

Prevalencia de síndrome de ovario poliquístico en pacientes con cáncer de mama y diabetes ¿posible factor de riesgo?

Josué Mora Pérez,* Laura Ibáñez Hernández,* Juan Carlos Paredes Palma**

RESUMEN

Antecedentes: el síndrome de ovario poliquístico es un factor de riesgo de diabetes mellitus tipo 2; los estados de hiperinsulinismo inducen un riesgo relativo de 1.8 de cáncer de mama. No se ha descrito la asociación del síndrome de ovario poliquístico y del síndrome de ovario poliquístico concomitante con diabetes mellitus tipo 2 con el cáncer de mama en pacientes mexicanas.

Objetivos: determinar si el síndrome de ovario poliquístico y el síndrome de ovario poliquístico concomitante con diabetes mellitus tipo 2 son factores vinculados con el cáncer de mama.

Pacientes y métodos: se realizó un estudio de casos y controles en el que se incluyeron 29 pacientes con síndrome de ovario poliquístico y diabetes mellitus tipo 2 y cáncer de mama, y 40 pacientes sólo con cáncer de mama.

Resultados: se encontró una razón de momios (OR) de tener diabetes mellitus tipo 2 y algún familiar con cáncer de mama de 5.55, con IC de 95% de 0.798-38.71 y $p = 0.123$. Se identificó una OR para tener cáncer de mama y diabetes mellitus tipo 2 de 2.857, con IC de 95% de 0.925-8.823 y $p = 0.068$. Las pacientes con síndrome de ovario poliquístico y un familiar de primera línea con cáncer de mama tuvieron una OR de 1.308, con IC de 95% de 0.645-2.653 y $p = 0.518$. Existe asociación entre el índice de masa corporal (IMC) y este síndrome en pacientes con cáncer de mama, con una OR de 3.6, IC de 95% de 1.036-12.507 y $p = 0.044$. La OR de los pacientes con síndrome de ovario poliquístico y diabetes mellitus tipo 2 para padecer cáncer de mama es de 1.209, con IC de 95% de 0.533-2.743; en tanto que la OR de tener síndrome de ovario poliquístico y diabetes tipo 2 en pacientes con cáncer de mama es de 0.775, con IC de 95% de 0.259-2.3181.

Conclusiones: la tendencia parece indicar que el síndrome de ovario poliquístico y el síndrome de ovario poliquístico con diabetes mellitus tipo 2 son potenciales factores de riesgo de cáncer de mama en la población mexicana, si bien se necesitan estudios ulteriores con muestras más grandes para demostrar dicha asociación.

Palabras clave: diabetes mellitus, síndrome de ovario poliquístico, cáncer de mama, hiperinsulinemia, factores de riesgo.

ABSTRACT

Background: Polycystic ovarian syndrome (PCOS) is a risk factor for developing type 2 diabetes mellitus (T2D); hyperinsulinism episodes produce a relative risk (RR) of 1.8 of developing breast cancer. It hasn't been described the association of T2D + PCOS and PCOS + breast cancer in Mexican patients.

Objectives: To determine if PCOS and PCOS + T2D are a factor associated with breast cancer.

Material and methods: We performed a case-control study of 29 patients with T2D + PCOS and breast cancer and 40 patients with breast cancer, in which 30 clinical variables were evaluated.

Results: We found an odds ratio (OR) of having a relative with T2D and breast cancer of 5.55 (95% CI 0.798-38.71), p of 0.123. It was identified an OR of having breast cancer and T2D of 2.857 (95% CI 0.925-8.823) with p of 0.068. Patients with PCOS and a first-line relative with breast cancer had an OR of 1.308 (95% CI 0.645-2.653), with a p of 0.518. There is an association between body mass index (BMI) and PCOS in patients with breast cancer with an OR of 3.6 (95% CI 1.036-12.507) and p of 0.044. The OR who have PCOS and DM2 for developing breast cancer is of 1.209 (95% CI 0.533-2.743), the OR of having PCOS and develop DM2 in patients with breast cancer is 0.775 (95% CI 0.259-2.3181).

Conclusions: PCOS and PCOS + T2D are potential risk factors for development of breast cancer in the Mexican population, although further studies are needed with larger samples to demonstrate this association.

Key words: diabetes mellitus, polycystic ovary syndrome, breast cancer, hyperinsulinemia, risk factors.

* Servicio de Medicina Interna.

** Investigador del Servicio de Medicina Interna y Endocrinología.
Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez, ISSSTE.

Correspondencia: Dr. Juan Carlos Paredes Palma. Felipe Ángeles y Canario sin número, colonia Bellavista, CP 01140, México, DF. Correo electrónico: jcpp2024@hotmail.com

Recibido: junio, 2012. Aceptado: agosto, 2012.

Este artículo debe citarse como: Mora-Pérez J, Ibáñez-Hernández L, Paredes-Palma JC. Prevalencia de síndrome de ovario poliquístico en pacientes con cáncer de mama y diabetes ¿posible factor de riesgo? Rev Esp Méd Quir 2012;17(4):266-272.

El vínculo entre la obesidad y el cáncer puede estar mediado por la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia.¹⁻³ En los países industrializados, la diabetes mellitus tipo 2 afecta a 7% de los adultos y a 15% de los mayores de 60 años.⁴ Diversos estudios epidemiológicos demostraron que la obesidad y la diabetes tipo 2 son importantes factores de riesgo de una variedad de tumores malignos.⁵ Los pacientes diagnosticados con cáncer y diabetes tipo 2 tienen un riesgo relativo de 1.41 de fallecer por complicaciones de cualquier tipo de cáncer, comparados con los no diabéticos.⁶⁻⁸ La incidencia de cáncer de mama en diabéticas es aparentemente mayor (23%) después de la menopausia, quizá debido a la hiperinsulinemia que se asocia con una alta concentración de estrógeno y bajas cifras de hormona sexual globulina (SHBG), lo que conduce a un aumento de la biodisponibilidad del estradiol y al crecimiento de células tumorales y proliferación.⁷

El cáncer de mama es causante, en general, de un mayor número de muertes en México que el cáncer cervicouterino, y afecta a mujeres adultas de todas las edades y niveles socioeconómicos. La mayoría de las pacientes con cáncer de mama y diabetes mellitus tipo 2 tiene un grado histológico II + III, de acuerdo con la clasificación de Carey.⁷ Los datos disponibles sugieren que sólo entre 5 y 10% de los casos en México se detectan en las fases iniciales de la enfermedad, mientras que en Estados Unidos la cifra es de 50% (ENSANUT 2006). La mayoría de los casos de cáncer de mama en México son autodetectados, aunque sólo una minoría de mujeres de mediana edad reportan haberse hecho una mamografía en el año anterior a la detección de la enfermedad.⁹

En México, la incidencia de cáncer de mama se calcula en 38.4 casos por cada 100,000 mujeres. A partir del año 2006, ha ocupado el primer lugar como causa de muerte por neoplasia maligna en mujeres mayores de 25 años y ha desplazado de esta posición al cáncer cervicouterino. En 2010 se registraron 5,113 defunciones, con una tasa de mortalidad de 10.1 fallecimientos por 100,000 mujeres, lo que hace un total de 13,648 nuevos casos.¹⁰

En la población mexicana se identificó que el cáncer de mama aparece diez años antes que en las mujeres europeas y anglosajonas, pues la edad promedio de

aparición en Estados Unidos es de 60 años, mientras que en México es de 50 años.¹⁰

La prevalencia del síndrome de ovario poliquístico en México es de 6%.^{4,7} El 50 a 65% de las afectadas son obesas, y se considera que 35 a 45% de ellas experimentará intolerancia a la glucosa durante una curva de tolerancia a la glucosa, con un riesgo de diabetes mellitus tipo 2 del doble de lo esperado para su edad. A través de estudios con pinzamiento euglucémico se ha determinado que en estas mujeres la sensibilidad a la insulina está reducida en 35 a 40%, lo que es similar a lo referido para pacientes con diabetes tipo 2.¹¹

Varias líneas de evidencia sugieren que las mujeres con síndrome de ovario poliquístico también están en mayor riesgo de padecer cáncer de ovario o de mama; sin embargo, la relación entre el síndrome de ovario poliquístico y el cáncer de ovario o de mama aún no se ha establecido claramente. Se ha encontrado que un antecedente familiar positivo en pacientes con este tipo de cáncer es significativamente mayor en las mujeres con síndrome de ovario poliquístico en comparación con los controles (20 vs 5%, $p = 0.05$), por lo que existe una asociación positiva entre un antecedente familiar positivo de cáncer de mama y el síndrome de ovario poliquístico.¹²

Existe muy poca información referente a la concomitancia entre el síndrome de ovario poliquístico y el cáncer de mama. Algunos autores la consideran un factor protector, con un OR de 0.8; sin embargo, otros le asignan un riesgo relativo de 1.1.¹³ La mayor parte de los estudios se ha realizado en población anglosajona. Ottar, en un estudio de cohorte en el que siguió a 186 pacientes con síndrome de ovario poliquístico, encontró un riesgo relativo de diabetes mellitus de 6.6, y de cáncer de mama de 1.1. Estos datos sugieren un vínculo entre el hiperestrogenismo, la resistencia a la insulina y el cáncer de mama; sin embargo, no es concluyente la asociación entre el síndrome de ovario poliquístico y el cáncer de mama.

En un estudio de cohorte inglés, se comunicó que las mujeres con síndrome de ovario poliquístico tenían un riesgo significativamente mayor de mortalidad o morbilidad por cáncer de mama. En otro estudio de cohorte, realizado en Estados Unidos con 34,835 mujeres, de las cuales 833 padecieron cáncer de mama durante el segui-

miento, las que tenían síndrome de ovario poliquístico no fueron más propensas a padecer cáncer de mama (RR 1.2; IC 95%: 0,7-2). En un estudio multicéntrico, basado en casos-controles de 4,730 mujeres con cáncer de mama y 4,688 controles de 20 a 54 años de edad, se encontró un riesgo de cáncer de 0.52 (IC 95%: 0.32-0.87).¹⁴

Durante las últimas dos décadas se ha tratado de dar peso a factores ambientales o incluso dietéticos que expliquen el riesgo de cáncer de mama; sin embargo, no se han obtenido evidencias concluyentes. Una dieta con alta carga glucémica puede contribuir a un ambiente metabólico que aumente la tumorigénesis. Poco se sabe de esto, pero el receptor de insulina se ha considerado un factor pronóstico en la tumorigénesis del cáncer de mama.¹⁵ La relación entre el exceso de peso y el cáncer de mama es compleja: en comparación con las mujeres que no tienen sobrepeso, las premenopáusicas con sobrepeso tienen un menor riesgo, mientras que las posmenopáusicas con sobrepeso tienen un mayor riesgo de cáncer de mama. A partir de los datos combinados de siete estudios de cohorte que incluyeron a 703 mujeres premenopáusicas con cáncer de mama, se observó un riesgo relativo de 0.58 (IC 95%: 0.34-1.00) para las mujeres con una masa corporal mayor o igual a 33 kg/m², en comparación con aquéllas con índice de masa corporal menor de 21 kg/m². En este mismo análisis, el riesgo relativo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas para la misma comparación fue de 1.27 (IC 95%: 1.03-1.55).¹⁶

Entre otros factores pronósticos asociados con el cáncer de mama, está la diabetes mellitus tipo 2. En múltiples estudios¹⁷ en los que se ha descrito esta posible asociación, se ha encontrado que la mediana de supervivencia libre de enfermedad es de 81 meses (IC 95%: 61.6-100.4) en pacientes no diabéticas y de 36 meses (IC 95%: 13.6-58.4) en las diabéticas ($p < 0.001$). Esto indica que la diabetes es un factor pronóstico independiente de cáncer de mama.

La hiperinsulinemia se relaciona con una alta concentración de estrógeno y bajas cifras de globulina transportadora de hormonas sexuales (SHBG), lo que conduce a un aumento en la biodisponibilidad del estradiol. La insulina, el IGF-1 y los estrógenos tienen un efecto sinérgico en el crecimiento y la proliferación de células tumorales. Las mujeres jóvenes, es decir, preme-

nopáusicas, son más propensas a tener concentraciones altas de estrógenos, lo que podría explicar por qué las pacientes premenopáusicas con diabetes tienen un estadiaje superior comparadas con las no diabéticas. En las pacientes posmenopáusicas, el tejido adiposo es la fuente principal de estrógenos, que se producen a través de la aromatización de los andrógenos suprarrenales. Con la obesidad y la hiperinsulinemia¹⁸ hay un aumento de la aromatización de los andrógenos y disminución de la producción de SHBG, lo que genera mayores concentraciones de estrógenos biodisponibles. Las células del cáncer de mama pueden sobreexpresar el receptor de insulina. Los estudios en animales han demostrado que el estrógeno aumenta el factor de crecimiento similar a la insulina (IGF-I). En las células cancerosas existe alteración en la fusión o empalme entre el IR-A y el IGF. La insulina y el receptor de crecimiento similar a la insulina son anabólicos estimulantes y contribuyen a la proliferación, inhibición (o ambas) de la apoptosis en células normales, mientras que en las células cancerosas favorecen el crecimiento.^{19,20} Además, la insulina y el IGF1 estimulan la síntesis de esteroides sexuales y disminuyen las concentraciones de sus proteínas de unión, lo que puede aumentar el riesgo de cáncer de mama, especialmente en las mujeres premenopáusicas,^{19,21,22} aunque no todos los estudios han apoyado este hallazgo.²³ Evans y col.²⁴ observaron que los pacientes diabéticos tratados con metformina tienen una menor incidencia de cualquier tipo de cáncer en comparación con los que reciben otros tratamientos.

En cuanto al cáncer de mama, puede postularse que la administración de sensibilizadores de insulina incrementa la supervivencia en pacientes con diabetes mellitus y cáncer. He y col.²⁵ reportaron que alrededor de 25% de los cánceres de mama sobreexpresan el gen HER2 (HER2), y que existe una asociación entre el HER2 + y la diabetes mellitus tipo 2.

Entre las primeras 10 causas de muerte en México está el cáncer; en primer lugar, por género, está el de próstata y el de mama.

La prevalencia de cáncer de mama en México es de 14.6 por cada 100,000 mujeres en edad reproductiva.²⁶

Este cáncer es el más frecuente en las mujeres mexicanas, que lo sufren 10 años antes que las habitantes de países del primer mundo.²⁶

El síndrome de ovario poliquístico tiene una prevalencia de 12.5% en mujeres mexicanas. Debido al papel en la fisiopatología de la hiperinsulinemia del cáncer de mama, se sospecha que estadios de resistencia a la insulina y el hiperestrogenismo antes de la aparición de la enfermedad son factores asociados con esta neoplasia; sin embargo, estos datos no han sido concluyentes.^{27,28}

La prevalencia de diabetes mellitus y cáncer de mama es de 8 a 12% de todas las mujeres con cáncer de mama. El riesgo relativo de cáncer de mama por diabetes mellitus es de 1.7.²⁶

La prevalencia de síndrome de ovario poliquístico y cáncer de mama es de 2%, pero el riesgo relativo varía de 0.6 a 1.2 en los estudios de cohorte. Se ha demostrado que es más probable que las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tengan un familiar con cáncer de mama por línea directa que las mujeres sanas.²⁹

Por el momento no hay suficiente evidencia científica que sustente la relación entre estados de hiperinsulinemia, síndrome de ovario poliquístico, diabetes mellitus tipo 2 y cáncer de mama. En la población mexicana nunca se han evaluado dichas asociaciones como factores de riesgo de esta neoplasia.

PACIENTES Y MÉTODOS

Se realizó un estudio descriptivo y retrospectivo de casos y controles.

El tamaño de la muestra fue el número total de casos reportados por el servicio de estadística del Hospital General Dr. Fernando Quiroz Gutiérrez con cáncer de mama que estuvieron hospitalizados durante el periodo de enero de 2006 a diciembre de 2011. De los 547 casos encontrados, se tomó una muestra representativa de 69 pacientes con base en la prevalencia reportada internacionalmente (7%), así como en el único estudio mexicano que aborda la asociación de la diabetes mellitus tipo 2 y el cáncer de mama (14%).

Se analizaron 30 variables de los expedientes de cada paciente.

RESULTADOS

Se incluyeron 30 pacientes con síndrome de ovario poliquístico y cáncer de mama, según los criterios de

Rotterdam, y 49 controles con cáncer de mama. El 75% de la población total no tenía antecedentes familiares de este padecimiento y el 25% restante tenía un familiar en primera línea afectado. La razón de momios (OR) de tener diabetes mellitus tipo 2 y algún familiar con cáncer de mama fue de 5.55, con IC 95% de 0.798-38.71 y *p* de 0.123. Respecto al antecedente de diabetes mellitus tipo 2, se encontró que 47% tenía un familiar con esta enfermedad, 12% tenía un familiar con diabetes y también padecía esta enfermedad. Se halló una OR de 2.857, con IC de 95%: 0.925-8.823 y *p* de 0.068.

El 20% de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tenía un familiar de primera línea con antecedente de cáncer de mama, con una OR de 1.308, IC de 95%: 0.645-2.653 y *p* de 0.518.

Hubo una asociación clara entre el IMC y el síndrome de ovario poliquístico en las pacientes con cáncer de mama, con una OR de 3.600, IC 95%: 1.036-12.507 y *p* de 0.044 (Figura 1).

La razón de momios (OR) de padecer cáncer de mama en pacientes con síndrome de ovario poliquístico y diabetes mellitus tipo 2 fue de 1.209, con IC 95%: 0.533-2.743, con una *p* de 0.234. La OR de sufrir diabetes tipo 2 en pacientes con cáncer de mama y síndrome de ovario poliquístico fue de 0.775, con un IC de 95%: 0.259-2.3181 y *p* de 0.648, que no fue estadísticamente significativo.

La razón de momios (OR) de tener síndrome de ovario poliquístico y estrógenos (+) fue de 2.5, con IC de 95%: 0.485-12.886 y *p* de 0.273. Algo parecido sucedió con las pacientes con síndrome de ovario poliquístico y receptores de progesterona, en quienes se encontró una OR de 0.909, con IC de 95%: 80.184 a 4.500 y *p* de 0.907; y para HER2 (+), una OR de 0.577, con IC de 95%: 0.113-2.951 y *p* de 0.509. En el Cuadro 1 se enlistan las OR de las pacientes con síndrome de ovario poliquístico y cáncer de mama.

DISCUSIÓN

En la bibliografía se refiere una prevalencia de la relación entre el cáncer de mama y la diabetes mellitus tipo 2 de 18%. En este trabajo, la prevalencia fue de 26%; sin embargo, al realizar los análisis estadísticos no se encontró que esta asociación fuera un factor pronóstico, ya que las pacientes con estadios clínicos más agresivos

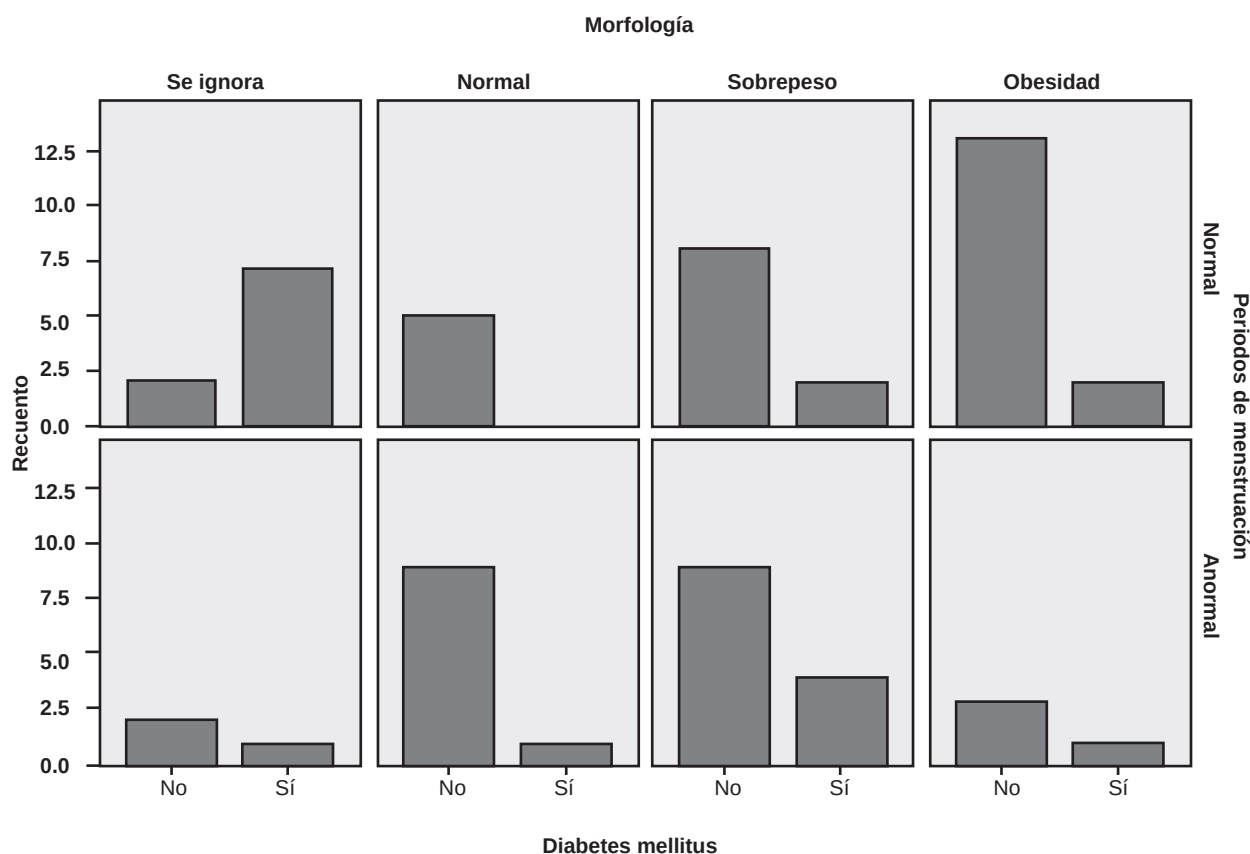


Figura 1. Distribución de casos con base en las características de diabetes mellitus tipo 2, menstruación y morfología.

Cuadro 1. Factores de riesgo vinculados con el cáncer de mama

Variable	Razón de momios	Intervalo de confianza de 95%	Valor de p
Diabetes mellitus tipo 2	0.125	0.098-6.897	0.135
Síndrome de ovario poliquístico	0.775	0.259-2.319	0.648
Diabetes mellitus tipo 2 y síndrome de ovario poliquístico	1.209	0.333-2.743	0.234
Síndrome de ovario poliquístico y sobrepeso u obesidad (o ambos)	3.605	1.036-12.507	0.004

no tenían diabetes tipo 2. Por el momento, éste es el primer estudio que reporta dicha condición.

Angiolo y col. mencionaron que las pacientes con síndrome de ovario poliquístico tienen con más frecuencia un familiar con cáncer de mama que las que no sufren este síndrome. En cuanto a la fisiopatología del hiperinsulinismo, se supuso que existía una vía en común para la aparición de cáncer de mama en dos poblaciones

con resistencia a la insulina, y se observó que el riesgo de tener diabetes mellitus tipo 2 y cáncer de mama de las pacientes con antecedente de síndrome de ovario poliquístico fue de 1.209; este dato concuerda con lo publicado por Tom Tanbo. Existe muy poca información sobre la relación del síndrome de ovario poliquístico y el cáncer de mama; algunos autores lo consideran un factor protector; otros, un factor vinculado con su aparición.

Todos estos estudios se han realizado en población anglosajona; éste es el primero que describe esta asociación en población mexicana. El riesgo relativo encontrado en estudios de cohorte para pacientes con síndrome de ovario poliquístico y cáncer de mama es de 1.1, similar al de este estudio descriptivo.

Se ha demostrado que en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es más frecuente hallar estadios avanzados de la enfermedad, e incluso metástasis; sin embargo, en este estudio no se observó ninguna diferencia significativa entre sujetos con metástasis que tenían diabetes tipo 2 y los pacientes con metástasis no diabéticos, tal vez esto se deba a que no se encontró en el expediente evidencia de metástasis, con una OR de 0.367, IC de 95%: 0.088-1.525, con $p = 0.168$. Referente a la asociación entre el síndrome de ovario poliquístico y la metástasis, sucede algo similar, no hay diferencia estadística, debido quizás a la cantidad de pacientes que se analizaron.

Al parecer, la hiperinsulinemia participa en alguna ruta de la angiogénesis, así como en las alteraciones de los receptores de insulina; sin embargo, *per se*, no parece estar tan relacionada.

CONCLUSIONES

La tendencia parece indicar que el síndrome de ovario poliquístico y el síndrome de ovario poliquístico concomitante con diabetes mellitus tipo 2 son potenciales factores de riesgo de cáncer de mama en la población mexicana, si bien se necesitan estudios ulteriores con muestras mayores para demostrar dicha asociación.

REFERENCIAS

- Kathleen AC. Hyperglycemia, obesity, and cancer risks on the Horizon. JAMA 2005;293-299.
- Barone BB, Yeh HC, Snyder CF. Postoperative mortality in cancer patients with preexisting diabetes: systematic review and meta-analysis. Diabetes Care 2010;33:931-939.
- Renahan A, Smith U, Kirkman MS. Linking diabetes and cancer: a consensus on complexity. Lancet 2010;32:120-132.
- Schott S. Breast cancer and diabetes mellitus. Exp Clin Endocrinol Diabetes 2010;118:673-677.
- Sang MP. Impact of prediagnosis smoking, alcohol, obesity, and insulin resistance on survival in male cancer patients: National Health Insurance Corporation Study. J Clin Oncol 2006;24:5017-5024.
- Bethany B. Long-term all-cause mortality in cancer patients with preexisting diabetes mellitus. A systematic review and meta-analysis. JAMA 2008;23:2754-2764.
- Shichong L, Jinxin L, Wen W, Lijung W, et al. Association between diabetes mellitus and breast cancer risk: a meta-analysis of the literature. Asian Pacific J Cancer Prev 2011;12:2011-2034.
- Kimberly SP, Bethany B, Claire F, Snyder S, et al. Diabetes mellitus and breast cancer outcomes: A systematic review and meta-analysis. J Clin Oncol 2010;29:40-46.
- Bosetti C, Rodriguez T, Chatenoud L, Bertuccio P, et al. Trends in cancer mortality in Mexico, 1981-2007. Eur J Cancer Prev 2011;20:355-363.
- Robles CJ, Ruvalcaba LE, Maffuz A, Rodríguez CS. Cáncer de mama en mujeres mexicanas menores de 40 años. Ginecol Obstet Mex 2011;79:482-488.
- Vargas CM, Gabriel SB, Herrera-PJ. Síndrome de ovarios poliquísticos: abordaje diagnóstico y terapéutico. Rev Biomed 2003;14:191-203.
- William E, Hardiman E. Familial associations in women with polycystic ovary syndrome. Fertil Steril 2005;80:23-31.
- Ottar L, Tanbo T. Polycystic syndrome: a follow-up study on diabetes mellitus, cardiovascular disease and malignancy 15-25 years after ovarian wedge resection. Gynecol Endocrinol 2007;23(12):704-709.
- Gadducci A, Gargani A, Palla E, Fanucchi A, Genazzani AR. Polycystic ovary syndrome and gynecological cancers: Is there a link? Gynecol Endocrinol 2005;20(4):200-208.
- Belfiore A, Malaguamera R. Insulin receptor and cancer. Endocrine-Related Cancer 2011;18:125-147.
- Romieu I, Lajous M. The role of obesity, physical activity and dietary factors the risk for breast cancer: Mexican experience. Salud Publica Mex 2009;51:172-180.
- Hachana M, Trimeche S, Ziadi S. Prevalence and characteristics of the MMTV-like associated breast carcinomas in Tunisia. Cancer Lett 2008;271:222-230.
- Gallagher JE, LeRoith D. The proliferating role of insulin and insulin-like growth factors in cancer. Trends Endocrinol Metab 210;21:610-618.
- Kaaks R, Lukanova A. Energy balance and cancer: the role of insulin and insulin-like growth factor-I. Proc Nutr Soc 2001;60:91-106.
- Giovannucci E. Insulin-like growth factor-I and binding protein-3 and risk of cancer. Horm Res 1999;51(3):34-41.
- Del Giudice ME, Fantus IG, Ezzat S, McKeown-Eyssen G, et al. Insulin and related factors in premenopausal breast cancer risk. Breast Cancer Res Treat 1998;47:111-120.
- Toniolo P, Bruning PF, Akhmedkhanov A, Bonfrer, et al. Serum insulin-like growth factor-I and breast cancer. Int J Cancer 2000;88:828-832.
- Kaaks R, Lundin E, Manjer J, Rinaldi S, et al. Prospective study of IGF-I, IGF-binding proteins, and breast cancer risk, in Northern and Southern Sweden. Cancer Causes Control 2002;13:307-316.
- Evans JM, Donnelly LA, Emslie-Smith AM. Metformin and reduced risk of cancer in diabetic patients. BMJ 2005;330:1304-1305.
- Esteve J, Ensor GN, Hortobagyi MH, He X, et al. Metformin and thiazolidinediones are associated with improved breast

- cancer-specific survival of diabetic women with HER21 breast cancer. *Ann Oncol* 2011;2:201-222.
26. Higginbotham S, Zuo-Feng Z. Dietary glycemic load and breast cancer risk in the Women's Health Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2004;13:65-70.
27. Jaclyn LB, Sussie A, HenrikToft S, Lars P, Lash T. Metformin and incident breast cancer among diabetic women: A population-based case-control study in Denmark. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2010;20(1):101-111.
28. Ferrara A. Cohort study of pioglitazone and cancer incidence in patients with diabetes. *Diabetes Care* 2011;34:11-15.
29. Moran C, Tena G, Moran S, Ruiz P, et al. Prevalence of polycystic ovary syndrome and related disorders in Mexican women. *Gynecol Obstet Invest* 2010;69(4):274-280.