, Morata-Tarifa C, Valle-Goffin JJ, Friedman ER, Slingerland JM. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. *CA Cancer J Clin*. 2017 Sep;67(5):378–97.
83. Tucker K, Staley SA, Clark LH, Soper JT. Physical Activity: Impact on Survival in Gynecologic Cancer. *Obstet Gynecol Surv*. 2019 Nov;74(11):679–92.
84. Winn M, Karra P, Haaland B, Doherty JA, Summers SA, Litchman ML, et al. Metabolic dysfunction and obesity-related cancer: Results from the cross-sectional National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Med*. 2023 Jan;12(1):606–18.
85. Neuhouser ML, Aragaki AK, Prentice RL, Manson JE, Chlebowski R, Carty CL, et al. Overweight, Obesity, and Postmenopausal Invasive Breast Cancer Risk: A Secondary Analysis of the Women's Health Initiative Randomized Clinical Trials. *JAMA Oncol*. 2015 Aug;1(5):611–21.
86. Motoki AH, Buttros DAB, Gaspar AL, Almeida-Filho BS, Carvalho-Pessoa E, Vespoli HDL, et al. Association Between Metabolic Syndrome and Immunohistochemical

Profile at Breast Cancer Diagnosis in Postmenopausal Women. *Clin Breast Cancer*. 2022 Feb;22(2):e253–61.

87. Naaman SC, Shen S, Zeytinoglu M, Iyengar NM. Obesity and Breast Cancer Risk: The Oncogenic Implications of Metabolic Dysregulation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2022 Jul 14;107(8):2154–66.
88. Nattenmüller CJ, Kriegsmann M, Sookthai D, Fortner RT, Steffen A, Walter B, et al. Obesity as risk factor for subtypes of breast cancer: results from a prospective cohort study. *BMC Cancer*. 2018 May 31;18(1):616.
89. Park YMM, White AJ, Nichols HB, O'Brien KM, Weinberg CR, Sandler DP. The association between metabolic health, obesity phenotype and the risk of breast cancer. *Int J Cancer*. 2017 Jun 15;140(12):2657–66.
90. Iyengar NM, Arthur R, Manson JE, Chlebowski RT, Kroenke CH, Peterson L, et al. Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women With Normal Body Mass Index: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial and Observational Study. *JAMA Oncol*. 2019 Feb 1;5(2):155–63.
91. Arthur RS, Dannenberg AJ, Kim M, Rohan TE. The association of body fat composition with risk of breast, endometrial, ovarian and colorectal cancers among normal weight participants in the UK Biobank. *Br J Cancer*. 2021 Apr;124(9):1592–605.
92. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obes Rev*. 2015 Jan;16(1):1–12.
93. Smith GI, Mittendorfer B, Klein S. Metabolically healthy obesity: Facts and fantasies. Vol. 129, *Journal of Clinical Investigation*. 2019.
94. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershenwald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin*. 2017 Mar;67(2):93–9.