

Síndrome de insulinoresistencia y cáncer

Insulin resistance and cancer syndrome

Miguel Ángel Yanes Quesada, Marelys Yanes Quesada, Raúl Orlando Calderín Bouza, Jeddú Cruz Hernández, Jorge Luis León Álvarez

Hospital Docente Clínico Quirúrgico "Hermanos Ameijeiras". La Habana, Cuba.

RESUMEN

Se realizó análisis descriptivo, revisión y actualización de la asociación entre la insulinoresistencia, el síndrome de insulinoresistencia con la aparición de cáncer. El síndrome de insulinoresistencia describe un grupo de condiciones clínicas relacionados (dislipidemia, hipertensión arterial, prediabetes y diabetes mellitus tipo 2, sobrepeso y obesidad, estado protrombótico y proinflamatorio), cuyo denominador común es la insulinoresistencia e hiperinsulinemia compensatoria, asociado a un estado inflamatorio crónico y de disfunción endotelial, de evolución continua y progresiva, predisponiendo al desarrollo de diabetes mellitus y enfermedad cardiovascular, aumentando la morbimortalidad.

El cáncer se sitúa dentro de las principales causas de morbilidad y de mortalidad en el mundo actual. No solo la asociación de la insulinoresistencia y el síndrome de insulinoresistencia justifica la asociación del cáncer a las enfermedades cardiovasculares y al aumento de la mortalidad por causas cardiovasculares, sino que determinados esquemas de tratamientos en el cáncer, como la radioterapia y los trasplantes de células hematopoyéticas incrementan la insulinoresistencia, favorecen la aparición de síndrome de insulinoresistencia, de enfermedad cardiovascular e incrementan la mortalidad cardiovascular.

En los pacientes con insulinoresistencia y síndrome de insulinoresistencia existe un mayor riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer, incluyendo el de mama, endometrio, páncreas y el hígado. El nexo entre el tratamiento del cáncer y la enfermedad cardiovascular es la insulinoresistencia y el síndrome de insulinoresistencia. Esquemas de tratamientos para el cáncer como la radioterapia y los trasplantes de células hematopoyéticas, incrementan la insulinoresistencia, desarrollan síndrome de insulinoresistencia e incrementan las enfermedades cardiovasculares y su mortalidad.

Palabras Clave: Insulinoresistencia, síndrome de Insulinoresistencia y cáncer.

ABSTRACT

A descriptive analysis, review and update of the association between insulin resistance, insulin resistance syndrome and the appearance of cancer was carried out.

The insulin resistance syndrome describes a group of related clinical conditions (dyslipidemia, hypertension, prediabetes and diabetes mellitus type 2, overweight and obesity, prothrombotic and proinflammatory state), whose common denominator is insulin resistance and compensatory hyperinsulinemia, associated with a chronic inflammatory state and of endothelial dysfunction, of continuous and progressive evolution, predisposing to the development of diabetes mellitus and cardiovascular disease, increasing morbidity and mortality.

Cancer is among the main causes of morbidity and mortality in the world today. Not only the association of insulin resistance and insulin resistance syndrome justifies the association of cancer with cardiovascular diseases and the increase in mortality from cardiovascular causes, but also certain treatment schemes in cancer, such as radiotherapy and hematopoietic cell transplants. They increase insulin resistance, favor the onset of insulin resistance syndrome, cardiovascular disease and increase cardiovascular mortality.

In patients with insulin resistance and insulin resistance syndrome there is an increased risk of developing several types of cancer, including breast, endometrium, pancreas and liver. The link between cancer treatment and cardiovascular disease is insulin resistance and insulin resistance syndrome. Schemes of treatments for cancer such as radiotherapy and hematopoietic cell transplants, increase insulin resistance, develop insulin resistance syndrome and increase cardiovascular diseases and mortality.

Keywords: Insulin resistance, Insulin resistance syndrome and cancer.

INTRODUCCIÓN

El síndrome de insulinoresistencia (SIR) o síndrome metabólico (SM) describe un grupo de anormalidades y condiciones clínicas relacionadas (dislipidemia, hipertensión arterial (HTA), alteraciones del metabolismo glucídico, sobrepeso y obesidad, estado protrombótico y proinflamatorio). Pueden presentarse de manera simultánea o secuencial, cuyo denominador común es la insulinoresistencia (IR) e hiperinsulinemia compensatoria, asociado a un estado de inflamatorio crónico y de disfunción endotelial. Tiene una evolución continua y progresiva, confiriéndole al paciente una alta predisposición a desarrollar trastornos del metabolismo de los glúcidos, expresado en la presencia de prediabetes o diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y enfermedad cardiovascular (ECV), con aumento de la morbimortalidad de causa cardiovascular.^{1,2}

Por otra parte, el cáncer se sitúa dentro de las principales causas de morbilidad y de mortalidad en el mundo actual, superando ya, en muchos países a las enfermedades cardiovasculares.³ Está demostrado que los factores genéticos y hereditarios explican del 5-10 % de las causas conocidas de cáncer, sin embargo, los factores ambientales y

estilos de vida inadecuados, se relacionan con el 90 % restante y son los responsables de expresar el desarrollo y la expresión clínica de la enfermedad. Estilos de vida tales como la dieta inapropiada, el consumo de tabaco y alcohol, la obesidad, agentes contaminantes y exposición a radiaciones, influyen en la génesis y el desarrollo de neoplasias.³⁻⁵

Recientes estudios epidemiológicos en pacientes con obesidad o DM2 han revelado mayor riesgo para varios tipos de cáncer, incluyendo el de mama, endometrio, colorrectal, páncreas y el hígado.⁶ Se han propuesto diversos mecanismos para esta relación que incluyen la IR, la hiperinsulinemia concomitante, el incremento de las adipokinas (leptina y adiponectina), el estado de inflamación y de disfunción endotelial crónico.⁷

Mecanismos fisiopatológicos que involucran a la insulinorresistencia y la hiperinsulinemia en el riesgo y desarrollo del cáncer

La posibilidad de una asociación entre la insulina y el cáncer ha suscitado un gran interés e intensa investigación, ya que los cánceres de mama, endometrio, hígado y páncreas se han asociado con un aumento de los niveles circulantes de insulina en sangre.⁸

La IR lleva a cabo su acción a través de una familia de proteínas adaptadoras llamadas sustratos del receptor de la insulina (SRI), formadas por 6 tipos que no tienen actividad tirocinquinasa intrínseca, pero, en su forma fosforilada, constituyen verdaderos puentes para organizar e iniciar una serie de complejas vías de señalización de diferentes procesos intracelulares y para la regulación de la respuesta de las células tumorales a diferentes estímulos microambientales. Se plantea que estos sustratos tienen un papel importante en el inicio y la progresión de algunas neoplasias en el ser humano.⁹

La IR y la hiperinsulinemia compensatoria pueden actuar sobre la actividad mitogénica de células neoplásicas, en forma directa, a través del receptor de insulina, o en forma indirecta, al aumentar los niveles de factores de crecimiento insulínico (IGF), esteroides sexuales o factores relacionados con el proceso inflamatorio, contribuyendo al desarrollo del proceso neoplásico.^{9,10}

La insulina es un factor de crecimiento para un gran número de tumores epiteliales en sistemas de cultivos celulares, y la hiperinsulinemia también produce un incremento secundario en la disponibilidad del factor de crecimiento insulínico (IGF) tipo 1 (IGF-1); otro factor de crecimiento tumoral a que está mediado por una reducción de los niveles de la proteína de unión al IGF1. La misma posee afinidad por el receptor del IGF-1, lo que mejora el crecimiento celular y aumenta la resistencia a la apoptosis. Parece probable que niveles de insulina endógena altos tengan un efecto adverso sobre la enfermedad tumoral.¹¹

Papel del estrés oxidativo de la insulinorresistencia en la génesis del cáncer

El estrés oxidativo (EO) que se produce en presencia de IR se ha relacionado con múltiples enfermedades de carácter inflamatorio y degenerativo, y precisamente la carcinogénesis es un ejemplo de ello.⁴

La naturaleza de la asociación entre radicales libres y cáncer es complejo y paradójica. Parece que los radicales libres y el estrés oxidativo pueden inducir cáncer, pero al mismo tiempo las células transformadas, es decir, las células cancerosas generan más radicales libres que las células normales.¹²

El estrés oxidativo es una situación bioquímica de desequilibrio entre los radicales libres y los mecanismos de defensa antioxidantes. El cáncer es una enfermedad inductora de estrés oxidativo. El mecanismo de acción de muchos carcinógenos involucra al daño oxidativo. Este es el caso de los carcinógenos químicos como los hidrocarburos aromáticos policíclicos, el benceno y de carcinógenos físicos como las radiaciones.¹³ Los oxidantes han sido implicados en cada una de las tres primeras etapas del proceso de carcinogénesis (inducción, promoción y progresión).

Los estudios de laboratorio y en animales, brindan evidencias que vinculan al estrés oxidativo presente en el SIR con la carcinogénesis.^{14,15}

Papel de las adipokinas

El tejido adiposo, especialmente visceral, típico de los pacientes con IR y SIR, es responsable de la síntesis y secreción de varios factores de crecimiento conocidos como adipokinas. De ellas, las más abundantes y estudiadas son: leptina y adiponectina. Estas son mediadores claves entre el tejido adiposo, vías infamatorias e inmunidad, y pueden influir en procesos carcinogénicos a través de una disminución de adiponectina o un aumento de leptina en la secreción de IL-6 y/o TNF α .^{16,17}

Papel de la inflamación¹⁶⁻¹⁸

La obesidad que generalmente acompaña a la IR y al SIR, induce un estado de infamación y estrés oxidativo crónicos, caracterizados por la producción anómala de citoquinas, síntesis aumentada de reactantes de fase aguda y activación de señales pro-infamatorias, que caracterizan desde el punto de vista bioquímico un estado inflamatorio crónico. La elevación de citoquinas es responsable de la activación de señales proliferativas, angiogénicas y metastásicas, que inducen el desarrollo y progresión tumoral al activar al factor nuclear B (NF-B).¹⁶⁻¹⁸

Otra hipótesis propuesta es a través del receptor de proliferación de peroxisomas que, debido a mecanismos que incluyen la insulina y a la inflamación están relacionado con la diabetes mellitus tipo 2 y a la obesidad.¹⁶⁻¹⁸

Los tumores malignos más relacionados con la insulinoresistencia son:¹⁶⁻¹⁸

Cáncer de endometrio

Hay evidencias de que la hiperinsulinemia, en el contexto de la resistencia a la insulina, es carcinógena y puede incrementar los niveles de estrógenos libres al disminuir las concentraciones circulantes de la globulina fijadora de hormonas sexuales. La obesidad casi siempre asociada a la resistencia a la insulina es el factor de riesgo más frecuente y trascendente en los casos de cáncer de endometrio. El mecanismo por el cual la obesidad genera este cáncer es la presencia de altas concentraciones de estrógenos endógenos, debido la producción de estos en el tejido adiposo, lo cual lleva a una estimulación persistente del endometrio.¹⁹

Cáncer de mama²⁰

La insulina regula e incrementa directamente la proliferación celular del tejido mamario y células del cáncer de mama una vez establecido. En mujeres pos-menopáusicas con hiperinsulinemia se incrementa la incidencia y tasa de mortalidad por CM cuando se compara con mujeres con cifras bajas.²⁰

En casi todas las líneas celulares malignas de mama hay una sobreexpresión de receptores para la insulina, IGF-1 y los llamados híbridos, en una forma fosforilada las cuales inducen, frente a un estado de hiperinsulinismo, un aumento de la síntesis de DNA y proliferación celular. Los receptores antes mencionados pudieran constituir un marcador para el diagnóstico, pronóstico de recurrencia y disminución de la supervivencia en estas personas.²¹

Mecanismos involucrados en el proceso de carcinogénesis a nivel de la mama:^{20,21}

Ø Interacción con la insulina

Ø Interacción con leptina.

Ø La inhibición del factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), una proteína del grupo de las citosinas que se libera de las células del sistema inmune en los macrófagos.

Ø La unión al factor de crecimiento de fibroblastos (FGF, fibroblast growth factor).

Ø Inhibición del factor nuclear kappa β (NF κ β).

Ø Promoción de la angiogénesis.

Cáncer de Hígado y páncreas

Se plantea que el aumento en la incidencia de cáncer de hígado en las personas con IR pudiera deberse a la exposición de dicho tejido (al igual que el pancreático) a altas concentraciones de insulina endógena, y a las conocidas propiedades mitogénicas de esta última, lo cual no se cumple en las personas tratados con insulinas exógenas. Estas observaciones sugieren que los mecanismos reales de dicha asociación hasta la actualidad no han sido totalmente esclarecidos.

Hay evidencias de que la hiperinsulinemia, en el contexto de la IR, es carcinógena y puede incrementar los niveles de estrógenos libres al disminuir las concentraciones circulantes de la globulina fijadora de hormonas sexuales,⁹ presencia de cambios hormonales, inducidos por el hiperinsulinismo, que incluye la inhibición hepática de la síntesis de proteínas transportadas de estrógenos y el aumento en la producción de andrógenos ováricos.^{9,20}

Cáncer, insulinoresistencia, síndrome de insulinoresistencia y enfermedad cardiovascular

Los pacientes que sobreviven a un cáncer tienen una menor supervivencia a largo plazo debido al incremento de las enfermedades cardiovasculares (ECV).²¹

La radioterapia (RT) craneal y torácica, y, sobretodo, los trasplantes de células madres hematopoyéticas (TCH) se asocian a un incremento de la incidencia de eventos cardiovasculares comparados con la población general. Algunos de estos tratamientos favorecen el desarrollo de IR y el SIR que podría ser el eslabón favorecedor entre dichos tratamientos y el desarrollo de las ECV. Se recomienda en los supervivientes de un cáncer fomentar estilos de vida saludables y el control estricto de los factores de riesgo cardiovascular.²¹

Desde hace muchos años se conoce que niños, adolescentes y adultos que han sido diagnosticados con cáncer y sobreviven al mismo, tienen una mayor mortalidad por ECV a largo plazo.^{22,23}

No solo la asociación de la IR y el SIR justifica la aparición en estos pacientes con cáncer el desarrollo de ECV y el aumento de la mortalidad por causas cardiovasculares, sino que determinados esquemas de tratamientos como los trasplantes de células madres hematopoyéticas incrementan la IR, favorecen la aparición de SIR, asimismo el desarrollo de aterosclerosis, con el consecuente incremento de ECV y la mortalidad por causas cardiovasculares en los pacientes con cáncer tratados con estas terapias.^{22,23}

La radioterapia (RT) utilizada en el tratamiento del cáncer de mama se asocia con un mayor riesgo a desarrollar cardiopatía isquémica (CI).²⁴⁻²⁷

En el metaanálisis de Darby y cols,²⁸ realizado con más de 20000 mujeres con cáncer de mamas entre 10 y 20 años, el tratamiento con RT disminuyó un 13,2 % la mortalidad anual por cáncer de mama, pero incrementó un 21 % la mortalidad por otras causas, especialmente las cardiovasculares.²⁸ Paszat y cols,²⁹ en otro metaanálisis realizado en el año 2005 con más de 42000 mujeres, demostraron que el tratamiento con RT disminuyó un 15 % la mortalidad total a los 15 años, pero incrementó un 25 % la mortalidad de causa cardiovascular respecto a las que no habían recibido RT.²⁹

Carver y cols,³⁰ en un estudio de casos y controles con 2168 mujeres con cáncer de mama, tratadas con RT observaron una relación directa entre la dosis de RT y el riesgo de un evento coronario mayor.³⁰ Así, por cada 7G de radiación recibida aumentaba el riesgo de evento coronario a un 7,4 %, sin un umbral aparente por debajo del cual no hubiera riesgo. El riesgo empezaba a partir de los 5 años de haber recibido la RT y persistía tras 30 años. El riesgo coronario debido a la RT se añadía al riesgo cardiovascular basal de cada paciente derivado de sus factores de riesgo.³⁰

El nexo entre el tratamiento del cáncer y las enfermedades cardiovasculares es la insulinoresistencia y el síndrome de insulinoresistencia

La insulinoresistencia y el síndrome de insulinoresistencia incrementan el riesgo de desarrollar ECV y DM tipo 2. El exceso de grasa visceral aumenta la producción de ácidos grasos libres, que favorece el desarrollo de la IR, libera citosinas proinflamatorias (interleucina-6, factor de necrosis tumoral) y disminuye la liberación de citosinas antiinflamatorias y sensibilizantes de la insulina, como la adiponectina, contribuyendo todo ello, a un estado protrombótico y proinflamatorio.³¹

Se ha descrito un incremento de la incidencia de SIR respecto a los controles en niños supervivientes de neoplasias hematológicas que han recibido quimioterapia (QT) o RT,^{32,33} en adulto que han recibido un TCH,^{34,35} en supervivientes de tumores cerebrales tratados con RT³⁶ y en varones tratados con QT.³⁷ En estos pacientes, el tratamiento con QT y RT va a producir una disfunción endocrina a distintos niveles: una deficiencia de la hormona de crecimiento, un cierto grado de hipotiroidismo, una disfunción gonadal con disminución en la producción de estrógenos y testosterona, favoreciendo todo ello el desarrollo del SIR.²⁹ A todo esto se suman factores como el aumento de la ingesta calórica, en relación con el estrés o con problemas psicológicos durante y tras el tratamiento, y la inactividad física secundaria a problemas musculoesqueléticos y/o cardiorrespiratorios.^{38,39}

CONCLUSIONES

En pacientes con insulinoresistencia y el síndrome de insulinoresistencia, existe un nexo con la aparición de cáncer ya que los sujetos con IR y SIR tienen mayor riesgo de desarrollar varios tipos de cáncer, incluyendo el de mama, endometrio, páncreas y el hígado por lo que la IR y el SIR deben constituir un objetivo primario en el programa de control del cáncer.

Algunos fármacos quimioterápicos, la RT y el TCH, incrementan el riesgo cardiovascular. La IR y el SIR podrían ser el eslabón de unión entre ambos.

Los pacientes que han recibido RT torácica o TCH deberían ser considerados de alto riesgo cardiovascular. En estos pacientes se debería recomendar hábitos de vida saludables y un control estricto de los factores de riesgo cardiovascular (FRCV).

La IR y el SIR pueden ser una asociación precoz a sujetos que desarrollaran cáncer como también puede ser una complicación a largo plazo de pacientes que sobreviven al mismo, incrementando el riesgo de desarrollar una ECV.

Por todo ello, la IR y el SIR pueden ser tanto una asociación precoz a sujetos que desarrollaran cáncer como también puede ser una complicación a largo plazo de pacientes que sobreviven al mismo, incrementando el riesgo de desarrollar una ECV.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cabrera E, Cálix W, Stusser Iglesia B, Parl J, Álvarez A, Olano R, et al. Relación de la resistencia a la insulina con el riesgo cardiovascular, según diferentes tablas y factores de riesgo cardiovascular en sujetos sobrepesos y obesos. *Revista Cubana de Endocrinología*. 2013; 24(2) 136-152.
2. Calderín RO, Monteagudo G, Yanes M. Síndrome Metabólico y prediabetes. *Rev Cubana Endocrinol* 2011; 22 (1): 14-17.

3. Ehemann C, Henley SJ, Ballard-Barbash R, Jacobs EJ, Schymura MJ, Noone AM, et al. Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975-2008, featuring cancers associated with excess weight and lack of sufficient physical activity. *Cáncer* 2012; 118 (1): 2338-66.
4. Tursi L, Vázquez A, Sáez G, Ismail M, Gumbau V. Estrés oxidativo: estudio comparativo entre un grupo de población normal y un grupo de población obesa mórbida. *Nutrición Hospitalaria*. 2013; 28(3), 671-675.
5. Sánchez C, Ibáñez C, Klaassen J. Obesidad y cáncer: la tormenta perfecta. *Revista médica de Chile* 2014; 142(2): 211-221.
6. Ann N Y. Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations *AcadSci* 2012; 1271: 37-43.
7. Ann N Y. The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue *AcadSci* 2011; 1229: 45-52.
8. Nubiola A, Ferrer M, Remolins I. La asociación de hiperinsulinemia con riesgo cardiovascular y cáncer plantea nuevos retos en el abordaje del paciente con diabetes tipo 2, insulinoresistente. *Hipertensión y riesgo vascular* 2015 32(1): 21-26.
9. Gárciga-Cardoso F, & Licea M. Relación entre la diabetes mellitus y el cáncer. *Revista Peruana de Epidemiología* 2012; 16(2), 69-75.
10. Hernández A. Obesidad, cáncer y metformina. *Revista Cubana de Endocrinología* 2016; 27(3): 1-3.
11. Jalving M, Gielema JA, Evans JM. Metformin: taking away the candy for cancer? *Eur J Cancer*. 2010; 46(13): 2369-80.
12. Johnson JA, Carstensen A, Whitte D, Bowker SL, Lipscombe L, Renehan AG; Diabetes and Cancer Research Consortium. Diabetes and cancer: evaluating the temporal relationship between type 2 diabetes and cancer incidence. *Diabetologia* 2012; 55(6): 1607-18.
13. Llacuna L, & Mach, N. (2012). Papel de los antioxidantes en la prevención del cáncer. *Revista Española de Nutrición Humana y Dietética*, 16(1), 16-24.
14. Viñas G, Puig T, Porta R. Estrés oxidativo en pacientes con cáncer: dos caras de una misma moneda. *Medicina Clínica* 2012; 139(4): 171-175.
15. Tung EW, Philbrook NA, Macdonald KD, Winn LM. DNA double-strand breaks and DNA recombination in benzene metabolite-induced genotoxicity. *Toxicol Sci*. 2012 ; 126(2): 569-77.
16. Hart C, Cohen R, Norwood M, Stebbing J. The emerging harm of antioxidants in carcinogenesis. *Future Oncol*. 2012; 8(5): 535-48.
17. Roberts DL, Dive C, Renehan AG. Biological mechanisms linking obesity and cancer risk: new perspectives. *Ann Rev Med* 2010; 61: 301-16.

18. Karastergiou K, Mohamed-Ali V. The autocrine and paracrine roles of adipokines. *Mol Cell Endocrinol*. 2010; 318: 69-78.
19. Ortiz-Mendoza C, Velasco-Navarro BC. La obesidad: principal factor de riesgo para cáncer de endometrio. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc*. 2013; 51(3): 260-3.
20. Vargas V, Vargas-Aguilar V M, Moreno A D, Acosta G, Kathy K, Tovar L. Resistencia a la insulina, síndrome metabólico, diabetes mellitus y carcinogénesis mamaria. *Rev Hosp Jua Mex* 2014; 81: 37-49.
21. Lahoz C, Valdivielso P, González Alegre MT, García Iglesias MF, Estirado E, Mostaza JM. Cáncer y Enfermedad Cardiovascular. *Clin Investig Arterioscler*. 2015; 27(5): 221-25.
22. Mertens AC, Liu Q, Neglia JP, Wasilewski K, Leisenring W, Armstrong GT, et al. Cause-specific late mortality among 5-year soft childhood cancer: The Childhood Cancer Survivor Study. *J Natl Cancer Inst*. 2008;100:1368-79.
23. Rugbjerg K, Mellemkjaer L, Boice JD, Køber L, Ewertz M, Olsen JH. Cardiovascular disease in survivor of adolescent and young adult cancer: A Danish cohort study, 1943-2009. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106:dju110.
24. Jaworski C, Mariani JA, Wheeler G, Kaye DM. Cardiac complications of thoracic irradiation. *J Am Coll Cardiol*. 2013;61:2319-28.
25. Martinou M, Gaya A. Cardiac complication after radical radiotherapy. *Semin Oncol*. 2013;40:178-85.
26. Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group. Favourable and unfavourable effects on long-term survival of radiotherapy for early breast cancer: an overview of the randomised trials. *Lancet*. 2000;355:1757-70.
27. Clarke M, Collins R, Darby S, Davies C, Elphinstone P, Evans E, et al. Effects of radiotherapy and of difference in the extent of surgery for early breast cancer on local recurrence and 15 year survival: An overview of the randomised trials. *Lancet*. 2005;366:2087-106.
28. Darby SC, Ewertz M, McGale P, Bennet AM, Blom-Goldman U, Brønnum D, et al. Risk of ischemic heart disease in women after radiotherapy for breast cancer. *N Engl J Med*. 2013;368:987-98.
29. Paszat LF, Mackillop WJ, Groome PA, Boyd C, Schulze K, Holowaty E. Mortality from myocardial infarction after adjuvant radiotherapy for breast cancer in the surveillance, epidemiology, and end-results cancer registries. *J Clin Oncol*. 1998;16:2625-31.
30. Carver JR, Shapiro CL, Ng A, Jacobs L, Schwartz C, Virgo KS, et al. American Society of Clinical Oncology clinical evidence review on the ongoing care of adult cancer survivors: Cardiac and pulmonary late effects. *J Clin Oncol*. 2007; 25:3991-4008.

31. Després J-P, Lemieux I. Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. 2006; 444:881-7.
32. Follin C, Thilén U, Åhrén B, Erfurth EM. Improvement in cardiac systolic function and reduced prevalence of metabolic syndrome after two years of growth hormone (GH) treatment in GH-deficient adult survivor of childhood-onset acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91: 1872-5.
33. Gurney JG, Ness KK, Sibley SD, O'Leary M, Dengel DR, Lee JM, et al. Metabolic syndrome and growth hormone deficiency in adult survivor of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Cancer*. 2006; 107: 1303-12.
34. Majhail NS, Flowers ME, Ness KK, Jagasia M, Carpenter PA, Arora M, et al. High prevalence of metabolic syndrome after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2009; 43: 49-54.
35. Annaloro C, Usardi P, Airaghi L, Giunta V, Forti S, Orsatti A, et al. Prevalence of metabolic syndrome in long-term survivor of hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2008; 41: 797-804.
36. Pietilä S, Mäkipernä A, Sievänen H, Koivisto A-M, Wigren T, Lenko HL. Obesity and metabolic changes are common in young childhood brain tumor survivors. *Pediatr Blood Cancer*. 2009; 52: 853-9.
37. Nuver J, Smit AJ, Wolffenbuttel BHR, Sluiter WJ, Hoekstra HJ, Sleijfer DT, et al. The metabolic syndrome and disturbances in hormone level in long-term survivor of disseminated testicular cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23: 3718-25.
38. Herman DR, Ganz PA, Petersen L, Greendale GA. Obesity and cardiovascular risk factors in younger breast cancer survivors: The Cancer and Menopause Study (CAMS). *Breast Cancer Res Treat*. 2005; 93: 13-23.
39. Ness KK, Hudson MM, Ginsberg JP, Nagarajan R, Kaste SC, Marina N, et al. Physical performance limitations in the Childhood Cancer Survivor Study cohort. *J Clin Oncol*. 2009; 27: 2382-9.

Recibido: 14 de diciembre de 2017.

Aprobado: 18 de febrero de 2018.