



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA FILIPA RIBEIRO CEREJO DA CRUZ MONTEIRO

Síndrome Metabólica e Cancro do Endométrio

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho realizado sob a orientação de:
DOUTORA MARIA JOÃO CARVALHO

MARÇO/2017



FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA
MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA FILIPA RIBEIRO CEREJO DA CRUZ MONTEIRO

Síndrome Metabólica e Cancro do Endométrio

ARTIGO DE REVISÃO

ÁREA CIENTÍFICA DE GINECOLOGIA

Trabalho apresentado à Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra, para obtenção do grau de Mestre no âmbito do ciclo de estudos de Mestrado Integrado em Medicina, realizado sob a orientação da Doutora Maria João Carvalho.

MARÇO/2017

Índice

Resumo	3
Abstract	5
Lista de Abreviaturas e Siglas	7
Lista de Tabelas e Figuras	11
– Introdução	12
– Materiais e Métodos	15
– Carcinoma do Endométrio	16
Fatores de risco	16
Etiopatogenia molecular	21
– Síndrome Metabólica	24
Fisiopatologia	26
– Síndrome Metabólica e Carcinoma do Endométrio	31
Mecanismos moleculares propostos	36
Insulina e IGF-1	37
Hormonas sexuais	43
Adipocitocinas	45
Inflamação	50
Hipoxia e Angiogénese	55
– Implicações Clínicas	57
– Discussão e Conclusão	64
Agradecimentos	67
Referências bibliográficas	68
Anexo I	75

Resumo

A síndrome metabólica consiste na agregação de várias entidades que incluem a obesidade central, alterações no metabolismo glicídico, dislipidémia e hipertensão arterial. Atualmente, esta síndrome tem tomado proporções epidémicas no mundo ocidental, com o previsível aumento da sua taxa de incidência para as próximas décadas. Diversos estudos têm mencionado que a síndrome metabólica se associa ao aparecimento de múltiplos tipos de cancro, entre os quais o carcinoma do endométrio. Segundo os estudos epidemiológicos, esta é a neoplasia ginecológica mais comum dos países desenvolvidos. A presente revisão da literatura pretende identificar o impacto da síndrome metabólica na carcinogénese endometrial, descrever os possíveis mecanismos que estabelecem a associação entre as duas patologias e sublinhar a importância do investimento em atitudes preventivas e terapêuticas dirigidas.

Metodologicamente recorreu-se nesta revisão às bases de dados *PubMed*, *Europe PMC* e *B-on*, usando os seguintes descritores: “Síndrome Metabólica”, “Obesidade” e “Cancro do Endométrio”. Selecionaram-se os artigos publicados entre 2006 e 2017, redigidos em português ou inglês. Consultaram-se também os *websites* da Organização Mundial de Saúde e da Direção Geral de Saúde e outras publicações pertinentes para a temática.

Como principais resultados, constatou-se que a síndrome metabólica influencia a carcinogénese endometrial, sendo as associações mais fortemente observadas entre a obesidade central e as alterações do metabolismo glicídico. Nos estudos analisados, a hipertensão arterial e a dislipidémia mostraram resultados inconsistentes.

As principais características da síndrome metabólica incluem o aumento da produção de insulina, IGF-1, estrogénios e citocinas pró-inflamatórias, que constituem fatores de relevo na

promoção da carcinogênese endometrial. A compreensão dos mecanismos de associação entre as duas patologias permitirá atuar em termos preventivos, implementando estratégias comportamentais, farmacológicas e cirúrgicas. Adicionalmente, a investigação de novos alvos terapêuticos poderá tornar-se promissora no tratamento do carcinoma do endométrio em mulheres com síndrome metabólica.

Palavras-chave: Carcinoma do endométrio; síndrome metabólica; obesidade; insulinoresistência; tecido adiposo.

Abstract

Metabolic syndrome is a cluster of clinical entities that includes central obesity, changes in glucose metabolism, dyslipidemia and hypertension. Nowadays, this syndrome has reached epidemic proportions in western countries, with an increasing incidence rate predicted for the next decades. Several studies have mentioned the metabolic syndrome as a possible cause of multiple types of cancer, including endometrial carcinoma. According to epidemiological studies, this is the most common gynecological neoplasia in developed countries. The present literature review aims to identify the impact of the metabolic syndrome on endometrial carcinogenesis, to describe the mechanisms that link these two entities and to emphasize the importance of the investment in preventive attitudes and targeted therapies.

Regarding the methodology, it was conducted a literature research on the PubMed, PMC and B-on databases, using the following keywords: "Metabolic Syndrome X", "Obesity" and "Endometrial Neoplasms". Every included study was published between 2006 and 2017 and was written in Portuguese or English. Information published on the World Health Organization and Direção Geral de Saúde websites and other relevant publications were also consulted.

As main results, the metabolic syndrome is associated with a higher incidence of endometrial carcinoma, in which the stronger associations were observed between central obesity and changes in glucose metabolism. However, hypertension and dyslipidemia have shown inconsistent results in several studies.

The main characteristics of the metabolic syndrome include the increased production of insulin, IGF-1, estrogens and inflammatory cytokines, which are also the key factors driving endometrial carcinogenesis. Understanding the molecular mechanisms underlying the

relationship between the two pathologies may allow preventive attitudes by implementing behavioral, pharmacological and surgical strategies. In addition, the investigation of new therapeutic targets may become promising in the treatment of endometrial carcinoma in women with metabolic syndrome.

Keywords: Endometrial cancer; metabolic syndrome; obesity; insulin resistance; adipose tissue.

Lista de Abreviaturas e Siglas

Adipo-R: *Adiponectin Receptor*

ADN: Ácido desoxirribonucleico

AINE: Anti-inflamatório não esteróide

AKT: *Protein kinase B*

AMPK: *Adenosine monophosphate-activated protein kinase*

BAD: *Bcl-2-associated death promoter*

BCL-2: *B-cell lymphoma 2*

CCHNP: Cancro colorretal hereditário não polipóide

CE: Carcinoma do Endométrio

COX: Ciclooxigenase

DGS: Direção Geral de Saúde

DIU: Dispositivo intrauterino

DM 2: Diabetes mellitus tipo 2

EGF: *Epidermal growth factor*

EPIC: *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition*

ER: *Estrogen receptor*

ERK: *Extracellular signal-regulated kinases*

ESMO: *European Society for Medical Oncology*

FIGO: Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia

GH: *Growth hormone*

HDL: *High density lipoprotein*

HER-2/ ERBB2/neu: *Human epidermal growth factor receptor 2*

HIF: *Hypoxia-inducible factor*

IC: Intervalo de confiança

ICER: *Incremental cost-effectiveness ratio*

IDF: *International Diabetes Federation*

IGF-1: *Insulin-like growth factor-1*

IGF-1R: IGF-1 receptor

IGFBP: *IGF binding proteins*

IKB: Inibidor do NF- κ B

IL: Interleucina

IMC: Índice de massa corporal

IRS: *Insulin receptor substrate proteins*

JAK2: *Janus kinase 2*

KRAS: *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*

LDL: *Low density lipoprotein*

MAPK: *Mitogen-activated protein kinase*

MCP-1: *Monocyte chemoattractant protein 1*

MEK: *Mitogen-activated protein kinase kinase*

MESH: *Medical subject headings*

MCL-1: *Myeloid leukemia cell 1*

MLH: *MutL homolog*

MMR: *Mismatch repair*

MSH: *MutS protein homolog*

MSI: *Microsatellite instability*

mTOR: *Mammalian target of rapamycin*

MTA: Macrófagos do tecido adiposo

NCEP ATP III: *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III*

NHANES III: *Third National Health and Nutrition Examination Survey*

NF- κ B: *Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*

OMS: Organização Mundial de Saúde

OB-R: Recetor da leptina

OB-Rb: Forma longa do recetor da leptina

OR: *Odds ratio*

PAI-1: *Plasminogen activator inhibitor 1*

PC: Perímetro da cintura

PCR: Proteína C reativa

PIK3CA: *Phosphatidylinositol-4,5-bisphosphate 3-kinase*

PI3K: *Phosphatidylinositol-3-kinase*

PMS2: *Postmeiotic segregation increased*

PTEN: *Phosphatase and tensin homolog*

QALY: *Quality-adjusted life years*

RI: Recetor da insulina

RON: Registo Oncológico Nacional

ROS: *Reactive oxygen species*

RR: Risco relativo

SHBG: *Sex hormone-binding globulins*

SM: Síndrome metabólica

SNS: Sistema nervoso simpático

SOP: Síndrome do ovário poliquístico

STAT: *Signal transducer and activator of transcription*

TG: Triglicéridos

TH2: *Type 2 T helper cells*

TH: Terapia hormonal

TNF- α : *Tumor necrosis factor α*

TNFR: *Tumor necrosis factor receptor*

TP53: *Tumor protein 53*

TSC: *Tuberous sclerosis complex*

VEGF: *Vascular endothelial growth factor*

VLDL: *Very low density lipoprotein*

Lista de Tabelas e Figuras

Lista de Tabelas

Tabela 1. Critérios de definição da síndrome metabólica.

Lista de Figuras

Figura 1. Fisiopatologia da síndrome metabólica.

Figura 2. Elos de ligação entre a síndrome metabólica e o cancro do endométrio.

Figura 3. Vias carcinogénicas induzidas pelo sistema insulina-IGF-1.

Introdução

O carcinoma do endométrio diz respeito a uma neoplasia maligna que se desenvolve a nível da camada de revestimento interno do útero, a camada mucosa. Segundo os resultados obtidos no projeto GLOBOCAN [1] relativos ao ano de 2012, o cancro do endométrio é a quinta neoplasia maligna mais comum em mulheres, com uma incidência mundial de 319605 novos casos em 2012. Segundo as previsões avançadas pelo *National Cancer Institute*, realizadas em 2013 [2], aproximadamente 2,8% das mulheres irão desenvolver carcinoma do endométrio no decurso da sua vida. Neste ano, o cancro do endométrio foi responsável por cerca de 76160 óbitos, o que corresponde a uma taxa de mortalidade de 2,1%. A incidência é mais elevada nos países desenvolvidos (5,5%) comparativamente aos países em desenvolvimento (4,2%), embora a mortalidade seja superior nos últimos [3].

O Consenso sobre Cancro do Endométrio da *European Society For Medical Oncology* (ESMO) publicado em 2016 descreve o carcinoma do endométrio como a neoplasia ginecológica mais frequente em países desenvolvidos, contando com aproximadamente 100000 novos casos em 2012 a nível europeu, com uma taxa de incidência correspondente a 13,6 por 100000 mulheres. Mais de 90% dos casos ocorrem em mulheres com idade superior a 50 anos, com um pico aos 63 anos. No entanto, cerca de 4% dos casos surgem antes dos 40 anos de idade [4].

Em Portugal, referindo os dados do Registo Oncológico Nacional (RON) relativos a 2010, o cancro do corpo uterino afeta 4,7% das mulheres, ocupando o quinto lugar na lista de neoplasias malignas mais frequentes no sexo feminino, contando com uma taxa de incidência padronizada à população europeia de 12,4 por 100000 habitantes, sendo apenas ultrapassado pelas neoplasias malignas da mama, cólon, glândula tiroideia e estômago [5]. A taxa de mortalidade padronizada no nosso país em 2014 foi de 2,1 por 100000 habitantes [6].

A maioria dos casos de carcinoma do endométrio é diagnosticada em estádios precoces da doença (80% no estágio I), com taxas de sobrevivência aos 5 anos superiores a 95%. No entanto, o envolvimento regional e a presença de doença à distância associam-se a taxas de sobrevivência aos 5 anos mais desanimadoras (68% e 17%, respetivamente) [4, 7].

A síndrome metabólica (SM) é caracterizada pela associação de vários distúrbios metabólicos, incluindo obesidade central, dislipidémia com elevação dos triglicéridos e diminuição dos níveis da lipoproteína de alta densidade (HDL, do inglês, *high density lipoprotein*) do colesterol, alterações do metabolismo glicídico e hipertensão arterial [8].

Múltiplos estudos epidemiológicos têm detetado grande variação da prevalência desta síndrome a nível mundial, consoante a área geográfica, sexo e grupo étnico, sugerindo a contribuição significativa de fatores genéticos e ambientais no seu desenvolvimento. O estudo NHANES III (*Third National Health and Nutrition Examination Survey*) admite que a prevalência da síndrome metabólica na população dos Estados Unidos da América seja de 23,7%, sendo esta variável consoante o grupo étnico e o sexo. Segundo o estudo DECODE (2006), estima-se que a prevalência da síndrome metabólica entre a população europeia não diabética atinja os 25,9% em homens e 23,4% em mulheres. No que diz respeito à população portuguesa adulta, o estudo VALSIM (2008) determinou que a prevalência da síndrome metabólica se encontra em linha com a observada nos Estados Unidos da América, correspondendo a 27,5%, sendo esta superior no sexo feminino (28,7%) do que no masculino (26,0%) e em idades superiores. Considerando apenas a população portuguesa não diabética, este estudo confirmou que a prevalência da síndrome metabólica é igualmente superior nas mulheres (23,1%), comparativamente aos homens (21,5%), sendo estes valores inferiores aos estimados pelo estudo europeu DECODE [9].

Inicialmente definida como sendo um fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus 2 (DM 2), a evidência atual tem suportado o facto de a síndrome metabólica poder ser também um importante fator etiológico para o desenvolvimento e progressão de certos tipos de cancro, particularmente o carcinoma do endométrio [10]. A plausibilidade biológica desta associação pode ser justificada pelo facto destes distúrbios poderem expor as mulheres a um desequilíbrio hormonal e metabólico permanente, o que poderá favorecer o aumento do risco de alterações endometriais malignas. No entanto, o papel de cada um dos constituintes que compõem a SM na carcinogénese não se encontra totalmente esclarecido.

A lacuna no conhecimento científico relacionada com a síndrome metabólica em doentes com cancro do endométrio constitui uma barreira em termos de Saúde Pública. Afigura-se assim relevante, a realização desta revisão da literatura científica, abordando o envolvimento da síndrome metabólica no desenvolvimento do carcinoma do endométrio, já que a compreensão dos mecanismos pelos quais estas duas entidades estão ligadas poderá contribuir para um enorme impacto clínico e económico nos sistemas de saúde a nível mundial, tendo em conta não apenas o facto de o carcinoma do endométrio ser a neoplasia ginecológica mais frequente em países desenvolvidos, mas também a pandemia que a síndrome metabólica representa atualmente.

Os objetivos da presente revisão foram avaliar a influência da síndrome metabólica no desenvolvimento do carcinoma do endométrio, apresentar uma abordagem clara dos mecanismos patológicos que ligam a síndrome metabólica e seus componentes à carcinogénese do carcinoma do endométrio, descrever os elos de ligação entre as duas patologias, sublinhar a importância de atitudes preventivas e identificar eventuais alvos terapêuticos que correlacionem a SM e o carcinoma do endométrio.

Materiais e Métodos

Seguidamente descrevem-se os procedimentos metodológicos efetuados para a realização deste trabalho.

Na pesquisa bibliográfica utilizou-se como motor de busca o *Google Académico* e as bases de dados de artigos médicos internacionais *PubMed*, *Europe PMC* e *B-on*, utilizando como palavras-chave os termos “Síndrome Metabólica”, “Obesidade” e “Cancro do Endométrio”, do inglês “*Endometrial Neoplasms*”, “*Obesity*” e “*Metabolic Syndrome X*”, respetivamente, descritores em linguagem *Medical Subject Headings (MESH)*. De forma a facilitar o alcance dos objetivos delineados para o presente trabalho e a delimitar a procura de informação, a pesquisa foi confinada aos artigos publicados com horizonte temporal inferior a onze anos (2006 a 2017), redigidos em Inglês e Português. Na continuidade da pesquisa, encontraram-se outras publicações que, apesar de serem anteriores ao horizonte temporal definido, consideraram-se relevantes para a temática, pelo que se incluíram no trabalho. Dos artigos obtidos, selecionaram-se os de revisão, metanálises, estudos randomizados e clínicos, privilegiando o conteúdo científico do resumo e os artigos mais recentes. Foram ainda consultados os *websites* da Organização Mundial de Saúde (OMS) e da Direção Geral de Saúde (DGS), bem como revistas e manuais da especialidade de Ginecologia.

Carcinoma do Endométrio

Segundo a classificação da OMS, os tumores do endométrio podem ser classificados com base nas diferenças histopatológicas em: carcinoma endometrióide, carcinoma mucinoso, carcinoma seroso, carcinoma de células claras, carcinoma indiferenciado e adenocarcinoma misto [3]. Do ponto de vista biológico, o carcinoma do endométrio pode, ainda, ser dividido em dois tipos distintos. Os tumores tipo 1, que correspondem à maioria dos carcinomas do endométrio (80-90% dos casos [4, 11, 12]), são predominantemente adenocarcinomas endometrióides, estrogênio-dependentes, frequentemente precedidos por hiperplasia atípica do endométrio [3, 4, 7, 12, 13]. Os tumores tipo 2 são sobretudo carcinomas serosos e outros subtipos mais raros que se desenvolvem geralmente no endométrio atrófico. Estes são independentes da estimulação estrogénica e, apesar de menos frequentes, 10-20% dos carcinomas do endométrio, estão geralmente associados a um prognóstico menos favorável [4, 7, 12 13].

Fatores de risco

A etiologia exata desta neoplasia ainda não se encontra totalmente esclarecida, embora se tenha vindo a reconhecer que o desenvolvimento do carcinoma do endométrio parece estar relacionado com fatores ambientais, genéticos e epigenéticos [14].

No que concerne aos fatores ambientais que propiciam a carcinogénese endometrial, é defendida a hipótese de que estes estejam relacionados com o hiperestrogenismo, particularmente no que diz respeito ao desenvolvimento de carcinoma do endométrio do tipo endometrióide, para o qual constitui o principal fator de risco [12, 14-19]. Um estudo caso-controlo mostrou que o risco de desenvolvimento de carcinoma do endométrio em mulheres

submetidas a elevados níveis de estrogénio sem oposição progestativa foi 2-10 vezes superior comparativamente ao grupo controlo [12].

A teoria predominante que descreve a relação entre as hormonas esteróides e o risco de cancro do endométrio é conhecida como a hipótese do hiperestrogenismo, que defende que o carcinoma do endométrio se poderá desenvolver como resultado da estimulação mitogénica mediada pelos estrogénios [14, 17, 20, 21], quando estes são insuficientemente contrabalançados pelos níveis de progesterona [15, 17, 19, 20, 22]. Esta teoria teve origem em pelo menos duas observações importantes, nomeadamente o aumento da taxa proliferativa do endométrio durante a fase proliferativa do ciclo menstrual, na qual as concentrações de estriol estão mais elevadas relativamente às de progesterona; e o aumento do risco de cancro do endométrio observado em mulheres submetidas a terapêutica hormonal (TH) com uso de estrogénios exógenos isolados [20, 22, 23]. Assim, propõe-se que qualquer fator que aumente a exposição estrogénica tende a aumentar o risco desta neoplasia, enquanto fatores que diminuam a sua exposição ou aumentem os níveis de progesterona tendem a ser protetores [15]. Entre as condições associadas à exposição prolongada da mucosa uterina a níveis elevados de estrogénio incluem-se a menarca precoce e menopausa tardia, a nuliparidade, o uso prolongado de tamoxifeno, a infertilidade, a existência de ciclos anovulatórios, tumores produtores de estrogénio, a TH com uso exclusivo de estrogénios e a síndrome metabólica [4, 13, 14, 24, 25].

Tanto a idade precoce na menarca como a menopausa em idade tardia expõem a mulher a um maior número de ciclos ovulatórios e por conseguinte, a uma maior taxa proliferativa, aumentando a suscetibilidade de desenvolver carcinoma do endométrio [4, 15, 23, 26]. Mulheres cuja menarca ocorreu antes dos 12 anos de idade apresentam um risco relativo (RR) de vir a desenvolver carcinoma do endométrio correspondente a 2,4, comparativamente a mulheres com menarca a partir dos 15 anos. O risco relativo de carcinoma do endométrio é de

1,8 em mulheres cuja menopausa ocorreu a partir dos 55 anos, comparativamente às aquelas em que a menopausa ocorreu antes dos 50 anos [4].

A nuliparidade está associada a um risco relativo de carcinoma do endométrio de 2,0 [27].

O tamoxifeno é um modulador seletivo dos recetores do estrogénio usado na prevenção e tratamento do cancro da mama. A nível endometrial, este fármaco comporta-se como um agonista parcial destes recetores e está associado a um ligeiro aumento do risco de cancro do endométrio. De facto, estudos efetuados em mulheres submetidas a terapêutica com tamoxifeno com intuito preventivo ou curativo para cancro da mama, evidenciaram um risco relativo entre 7,5 [12] e 11,6 [26] vezes superior de desenvolver carcinoma do endométrio, quando comparadas ao grupo controlo. Um outro estudo [4] realizado em mulheres com cancro da mama sob tratamento com este fármaco mostrou um risco relativo 2,53 vezes mais elevado comparativamente à população da mesma idade. No entanto, este estudo concluiu que o risco altera de acordo com o *status* menopáusico das mulheres, na pré-menopausa, o seu uso não acarreta risco acrescido de carcinoma do endométrio, enquanto na pós-menopausa, o risco é 4,0 vezes superior, (intervalo de confiança (IC) 95%: 1,70 – 10,90). O risco de cancro do endométrio depende também da dose e duração do tratamento com este fármaco [4].

Os tumores produtores de estrogénios, como alguns tumores ováricos, comportam um risco aumentado de desenvolvimento de carcinoma do endométrio, sendo que até 20% das mulheres com neoplasia do ovário apresentam um carcinoma do endométrio concomitantemente [4].

A infertilidade é também um dos fatores de risco para o cancro endometrial. De entre as causas de infertilidade, a síndrome do ovário poliquístico (SOP), uma condição caracterizada pelo hiperandrogenismo ovárico, anovulações crónicas e deficiência em progesterona, parece

ser a mais importante, com um aumento do risco de aproximadamente o triplo, *odds ratio* (OR) de 2,79 a 2,89 [4, 26].

Outro importante fator de risco para o desenvolvimento desta patologia é a TH com uso exclusivo de estrogénios [19, 23, 25, 26]. A terapia com estrogénios isolados aumenta o risco de carcinoma do endométrio em 10-30 vezes, no caso de o tratamento ter duração igual ou superior a 5 anos [4].

Um estado de hiperestrogenismo também pode estar presente na síndrome metabólica, na qual o papel da obesidade parece ter destaque, embora outros componentes da síndrome também consigam influenciar a carcinogénese endometrial [3, 13, 14, 15, 19, 23, 26]. Na verdade, os resultados de uma metanálise mostraram que o cancro do endométrio é uma das neoplasias mais associadas à obesidade, sendo o risco para o seu desenvolvimento 10 vezes superior em mulheres com excesso de peso. A associação entre obesidade e cancro do endométrio é particularmente relevante em mulheres na pós-menopausa, nas quais o tecido adiposo é o principal local de produção de estrogénios, pela conversão pela aromatase dos precursores androgénicos [16, 17, 21, 23, 26].

Pelo contrário, fatores que diminuam a exposição aos estrogénios ou aumentem os níveis de progesterona determinam uma menor tendência à carcinogénese endometrial. Entre os fatores que diminuem a exposição uterina aos estrogénios estão o aumento do número de gestações, a duração da amamentação, bem como o tabagismo e o uso de contraceptivos orais ou dispositivos intrauterinos (DIU) [25, 26]. Estes métodos contraceptivos aumentam os níveis relativos de progesterona, tendo esta hormona efeitos antiproliferativos sobre o endométrio, podendo inclusivamente induzir a apoptose das células endometriais, inibindo assim a carcinogénese uterina [3, 15, 25, 26]. A redução do risco de cancro do endométrio conferida pelo tabaco atribui-se possivelmente aos seus efeitos anti-estrogénicos, nomeadamente na redução do peso corporal e diminuição na idade da menopausa [3, 15, 25, 26].

Apesar da maioria dos carcinomas do endométrio ser esporádica, a predisposição genética é outra das possíveis causas de cancro do endométrio e, nestes casos, tende a ocorrer em idades mais jovens [27, 28]. Foram identificadas várias síndromes familiares associadas ao aumento do risco de desenvolvimento de carcinoma do endométrio, sendo o Cancro Colorretal Hereditário não Polipóide (CCHNP) ou Síndrome de *Lynch* a principal [12, 24, 27-29]. Trata-se de uma doença herdada de forma autossómica dominante, que tem por base mutações a nível da linha germinativa na família de genes de reparação *MMR* (do inglês, *mismatch repair*), dos quais fazem parte os genes *MLH1* (do inglês, *MutL homolog 1*), *PMS2* (do inglês, *postmeiotic segregation increased 2*), *MSH2* e *MSH6* (do inglês, *mutS protein homolog 2* e *6*, respetivamente) [12, 24, 27-29]. Estes genes são responsáveis pela reparação pós-replicativa de erros a nível do ácido desoxirribonucleico (ADN), sendo essenciais para a manutenção da integridade do genoma [24]. Estes fenómenos de inativação ocorrem geralmente através da hipermetilação das suas regiões promotoras, com consequente acumulação de mutações genéticas, promovendo, assim, a carcinogénese. Mulheres com CCHNP têm risco de desenvolvimento de carcinoma do endométrio ou colorretal até 40-60% ao longo das suas vidas [12, 13, 27], bem como 9-12% de risco de cancro do ovário [12, 27, 26]. Outro distúrbio autossómico dominante associado ao carcinoma do endométrio é a Síndrome de *Cowden* [24, 26], na qual 13-80% das doentes apresentam mutações do gene *PTEN* (do inglês, *phosphatase and tensin homolog*) a nível da linhagem germinativa. No entanto, esta síndrome contribui para uma pequena proporção dos casos de carcinoma do endométrio com mutações no *PTEN*, comparativamente às mutações somáticas do mesmo gene observadas nos casos de cancro esporádico [26].

Etiopatogenia molecular

No que concerne às alterações moleculares que estão na base do cancro do endométrio, vários estudos também apoiam a sua classificação dicotômica, uma vez que foram igualmente identificadas diferenças entre os dois tipos de tumores. De facto, há evidências de que os tumores tipo 1 estão preferencialmente associados à instabilidade de microssatélites (MSI, do inglês *microsatellite instability*) e mutações dos genes *PTEN*, *KRAS* (do inglês, *Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog*), *PIK3CA* (do inglês, *phosphatidylinositol-4,5-biphosphate 3-kinase*) e do gene da β -catenina (*CTNNB1*) [4, 13, 22, 24, 26, 28-31]. Por outro lado, os tumores tipo 2 têm na sua base alterações a nível dos genes *HER-2/neu/ERBB2* (do inglês, *human epidermal growth factor receptor 2*) e *TP53* (do inglês, *tumor protein 53*) [22, 24, 25, 28, 29, 31].

O gene *PTEN* está localizado no cromossoma 10 (10q23) e atua como segundo mensageiro na via de sinalização celular PI3K/AKT/mTOR (do inglês, *Phosphatidylinositol-3-kinase/Protein kinase B/mammalian target of rapamycin*), uma via que induz a proliferação e sobrevivência celulares [3, 17, 19, 26, 28, 30-35]. Este gene é um supressor tumoral, ao promover a regulação negativa desta via de sinalização [3, 13, 26, 28, 31, 33, 34]. Assim, as alterações do gene *PTEN* conferem às células capacidade de evicção da apoptose, o que resulta numa maior proliferação, com conseqüente desenvolvimento tumoral [19, 23, 26, 30, 35]. Estas mutações estão relacionadas com o desenvolvimento de várias neoplasias, incluindo da mama, ovário e endométrio [35]. As mutações que cursam com a inativação do gene *PTEN* são as alterações genéticas mais frequentemente identificadas no carcinoma do endométrio tipo endometrióide esporádico. De facto, alterações neste supressor tumoral têm sido detetadas em 30 a 50% dos casos de carcinoma do endométrio [29, 30, 33], dos quais 35-83% são tumores tipo 1 [3, 26, 28, 34, 35] e em 20-27% de lesões pré-neoplásicas [24], como

a hiperplasia atípica, sugerindo que esta alteração ocorre numa fase inicial da carcinogénese endometrial [24, 29, 33].

A β -catenina desempenha um papel importante a nível da adesão celular, estando também envolvida na via de sinalização Wnt/ β -catenina, responsável por regular a proliferação e diferenciação celulares [22, 29, 34]. Mutações no gene da β -catenina (*CTNNB1*) são identificadas em cerca de 14-44% dos tumores tipo 1 [24, 28, 29], tendo sido também detetadas na hiperplasia atípica do endométrio, o que é consistente com o facto de estas alterações também estarem presentes em eventos iniciais da carcinogénese [29].

O oncogene *KRAS* codifica uma proteína com função sinalizadora na via RAS/MAPK (do inglês, *mitogen-activated protein kinase*) [31]. Mutações deste oncogene provocam a sua hiperfunção, conduzindo ao aumento da proliferação celular e, deste modo, induzindo a carcinogénese [24]. Mutações do *KRAS* foram detetadas em 6-16% dos casos de hiperplasia atípica [24, 28] e em 10-30% dos casos de carcinoma do endométrio [14, 24, 26, 31].

O carcinoma do endométrio tipo 1 exhibe alterações do tipo instabilidade de microssatélites em 20-45% dos casos, nomeadamente a nível dos genes MMR [14, 26, 28]. Destes, o mais frequentemente envolvido é o gene *MLH1*, em que se deteta a metilação aberrante do seu promotor em 30% dos casos de carcinoma do endométrio tipo 1 esporádico [28, 31]. Mutações deste gene também são encontradas na hiperplasia endometrial, o que sugere o seu envolvimento na fase inicial da carcinogénese [14]. Pelo contrário, os tumores tipo 2 estão maioritariamente associados a alterações a nível dos genes *HER-2* e *TP53*. O gene *HER-2* codifica um recetor membranal do tipo tirosina-cinase da família de recetores do fator de crescimento epidérmico (EGF, de *epidermal growth factor*), também envolvido nas neoplasias da mama e ovário [29]. A sobre-expressão proteica e amplificação génica do *HER-2* são observadas respetivamente em 45% e 70% dos casos de carcinoma do endométrio tipo 2

[28] e parecem estar inversamente correlacionadas com os níveis de diferenciação celular no cancro do endométrio [29]. O *TP53* é um gene supressor tumoral que regula a proliferação celular, induz a apoptose e repara o ADN [26]. Mutações deste gene são as mais frequentemente envolvidas no desenvolvimento de todas as neoplasias, encontrando-se alterado em 80-90% dos casos de carcinoma do endométrio tipo 2 [24, 28, 29, 31].

No entanto, apesar das diferenças supramencionadas, este modelo dualístico apresenta algumas limitações, uma vez que se verifica heterogeneidade molecular considerável. A título de exemplo, foram reportados 10-20% dos carcinomas endometrióides de alto grau com mutações a nível do gene *TP53*, o que lhes confere um comportamento semelhante ao dos carcinomas serosos [4, 31].

Síndrome Metabólica

A síndrome metabólica foi descrita pela primeira vez por *Reaven* em 1988, sob a denominação de "Síndrome X", que incluía a diminuição da tolerância à glicose, hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e redução da fração HDL do colesterol. Nesta altura, *Reaven* enfatizou a insulinoresistência como sendo o principal fator de risco subjacente à síndrome metabólica, não tendo integrado a obesidade no conceito de Síndrome X [36]. Em 1998 surgiu a primeira definição oficial da síndrome metabólica, proposta pela OMS. Pela primeira vez foi elaborada uma lista de critérios destinada ao seu diagnóstico clínico e, tal como *Reaven*, a OMS considerou a insulinoresistência como a causa fisiopatológica e o denominador comum desta síndrome [36].

O conceito de síndrome metabólica evoluiu significativamente ao longo das últimas décadas, tendo sido propostas inúmeras definições por diferentes sociedades científicas. As definições atualmente mais utilizadas na prática clínica são as propostas pela OMS, *European Group for Study of Insulin Resistance (EGIR)*, *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III)* e *International Diabetes Federation (IDF)* [8, 36], descritas na Tabela 1.

Tabela 2. Critérios de definição de síndrome metabólica

Entidade	Componentes
OMS (1998)	Glicemia em jejum > 110 mg/dL ou após PTOG 2h \geq 140 mg/dL ou hiperinsulinemia e \geq 2 critérios seguintes: <ul style="list-style-type: none">• Obesidade central: razão cintura/ anca > 0,9 (♂) ou > 0,85 (♀) e/ou IMC > 30 kg/m²• Dislipidemia: TG \geq 150 mg/dL e/ou C-HDL: <35 mg/dL (♂) ou <39mg/dL (♀)• HTA \geq 140/90 mmHg e/ou sob terapia farmacológica• Microalbuminúria \geq 20 μg/ min ou razão albumina/ creatinina \geq 30 mg/g
NCEP ATP III (2001)	Presença de \geq 3 dos 5 critérios seguintes: <ul style="list-style-type: none">• Glicemia em jejum > 100 mg/dL• PC: \geq 102 cm (♂) ou \geq 88 cm (♀)• TG \geq 150 mg/dL• C-HDL <40mg/dL (♂) ou <50mg/dL(♀)• HTA \geq 130/85 mmHg
EGIR (2002)	Hiperinsulinemia (Insulina plasmática \geq P75) * e \geq 2 critérios seguintes: <ul style="list-style-type: none">• Glicemia em jejum: 110-126 mg/dL ou após PTGO 2h: 140-200 mg/dL• Obesidade Central: PC \geq 94 cm (♂) ou \geq 80 cm (♀)• Dislipidemia: TG \geq 150 mg/dL e/ou C-HDL <39 mg/dL e/ou terapia farmacológica• HTA \geq 140/90 mmHg e/ou sob terapia farmacológica
IDF (2005)	Obesidade central: PC \geq 94 cm (♂) ou \geq 80 cm (♀) ou IMC > 30 kg/m ² e \geq 2 critérios seguintes: <ul style="list-style-type: none">• Glicemia em jejum > 100 mg/dL e/ou diagnóstico de DM2• TG \geq 150 mg/dL e/ou sob terapia farmacológica• C-HDL <40 mg/dL (♂) ou <50 mg/dL (♀) e/ou sob terapia farmacológica• HTA \geq 130/85 mmHg e/ou sob terapia farmacológica

Tabela adaptada de *Unwin et al.* 2006 [36].

* em indivíduos não diabéticos; PTGO 2h - 2 horas após prova de tolerância oral à glicose; ♂ - sexo masculino; ♀ - sexo feminino; IMC - índice de massa corporal; TG - triglicerídeos; C-HDL - lipoproteína de alta densidade do colesterol; HTA - hipertensão arterial; PC - perímetro da cintura; P75 - percentil 75; DM2 - diabetes mellitus tipo 2.

Em termos gerais, as alterações compreendidas no conceito de síndrome metabólica são transversais entre as várias definições, obesidade central, alterações do metabolismo glicídico, dislipidemia e hipertensão arterial, sendo que atualmente o diagnóstico requer a coexistência de pelo menos três destes parâmetros [8, 36]. No entanto, apesar dos componentes serem sensivelmente os mesmos, a importância atribuída a cada um e os seus valores de corte variam razoavelmente e, não obstante esta diversidade parecer pouco significativa, apresenta várias repercussões, já que não só dificulta a comparação entre estudos, como também interfere na estimativa da verdadeira prevalência da síndrome metabólica, uma vez que as percentagens encontradas variam mediante a definição que é utilizada [36].

Fisiopatologia

Atualmente, a obesidade central constitui o paradigma da SM, já que parece preceder e influenciar o desenvolvimento dos restantes componentes [37]. Segundo a OMS, o excesso de peso e obesidade são definidos como uma acumulação anormal ou excessiva de gordura no organismo, no qual o primeiro se define por um índice de massa corporal (IMC) igual ou superior a 25 kg/m^2 e o segundo por um IMC igual ou superior a 30 kg/m^2 [38].

O IMC obtém-se através do quociente entre o peso e o quadrado da altura e, apesar de amplamente utilizado na prática clínica, não é um marcador fidedigno destas duas condições, já que apresenta algumas limitações no que concerne à distinção entre massa magra e tecido adiposo, além de também não traduzir a distribuição corporal do tecido adiposo nos seus dois territórios (central e periférico) [38, 39]. Para este efeito, a medida do perímetro da cintura (PC) a nível do ponto médio entre o bordo inferior da grelha costal e o bordo superior das cristas ilíacas tem ganho maior preferência e constitui um dos critérios diagnósticos da síndrome metabólica em várias das definições [39]. Um PC igual ou superior a 94 cm no sexo

masculino e igual ou superior a 80 cm no sexo feminino são considerados indicadores de excesso de peso, enquanto um PC igual ou superior a 102 cm no sexo masculino e igual ou superior a 88 cm no sexo feminino são critérios de obesidade [39]. A razão cintura: anca constitui outro método eficaz, em que valores superiores a 0,8 são consistentes com a adiposidade central e com um fenótipo metabólico adverso, mesmo em indivíduos com um peso corporal normal. [40]. Estes métodos permitem avaliar de forma mais confiável a distribuição da gordura corporal e distingui-la em dois territórios: gordura do tipo central ou andróide, mais comum no sexo masculino; e gordura localizada preferencialmente a nível das ancas, coxas e nádegas, também denominada de gordura ginoide, sendo esta predominante no sexo feminino. A distinção entre ambos é de extrema importância, uma vez que os dois tipos de depósitos de gordura são compostos por diferentes tipos de células (de suporte estrutural, funcional e imunológico), exibem distintas capacidades metabólicas e secretam diferentes adipocitocinas, sendo proposto que as alterações metabólicas advêm do excesso de adiposidade central [40-42]. Além disso, também foi demonstrado que a distribuição de gordura corporal é potencialmente um melhor preditor de risco para neoplasias malignas associadas à obesidade do que o IMC [40]. Assim, medidas que avaliem a extensão da obesidade central *versus* periférica podem ser mais úteis para estratificar mais adequadamente os indivíduos dentro de uma determinada categoria de IMC.

O tecido adiposo representa um dos principais órgãos responsáveis pela regulação da homeostasia lipídica a nível sistémico [18, 41-43]. É maioritariamente constituído por adipócitos, com função de armazenamento lipídico e por um componente estromal e vascular, onde se encontram células como os pré-adipócitos, fibroblastos, células vasculares, bem como células imunológicas, de que são exemplo os macrófagos do tecido adiposo (MTAs), componentes estes que tornam o tecido adiposo num órgão endócrino ativo [41-43]. Na obesidade, o excesso de lípidos depositados resulta na expansão deste órgão, à custa do

aumento do tamanho dos adipócitos (hipertrofia) e do aumento da sua proliferação (hiperplasia), sendo de notar que neste processo também aumenta a infiltração do tecido adiposo por macrófagos [18, 43]. Por conseguinte, estas alterações despoletam inúmeras modificações na dinâmica deste tecido, com inúmeras repercussões a nível sistémico, o que coloca o tecido adiposo num lugar de destaque na fisiopatologia da síndrome metabólica. De modo a facilitar a compreensão dos mecanismos pelos quais a síndrome metabólica pode desencadear o processo de carcinogénese, torna-se necessária a realização de uma breve abordagem dos processos fisiopatológicos que contribuem para o seu desenvolvimento, estando estes esquematizados na Figura 1.

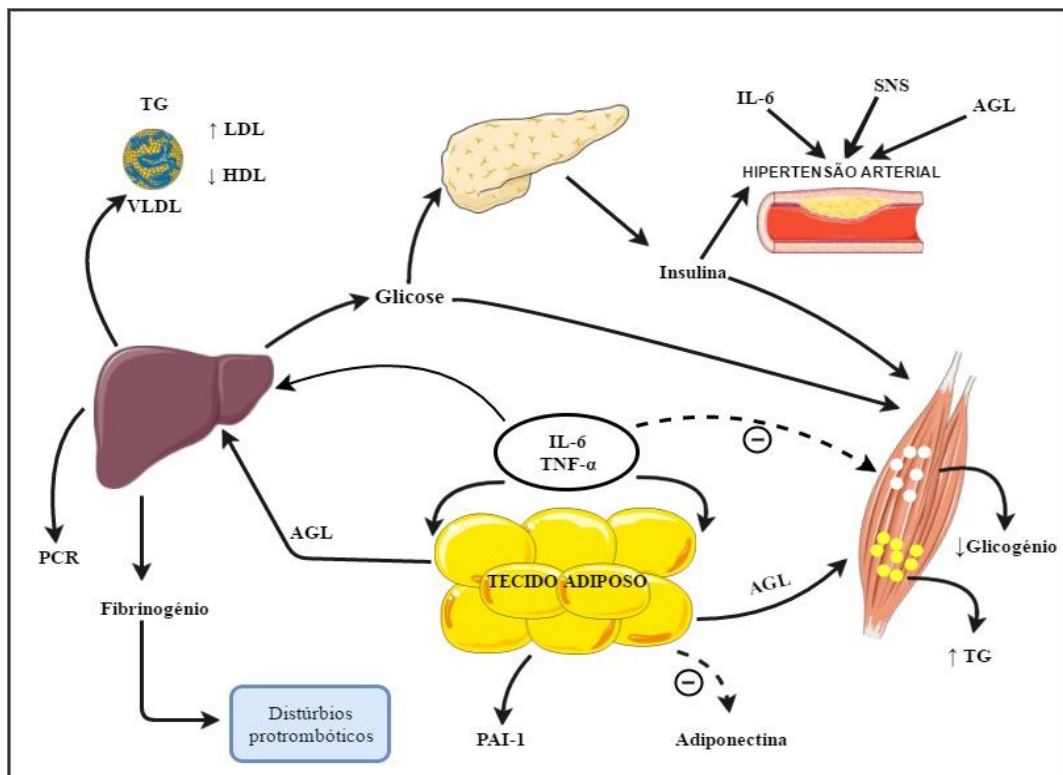


Figura 1. Fisiopatologia da síndrome metabólica. Adaptado de *Eckel et al. 2005* [44].

As setas sólidas indicam estimulação; as setas tracejadas indicam inibição. TG - triglicérides; LDL - lipoproteína de baixa densidade do colesterol; HDL - lipoproteína de alta densidade do colesterol; VLDL - lipoproteína de muito baixa densidade; IL-6 - interleucina 6; SNS - sistema nervoso simpático; AGL - ácidos gordos livres; PCR - proteína C reativa; TNF- α - fator de necrose tumoral α .

A estimulação do processo de lipólise resulta na libertação de elevados níveis de ácidos gordos livres na circulação portal, com conseqüente aumento da produção de glicose e triglicerídeos e secreção de lipoproteínas de muito baixa densidade, as VLDL (do inglês, *very low density lipoproteins*) a nível hepático, resultando no desenvolvimento de dislipidemia aterogénica, caracterizada pelo aumento dos níveis de triglicerídeos e da lipoproteína de baixa densidade (LDL, do inglês *low density lipoprotein*) do colesterol e pela diminuição da sua fração HDL [18, 42].

Associadamente, o aumento dos níveis de ácidos gordos livres provoca uma inibição da captação de glicose pelos tecidos periféricos devido à diminuição da sua sensibilidade à insulina, nomeadamente a nível muscular. De modo a compensar o estado de resistência à insulina, ocorre um aumento da produção desta hormona pelas células β pancreáticas com resultante hiperinsulinemia [18, 42], o que pode desencadear o aumento da reabsorção de sódio e ativação do sistema nervoso simpático (SNS), contribuindo para o desenvolvimento de hipertensão arterial [42].

O tecido adiposo apresenta, ainda, a capacidade de regular a produção de múltiplos mediadores que atuam em locais à distância, dos quais fazem parte os estrogénios; as adipocitocinas, como a adiponectina, visfatina e leptina; citocinas, como o fator de necrose tumoral α (TNF- α , do inglês *tumor necrosis factor*), e a interleucina 6 (IL-6); fatores do complemento; agentes pró-trombóticos, como o inibidor do ativador do plasminogénio 1 (PAI-1, do inglês *plasminogen activator inhibitor 1*) e um componente do sistema de regulação da pressão arterial, o angiotensinogénio [41-43].

O aumento da secreção de IL-6 e TNF- α pelos adipócitos e macrófagos, não só atua sinergicamente no desenvolvimento de hiperglicemia, insulinoresistência, dislipidemia e hipertensão arterial, como também influenciam o estado pró-inflamatório característico da obesidade. Por outro lado, a produção de fibrinogénio e PAI-1, no fígado e adipócitos,

respectivamente, resulta no desenvolvimento de um estado pró-trombótico, também típico desta síndrome [42].

Síndrome Metabólica e Carcinoma do Endométrio

Nas últimas décadas, a prevalência do cancro e da sua associação com a síndrome metabólica têm sido amplamente investigadas. Embora esteja estabelecida a associação entre a SM e o desenvolvimento de cancro, permanece em debate a influência de cada um dos seus componentes, bem como o facto de estes atuarem de modo sinérgico no processo da carcinogénese. A *American Cancer Society* estimou que a incidência de cancro é de aproximadamente 1,5 milhões por ano, 20% dos quais estão relacionados com a obesidade [37]. Esta entidade verificou, ainda, que o excesso de peso contribui para o aumento da taxa de mortalidade em doentes com cancro.

Russo e colaboradores [16, 45] desenvolveram um estudo de base populacional em Itália, onde acompanharam 16677 indivíduos com síndrome metabólica, com o principal objetivo de correlacionar esta síndrome e o risco de cancro. Da amostra, 823 indivíduos desenvolveram cancro, tendo-se observado que o risco foi significativamente mais elevado para tumores pancreáticos em homens, com uma taxa de incidência padronizada de 178 (IC 95%: 114 – 266) e para o carcinoma colorretal em mulheres, com uma taxa de incidência padronizada de 133 (IC 95%: 101 – 170). O carcinoma do endométrio associou-se a uma taxa de incidência padronizada de 156 (IC 95%: 95 – 241). Uma metanálise realizada em 2011 [10] avaliou 38940 casos de cancro a nível mundial. Observaram que no sexo masculino, a presença de síndrome metabólica esteve associada aos cancros hepático, com um RR de 1,43 (IC 95%: 1,23-1,65), colorretal com um RR 1,25 (IC 95%: 1,19-1,32) e vesical, RR de 1,10 (IC 95%: 1,02-1,18). No sexo feminino, a SM associou-se a cancro do endométrio, com um RR de 1,61 (IC 95%: 1,20-2,15), do pâncreas, com um RR de 1,58 (IC 95%: 1,35-1,84), da mama na pós-menopausa, com um RR de 1,56 (IC 95%: 1,08-2,24), do reto, RR de 1,52 (IC 95%: 1,13-2,05) e colorretal, com um RR de 1,34 (IC 95%: 1,09-1,64). Os autores desta

metanálise concluíram igualmente que a síndrome metabólica está associada a diversos tipos de neoplasias, apesar das diferenças observadas entre sexo, população e definição de SM usada.

Em 2015, *Tanja Stocks* e seus colaboradores [46] analisaram informação referente ao IMC, valores de pressão arterial e valores séricos de glicose, colesterol total e triglicérides de indivíduos incluídos em 7 estudos de coorte europeus (n=564596). Observaram que ao longo dos 12 anos de seguimento, 21593 homens e 14348 mulheres foram diagnosticados com cancro. No sexo masculino observou-se que o aumento do risco era superior para o carcinoma de células renais em 43% (IC 95%: 27 – 61) e hepático em 43% (IC 95%: 16 – 76). No sexo feminino, a associação mais significativa foi com o carcinoma do endométrio, com um aumento do risco em 56% (IC 95%: 42 – 70). Mais ainda, os fatores metabólicos mais fortemente relacionados com o risco de cancro foram a hipertensão arterial e hipertrigliceridémia em homens e a hiperglicemia em mulheres.

Num artigo publicado em 2013 por *Esposito* e restantes autores [47], pretendeu-se verificar se o risco de desenvolvimento de cancro conferido pela síndrome metabólica seria devido à própria síndrome no global ou se alguns dos seus componentes poderiam explicar esse risco. Para o carcinoma do endométrio, por exemplo, concluíram que o elevado IMC ou PC explica por completo o risco de cancro associado à síndrome metabólica.

Os principais resultados epidemiológicos dos estudos que seguidamente se apresentam, relativos à associação entre os componentes da síndrome metabólica e o cancro do endométrio, encontram-se sintetizados no Anexo I.

Um estudo caso-controlo publicado em 2007 [48] contou com uma amostra de 135953 mulheres inscritas no projeto de investigação *European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition* (EPIC), tendo sido avaliada a relação entre a síndrome metabólica, os valores plasmáticos de lípidos, lipoproteínas e glicose e o risco de cancro do endométrio. Durante o

período de seguimento, 284 mulheres desenvolveram neoplasia do endométrio. Neste estudo constatou-se que os valores de HDL estão inversamente associados com o cancro do endométrio, com um RR ajustado ao IMC de 0,61 (IC 95% 0,38-0,97). A obesidade, definida por um PC superior ou igual a 88cm foi positivamente associada ao risco de cancro do endométrio, conferindo um RR de 2,00 (IC 95%: 1,41-2,84). Também a hiperglicemia foi positivamente associada ao risco desta neoplasia, com um RR de 1,69 (IC 95%: 0,99-2,90), comparativamente a valores inferiores de glicose, sendo esta associação mais forte nas mulheres pós-menopausa, com um RR de 2,61 (IC 95%: 1,46 – 4,66). No entanto, as associações entre os níveis de HDL (RR 1,34; IC 95%: 0,96-1,87), glicose (RR 1,33; IC 95% 0,78-2,27) e o risco de cancro do endométrio deixaram de ser estatisticamente significativas após ajuste dos valores para as hormonas relacionadas com a obesidade. O valor de TG não constituiu um fator de risco significativo para carcinoma do endométrio. A síndrome metabólica completa esteve associada a um RR de 2,12 (CI 95%: 1,51 – 2,97), tendo-se observado uma tendência de dose-resposta entre o número de componentes da síndrome presentes e o risco de cancro do endométrio, que assim permaneceu mesmo após ajuste dos resultados para o valor do perímetro da cintura, sugerindo que a obesidade e os restantes distúrbios associados à SM poderão atuar sinergicamente no aumento do risco de desenvolvimento de cancro do endométrio.

Um estudo caso-controlo realizado por *Zhang* e colaboradores [49] confirmou que a síndrome metabólica se associa ao carcinoma do endométrio com um OR de 2,94 (IC 95%: 2,45-3,53). Além disso, verificou que mulheres com excesso de peso apresentam um risco superior de carcinoma do endométrio tipo 1, com um OR de 1,51 (IC 95%: 1,26 – 1,81), aumentando este para 6,15 (IC 95%: 3,98-9,51) na presença de obesidade. Observaram, ainda, uma correlação negativa com a HDL e correlações positivas entre a hipertrigliceridémia (OR 1,250; IC 95%: 1,048-1,490) e metabolismo anormal da glicose (hiperglicemia ou DM), com

um OR de 4,122 (IC 95%: 3,322-5,114). Por fim, constataram que o tratamento da diabetes mellitus tipo 2 pode diminuir o risco de carcinoma do endométrio, diabetes não controlada: OR de 5,56 (IC 95%: 2,41 – 12,86) *versus* diabetes controlada: OR 1,33 (IC 95%: 0,53 – 3,35).

De acordo com uma metanálise de 2013 [11] que envolveu 6 estudos e 3132 casos de cancro do endométrio, o RR de desenvolver carcinoma do endométrio na presença de síndrome metabólica é de 1,89 (IC 95%: 1,34 – 2,67). No que diz respeito aos componentes individuais desta síndrome, observaram que a obesidade é o que mais fortemente se associa ao carcinoma do endométrio, com um RR de 2,21 (IC 95%: 1,50 – 3,24), conferindo um risco superior ao da própria síndrome metabólica. Verificou-se que o risco de carcinoma do endométrio também aumenta na presença de hiperglicemia e diabetes, com um RR de 1,81 (IC 95%: 1,02 – 3,22), bem como de hipertensão arterial, com um RR de 1,81 (IC 95%: 1,08 – 3,03). A hipertrigliceridémia apresenta uma associação modesta, com um RR de 1,17 (IC 95%: 1,10-1,24), não se encontrando uma relação entre os níveis da fração HDL do colesterol com o cancro do endométrio.

Um artigo de revisão sistemática publicado em 2012 [50] analisou 454 casos de mulheres com carcinoma do endométrio, tendo-se verificado que a síndrome metabólica se associa a um OR de 2,77 (IC 95%: 1,74 – 4,40). A diabetes mellitus, em particular o tipo 2, constitui um fator de risco independente de carcinoma do endométrio, conferindo um risco de aproximadamente o dobro, OR de 2,18 (IC 95%: 1,40 – 3,41). Também a hipertensão arterial, com um OR de 1,77 (IC 95%: 1,34 – 2,34) se associou ao risco desta neoplasia. No que concerne à obesidade central, o risco foi variável consoante os pontos de corte da definição de síndrome metabólica usada, sendo de 2,23 (IC 95%: 1,69-2,93) para valores de PC superiores a 88 cm ou de IMC iguais ou superiores a 30 Kg/m².

Um estudo caso-controlo conduzido na população Canadiana entre 2002 e 2006 [51] incluiu um grupo de 515 mulheres com carcinoma do endométrio e um grupo controlo constituído por 962 mulheres, tendo-se verificado que a prevalência de síndrome metabólica foi superior no grupo de mulheres com cancro do endométrio do que em mulheres saudáveis (62% *versus* 38%, respetivamente), estando associada a um aumento de 1,53 vezes (IC 95%: 1,17 – 2,00) do risco de carcinoma do endométrio. Também alguns dos componentes individuais da síndrome mostraram associações significativas com o carcinoma do endométrio, sendo os OR de 1,57 (IC 95%: 1,18-2,08) para o perímetro da cintura igual ou superior a 88 cm, de 1,57 (IC 95%: 1,18-2,09) para a hipertensão arterial e de 1,31 (IC 95%: 1,03-1,67) para a glicemia em jejum igual ou superior a 100 mg/dL. Em contraste, a dislipidémia não mostrou influenciar o risco desta neoplasia.

Um estudo publicado em 2015 [52], relativo a uma amostra de 385 doentes com carcinoma do endométrio demonstrou que a taxa de sobrevivência global foi inferior entre as mulheres que apresentavam concomitantemente síndrome metabólica (74,42% *versus* 87,89%), concluindo que esta síndrome constitui um fator independente de prognóstico no carcinoma do endométrio. Apuraram ainda que a síndrome metabólica está intimamente relacionada com o estágio da Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) e grau da doença neoplásica, com a invasão vascular, tamanho tumoral e com a presença de metástases linfáticas, sugerindo que a síndrome metabólica pode estar relacionada com múltiplas características clinicopatológicas do carcinoma do endométrio.

Outro estudo de coorte prospetivo de 2010, realizado a nível Europeu [53], mostrou que a incidência e mortalidade por carcinoma do endométrio são mais elevadas na presença quer de componentes da síndrome metabólica isolados (exceto para os níveis de colesterol), quer em combinação. O risco relativo de carcinoma do endométrio na presença de síndrome metabólica foi de 1,37 (IC 95%: 1,28-1,46), sendo que a associação entre estes fatores e o

cancro do endométrio apenas se verificou em mulheres com elevado índice de massa corporal. Assim, concluíram que a associação entre o risco de carcinoma do endométrio na presença de síndrome metabólica vai além do risco conferido apenas pela obesidade, particularmente em mulheres com valores de IMC mais elevados. Com a mesma tendência, num estudo realizado nos Estados Unidos da América por *Trabert* e colaboradores [54], também se chegou à conclusão que a síndrome metabólica e os seus componentes conferem um risco acrescido de carcinoma do endométrio. Os resultados deste estudo mostram que os OR foram de 1,39 (IC 95%: 1,32-1,47) para a síndrome completa, de 1,95 (IC 95%: 1,80-2,11) para a obesidade/excesso de peso, de 1,36 (IC 95%: 1,30-1,43) para a hiperglicemia em jejum, 1,31 (IC 95%: 1,25-1,36) para a hipertensão arterial e de 1,13 (IC 95%: 1,08-1,18) para a dislipidemia. Após ajustarem os valores de modo a anular o peso da variável “excesso de peso/obesidade”, o risco atribuído a cada um dos restantes componentes da síndrome metabólica manteve-se.

Mecanismos moleculares propostos

À luz da evidência epidemiológica atual, a associação entre a síndrome metabólica e o cancro do endométrio encontra-se estabelecida. No entanto, se por um lado existe uma vasta quantidade de estudos que examinam os elos de ligação entre a obesidade, insulinoresistência e o carcinoma do endométrio, poucos são os que examinam o papel de todo o espectro de distúrbios metabólicos na carcinogénese endometrial. Várias publicações sugerem que cada um dos componentes da síndrome metabólica contribui para o desenvolvimento de uma variedade de processos, como a resistência à insulina e a criação de um ambiente pró-inflamatório e angiogénico, que poderão potenciar o risco de desenvolvimento de doenças crónicas, como o cancro do endométrio [42]. A Figura 2 ilustra vários dos fatores e

mecanismos através dos quais a síndrome metabólica parece influenciar o desenvolvimento desta neoplasia, que irão ser abordados ao longo deste capítulo do trabalho.

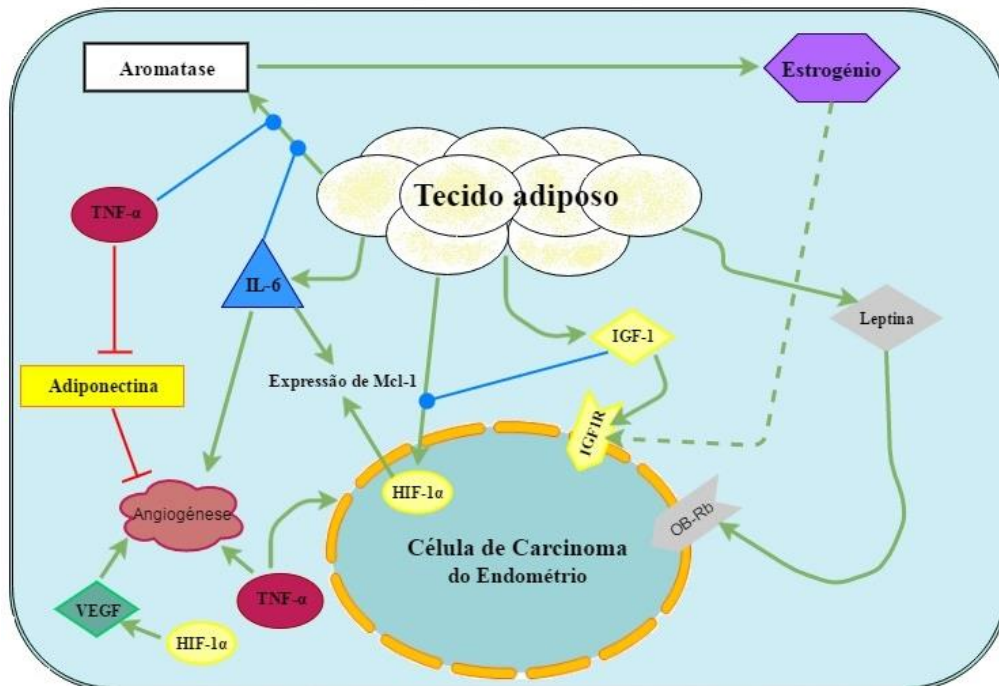


Figura 2. Elos de ligação entre a síndrome metabólica e o cancro do endométrio. Adaptado de Craig *et al.* 2016 [55].

As setas verdes indicam estimulação e as vermelhas inibição. As setas azuis com círculo terminal indicam que a citocina promove o processo indicado pela seta verde. IGF-1 – fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; IGF1R – recetor do IGF-1; TNF- α – fator de necrose tumoral α ; HIF-1 α – fator induzido pela hipoxia 1 α ; VEGF – fator de crescimento do endotélio vascular; OB-Rb – recetor da leptina; IL-6 – interleucina 6.

Insulina e IGF-1

A insulina é uma hormona peptídica produzida pelas células β pancreáticas, libertada em resposta ao aumento dos níveis plasmáticos de glicose [18, 56]. O excesso de peso corporal está diretamente correlacionado com o fenómeno de resistência à insulina, que é compensado através da estimulação da secreção pancreática desta hormona, geralmente resultando em hiperinsulinémia [57].

Apesar de esta hormona não induzir mutações somáticas *per se*, o aumento dos seus valores séricos para concentrações suprafisiológicas favorece os seus efeitos anabólicos, proliferativos e antiapoptóticos [16-18, 56-59], contribuindo para um mais rápido crescimento e uma maior agressividade de várias neoplasias, entre as quais a do endométrio [57]. Os efeitos indiretos da hiperinsulinémia na carcinogénese parecem ser atribuíveis à ação estimulante da insulina sobre o fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1, de *insulin-like growth factor 1*) [16, 56-58].

O IGF-1 é um fator de crescimento peptídico produzido principalmente a nível hepático aquando da estimulação pela hormona de crescimento (GH, do inglês, *growth hormone*) [16, 18, 56, 58, 59]. Ele atua através de vias autócrinas, parácrinas e endócrinas na promoção da proliferação e diferenciação celulares, bem como da síntese proteica [42]. Em circulação, o IGF-1 encontra-se tipicamente ligado às suas proteínas de ligação IGFBPs (do inglês, *IGF-1 binding proteins*), como a IGFBP-1, IGFBP-2 e a IGFBP-3. Estas proteínas aumentam o tempo de semivida do IGF-1, protegem-no da destruição e regulam a quantidade de IGF-1 livre disponível para se ligar ao seu recetor (IGF1R), de modo a induzir vias de crescimento e de sobrevivência celulares [18, 42, 58, 59].

Em estados de hiperinsulinémia crónica, como é frequente na síndrome metabólica, a biodisponibilidade de IGF-1 aumenta essencialmente através de dois mecanismos. Em primeiro, ocorre um aumento da produção hepática de IGF-1 através da regulação positiva dos recetores de GH mediada pelo aumento da concentração de insulina na circulação portal [18, 42, 57, 59]. Em segundo, a insulina promove a supressão da síntese hepática das proteínas de ligação do IGF-1, levando ao aumento dos níveis plasmáticos de IGF-1 livre e à sua maior biodisponibilidade, culminando na sobre-estimulação dos seus recetores [16, 18, 42, 56-59]. A IGFBP-3 exerce efeitos de proteção direta contra o desenvolvimento tumoral, através da indução da apoptose por mecanismos dependentes da família de proteínas TP53 e

bcl-2 (do inglês, *B-cell lymphoma 2*) e da sua atividade a nível da cascata da apoptose [57, 59]. Assim, indivíduos obesos apresentam uma menor proteção contra a carcinogénese já que a concentração plasmática desta proteína se encontra diminuída na presença de acumulação excessiva de gordura visceral [42,57, 59].

O recetor da insulina (RI) e o IGF1R estão sobre-expressos na síndrome metabólica [42]. Estes dois tipos de recetores são glicoproteínas constituídas por 4 domínios: dois domínios α , responsáveis pela interação do ligando, e dois domínios β transmembranares com atividade de tirosina-quinase a nível da porção intracelular [42, 59]. O RI apresenta dois subtipos, RI-A e RI-B, com diferentes funções. O RI-B está maioritariamente relacionado com as respostas metabólicas à insulina, enquanto o RI-A medeia vias de sinalização intracelulares relacionadas com respostas mitogénicas [42, 59]. Por sua vez, o IGF1R apresenta grande homologia com o RI [17, 56], 50% de homologia na sequência global e mesmo 84% de homologia no domínio tirosina-quinase da subunidade α [57]. Estas semelhanças entre ambos os recetores permitem a formação de heterodímeros entre si, com consequente formação de um terceiro recetor híbrido IR-IGF1R, capaz de mediar os efeitos tanto da insulina como do IGF-1, nomeadamente no que diz respeito à regulação da proliferação e sobrevivência celulares, já que na forma híbrida predomina o tipo A do recetor da insulina [42, 57, 59]. Tem sido colocada a hipótese de que cada um destes 3 tipos de receptores (IR-A, IGF1R e IR-IGF1R) são os mediadores dos principais efeitos proliferativos, uma vez que a ligação tanto de insulina como de IGF-1, resulta na ativação de vias que regulam a sobrevivência e proliferação celulares a jusante, nomeadamente as vias PI3K/AKT [16-18, 20, 42, 56, 58, 59], uma das mais frequentemente alteradas nos tumores de origem epitelial e a RAS/MAPK [16, 42, 58, 59]. Após a autofosforilação dos domínios β da tirosina-quinase e sua ativação, ocorre a interação com proteínas adaptadoras, como os substratos do receptor de insulina 1-4 (IRS, do inglês, *insulin receptor substrate proteins*) [17, 29, 42, 59].

A ligação dos substratos IRS aos recetores ativados promove a ativação da PI3K, que irá estimular a produção de mensageiros lipídicos, facilitadores da ativação da cascata AKT [17, 18, 42, 59]. Esta, por sua vez, está envolvida na inibição do promotor de morte associado ao Bcl-2 (BAD, de *Bcl-2-associated death promoter*), o que leva à redução da apoptose. Por outro lado, a AKT fosforila e inibe o complexo de esclerose tuberosa (TSC 1/2, do inglês *tuberous sclerosis complex*), com consequente ativação do mTOR (do Inglês, *mammalian target of rapamycin*), responsável pela regulação do crescimento, proliferação e sobrevivência celulares através de mediadores a jusante [17, 18, 42, 59]. A ativação de mTOR é inibida pelo aumento da proteína cinase ativada pela adenosina monofosfato (AMPK, do inglês, *adenosine monophosphate-activated protein kinase*) sob condições de baixos nutrientes [18]. Estudos *in vivo* demonstraram que o aumento da ativação de mTOR é comum em tumores e em muitos tecidos normais de ratos obesos e/ou diabéticos. Os inibidores específicos do mTOR bloqueiam os efeitos potenciadores da carcinogénese da obesidade em modelos de ratinhos. Além disso, tanto a rapamicina (inibidor mTORC1), como a metformina (ativador da AMPK) mostraram bloquear a carcinogénese em vários modelos animais [18]. Curiosamente, em alguns modelos, a rapamicina também demonstrou capacidade de bloqueio da inflamação associada com a formação tumoral [18]. O gene *PTEN* antagoniza os efeitos da PI3K e as suas mutações, frequentes no carcinoma do endométrio tipo 1, promovem o crescimento celular e reduzem a apoptose. Portanto, a estimulação excessiva da via intracelular PI3K/AKT ou a atividade reduzida de *PTEN*, podem resultar em cancro do endométrio.

Por outro lado, a ativação dos recetores da insulina e IGF-1 pelos seus ligandos também pode originar o aumento da expressão da via RAS/MAPK, que inicia com a ativação das proteínas Shh e GRb2 que promovem a ativação sequencial de RAS, RAF, MEK1/2 (do inglês, *mitogen-activated protein kinase kinase*) e MAPK1/2, resultando na expressão génica e proliferação celular [42]. Além disso, a MAPK é capaz de fosforilar a caspase-9, resultando

na redução da morte celular [42]. A Figura 3 ilustra as vias de sinalização e processos anteriormente descritos, através dos quais a hiperinsulinemia e o sistema insulina-IGF-1 podem exacerbar o risco de cancro.

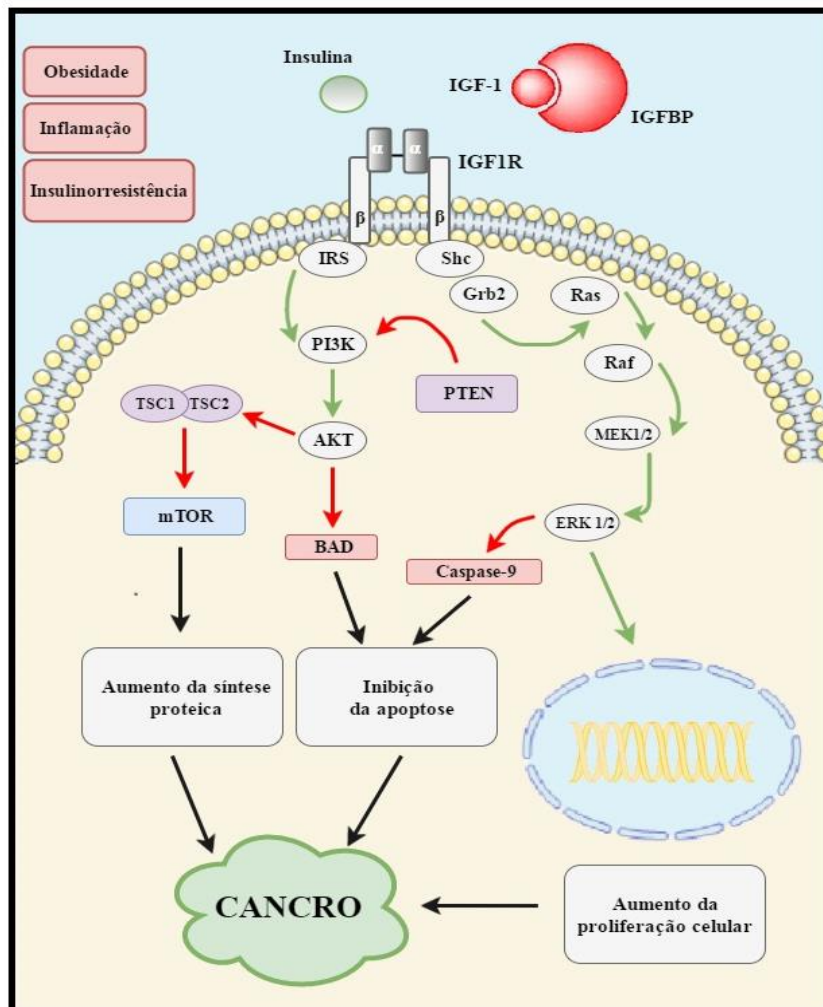


Figura 2. Vias carcinogênicas induzidas pelo sistema insulina – IGF-1. Adaptado de *Mendonça et al.* 2015 [42].

IGF-1 – fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1; IGF1R – recetor do IGF-1; IGF1BP – proteínas de ligação do IGF-1; IRS – substrato do recetor de insulina; PI3K – *phosphatidylinositol-3-kinase*; TSC – complexo de esclerose tuberosa; AKT – proteína cinase B; BAD – promotor de morte associado ao Bcl-2; mTOR – *mammalian target of rapamycin*;

No que concerne à carcinogénese endometrial, o estudo de *Nan Um* e colaboradores, publicado em 2011, apurou que a linha celular de carcinoma do endométrio *Ishikawa 3-H-12*

expressa IR e o tratamento destas células com insulina induziu a proliferação e inibiu a apoptose celulares, de forma dependente da dose e do tempo, tendo-se sugerido que a insulinoresistência poderá desempenhar um papel preponderante na carcinogénese endometrial [17]. Uma investigação que envolveu seis linhas celulares de carcinoma do endométrio revelou que a regulação positiva das vias PI3K/AKT e RAS/MAPK foi significativa para o desenvolvimento deste carcinoma, o que foi confirmado através da análise de sistemas de sinalização do genoma do cancro, que revelou uma forte correlação entre a via de sinalização PI3K e o cancro do endométrio. A inativação do gene *PTEN*, que resulta na ativação da via PI3K/AKT, e a expressão de p27, são características específicas da progressão do carcinoma do endométrio em mulheres obesas. Além disso, a sobreativação de mTOR é comum nos tecidos com cancro do endométrio, bem como em algumas linhas celulares com cancro do endométrio (AN3CA, HEC-1-A, HEC-1-B, *Ishikawa* e RL95-2) [17].

Adicionalmente, outro mecanismo pelo qual a hiperinsulinémia e o IGF-1 contribuem para o desenvolvimento de carcinoma do endométrio, reside no facto de estes apresentarem a capacidade de modular a síntese e disponibilidade de esteróides sexuais, ao inibirem a síntese de globulinas ligadoras das hormonas sexuais (SHBG, do inglês, *sex hormone-binding globulins*) a nível hepático, aumentando consequentemente a quantidade de hormonas esteróides biologicamente ativas [16, 17, 42, 58], tendo *Kashima* e seus colaboradores demonstrado que o IGF-1 induz os efeitos proliferativos dos estrogénios na linha celular de cancro do endométrio *Ishikawa*. Assim, este estudo *in vitro* sugere que a comunicação cruzada verificada entre a insulina, IGF-1 e estrogénios parece promover o desenvolvimento do cancro do endométrio [17].

Além das características proliferativas e antiapoptóticas do IGF-1 supramencionadas, é também de destacar a sua capacidade de promoção da invasão tumoral. De facto, análises bioquímicas e funcionais demonstraram que a ativação da cinase do IGF-IR resulta na perda

da integridade epitelial, o que promove a migração celular. Mais ainda, o IGF-1 é capaz de promover a angiogénese, ao induzir a síntese do fator induzido pela hipoxia 1 α (HIF-1 α , do inglês *hypoxia-inducible factor α*) que juntamente com o fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF, do inglês, *vascular endothelial growth factor*) originam a neovascularização e consequente capacidade de metastização. Este mecanismo também parece apresentar um papel importante na progressão do cancro do endométrio [16, 57, 58].

Por fim, a insulina tem igualmente um papel importante na resposta imunológica, destacando-se a sua participação na polarização de células T efectoras, o que favorece a produção do perfil celular do tipo II (Th2, do inglês *type 2 T helper cells*). Este mecanismo permite a evicção da rejeição das células neoplásicas pelo sistema imunitário, favorecendo, indiretamente, a manutenção e propagação do cancro [42].

Hormonas sexuais

Ao contrário do que acontece durante o período de vida fértil, em que a síntese das hormonas sexuais ocorre maioritariamente a nível ovárico, após a menopausa observa-se que a fonte mais importante de estrogénios consiste na aromatização de androgénios nos tecidos periféricos por uma enzima pertencente ao complexo enzimático do citocromo p450, a aromatase [16, 18, 19, 23, 42, 56]. Na obesidade ocorre uma sobre-expressão desta enzima a nível do tecido adiposo, com resultante aumento da síntese e liberação de estrogénio para a circulação [17, 21, 42]. De facto, há vários anos que a síndrome metabólica surge associada ao aumento dos valores de estrogénio circulantes, que podem ter efeitos nefastos a nível do organismo, nomeadamente na promoção da hipertensão e aumento da adiposidade [18]. Além disso, o aumento das hormonas sexuais endógenas ativa o crescimento de células tumorais e medeia diretamente o efeito da obesidade no risco de cancro, em particular no desenvolvimento de neoplasias ligadas à atividade hormonal [15, 18, 46, 57]. O papel dos

estrogénios e progesterona no controlo da proliferação e diferenciação das células endometriais está bem estabelecido [19, 21], sendo que elevados níveis plasmáticos de estrogénios e níveis de progesterona relativamente inferiores têm sido relacionados com o risco de carcinoma do endométrio em estudos prospetivos [21].

Como ilustrado no *Postmenopausal Estrogen/Progestin Interventions Trial*, a exposição contínua a estrogénios sem oposição, resultou no desenvolvimento de hiperplasia endometrial em 62% das participantes num período de 3 anos [21]. O mecanismo pelo qual o estrogénio é responsável pela transformação do endométrio normal em hiperplasia e neoplasia ainda não é conhecido. No entanto, há evidências de que a estimulação mitogénica permanente do endométrio pelo estrogénio, aliada à perda de diferenciação mediada pelos baixos níveis de progesterona parecem ter um papel decisivo [21]. Verifica-se que quando o estrogénio se liga aos seus recetores citoplasmáticos, ER (do inglês, *estrogen receptor*) α e β , ocorre dimerização do recetor e recrutamento para o núcleo. Os recetores ER- α e ER- β podem ligar-se diretamente ao ADN ou a fatores de transcrição para induzir a expressão de genes envolvidos numa variedade de processos celulares, incluindo crescimento, proliferação e diferenciação. Os dois recetores têm papéis opostos no cancro, tendo o ER- α funções mitogénicas e o ER- β funções de supressão tumoral [18, 23]. Além das capacidades mitogénicas do estrogénio, está descrito o seu papel na indução de danos a nível do ADN mediado por radicais livres, instabilidade genética e mutações [57]. Mais ainda, foi relatado que os recetores de estrogénio ativados podem igualmente ativar a via PI3K/AKT, resultando numa maior taxa de proliferação celular. Tendo em conta o aumento da expressão de ER a nível do endométrio de mulheres com excesso de peso e obesidade, a ativação da via de sinalização de PI3K / AKT dependente de estrogénio encontra-se provavelmente aumentada e poderá também conduzir à desregulação da proliferação das células endometriais [60].

Adipocitocinas

Leptina

A leptina representa uma hormona com destaque na regulação do balanço energético, aumento do metabolismo basal e no controlo do peso corporal, já que está estreitamente envolvida no controlo do metabolismo dos hidratos de carbono e dos lípidos, sendo também responsável pelo controlo do apetite e sensação de saciedade [56, 58, 59, 61, 62]. É uma das mais importantes hormonas sintetizadas pelo tecido adiposo, essencialmente a nível dos adipócitos brancos [42, 59, 62]. Apesar dos seus níveis séricos estarem elevados na obesidade, desenvolve-se um estado de leptinorresistência, caracterizado pela dessensibilização cerebral aos sinais induzidos por esta hormona, do qual resulta que os vários processos fisiológicos por ela induzidos estejam comprometidos [16, 18, 21, 42, 58, 59].

A hiperleptinémia pode ser considerada um fator de promoção do desenvolvimento de cancro e sua progressão, uma vez que além das suas principais funções desempenhadas no âmbito do metabolismo, são-lhe também reconhecidas capacidades mitogénicas, angiogénicas, pró-inflamatórias e antiapoptóticas [57, 62]. A leptina exerce a sua atividade biológica ao ligar-se aos seus recetores (OB-R, de *leptin receptor*), que são estrutural e funcionalmente semelhantes aos recetores de citocinas de classe I [18, 61, 62]. Existem seis isoformas deste recetor, no entanto, apenas a OB-Rb, que corresponde à isoforma longa do recetor da leptina, apresenta um domínio intracelular suficientemente comprido para permitir a capacidade de ativação de programas de transcrição para uma série de vias de sinalização que participam no crescimento, sobrevivência, proliferação, migração e diferenciação celulares [18]. Resultados obtidos por Gao e colaboradores demonstram que os recetores de leptina são expressos nas linhas celulares com cancro do endométrio de *Ishikawa*, ECC-1, HEC-1-A, HEC-1-B, RL95-2 e AN3CA, estimulando a sua proliferação e capacidade de invasão [17]. Um outro estudo evidenciou o papel da leptina na promoção da expansão das

células neoplásicas humanas por meio de várias vias de sinalização distintas. Esta hormona parece favorecer a proliferação endometrial através da activação das vias sinalizadoras JAK2/STAT3 (do inglês, *Janus kinase 2/signal transducer and activator of transcription 3*), PI3K/AKT e RAS/MAPK [16, 18, 21, 57, 61, 62]. *Sharma* e colaboradores observaram que a leptina, ao estimular a via JAK/STAT, promove a fosforilação da ERK2 (do Inglês, *Extracellular signal-regulated kinases*) e da AKT e, por conseguinte, uma maior progressão tumoral, concluindo assim que o bloqueio desta via poderia constituir uma estratégia terapêutica racional para o cancro do endométrio em doentes obesas [62].

Num estudo recente que envolveu 86 mulheres, observou-se que os seus níveis em obesas na pós-menopausa com hiperplasia ou carcinoma do endométrio eram mais elevados, comparativamente aos níveis do grupo controlo constituído por mulheres obesas sem cancro [16, 21].

Além destes mecanismos, a maioria dos estudos experimentais com leptina revelou que ela sobrerregula a sinalização entre os estrógenios e seus recetores e intensifica a expressão da aromatase e, conseqüentemente, a produção de estrogénio [57]. Além disso, tem também a capacidade de promover a secreção de VEGF através da ativação de HIF-1 α e NF- κ B (do inglês, *nuclear factor κ light-chain enhancer of B cells*), estando associada ao aumento da angiogénese, uma condição necessária para a progressão tumoral [42]. Em conjunto, estes resultados indicam que esta hormona é uma molécula que liga a SM e cancro do endométrio.

Adiponectina

Não obstante a adiponectina ser a proteína mais amplamente secretada pelo tecido adiposo, os seus níveis circulantes estão diminuídos na obesidade [16-18, 21, 42, 57-59]. Esta hormona funciona como um marcador de resistência à insulina, já que os níveis séricos de

adiponectina se correlacionam inversamente não só com níveis de insulina, como também com o grau de insulinoresistência [17, 20, 21, 42, 58, 59].

Um estudo realizado por *Soliman* e colaboradores em 117 doentes com carcinoma do endométrio concluiu que os níveis de adiponectina estão independente e inversamente associados ao risco desta neoplasia, comprovando que esta hormona confere efeitos de diminuição da resistência à insulina, antiproliferativos, antiapoptóticos e anti-inflamatórios [16]. Também um estudo caso-controlo prospetivo desenvolvido no âmbito do ensaio EPIC evidenciou que elevados níveis de adiponectina circulante estão associados à diminuição do risco de cancro do endométrio, com um RR de 0,56 (IC 95%: 0,36-0,86), independentemente da presença de outros fatores de risco relacionados com a obesidade, ou seja, mesmo após ajuste dos resultados para o IMC [21, 48, 57]. De igual forma, uma metanálise de 2015 apurou que a redução do risco de desenvolvimento de carcinoma do endométrio pela adiponectina é mais acentuada em mulheres após a menopausa não submetidas a tratamento com TH, com um OR de 0,62 (IC 95%: 0,44-0,86) [63, 64]. *Moon* e colaboradores desenvolveram um estudo onde verificaram que a expressão de ambas as isoformas do recetor de adiponectina, adipo-R1 e adipo-R2 (do inglês, *adiponectin receptor*) é semelhante tanto no tecido endometrial normal, como nas linhas celulares de carcinoma do endométrio KLE e RL95-2 [65]. Segundo os autores deste estudo, a adiponectina parece mediar a ativação da via AMPK através da molécula adaptadora, o que confere uma redução da expressão do mTOR, com conseqüente aumento da sensibilidade à insulina no músculo e fígado, diminuição das concentrações plasmáticas de ácidos gordos livres, inativação de vias de proliferação e sobrevivência celulares e inibição das propriedades de invasão das células de cancro do endométrio. [16-18, 59, 65]. *Cong* e colaboradores verificaram que o tratamento com adiponectina mostrou induzir a apoptose em células HEC-1-A e RL95-2, sugerindo que esta adipocitocina tem um efeito protetor contra o carcinoma do endométrio [17]. Mais ainda, ela

estimula a apoptose através da indução da expressão de p53 e Bax e da diminuição da expressão de Bcl-2, induz a regulação negativa de moléculas de adesão vascular e inibe a angiogénese e migração celular, reduzindo assim a propagação tumoral [57, 65].

A adiponectina apresenta, ainda, um papel anti-inflamatório, uma vez que pode reduzir a expressão de citocinas pró-inflamatórias e induzir a expressão de citocinas anti-inflamatórias por meio da inibição do NF- κ B [18].

A adiponectina apresenta, portanto, um papel protetor contra a carcinogénese, quer indiretamente, ao contrariar os efeitos da hiperinsulinémia e hiperleptinémia, quer diretamente ao ativar a via AMPK e induzir a apoptose celular [42, 57].

Assim se conclui que a avaliação dos níveis séricos de adiponectina poderá constituir uma ferramenta promissora com intuítos preventivos, de diagnóstico precoce e de monitorização da terapêutica do carcinoma do endométrio. Além disso, tendo em conta a função anti-cancerígena da adiponectina, fármacos que mimetizam a sua ação estão agora a surgir como fármacos antineoplásicos e podem abrir caminho no tratamento do cancro relacionado com a obesidade e diabetes mellitus. No entanto, acrescenta-se que embora os níveis de leptina se correlacionem com um pior prognóstico do cancro e os níveis de adiponectina se correlacionem com um prognóstico mais favorável, é a proporção dessas duas adipocitocinas que parece ser importante no âmbito do cancro, ao invés das suas concentrações absolutas individuais [18]. De facto, a relação leptina-adiponectina (L/A) foi recentemente proposta como um índice para avaliar a presença de insulinoresistência, tanto em indivíduos diabéticos, como não-diabéticos [20]. *Ashizawa* e colaboradores mostram um risco aumentado de cancro do endométrio em doentes pós-menopáusicas com razão L/A elevada, associando-se a um OR de 6,00 (IC 95% 3,2-11,9) [20]. Os OR da leptina ou adiponectina isoladamente foram menores que os do rácio L / A [20].

Visfatina

A visfatina é também denominada por NAMPT ou *pre-B-cell enhancing factor* e possui atividade de fosforribosiltransferase de nicotinamida [41, 66]. Além de possuir propriedades semelhantes às da insulina, esta adipocitocina participa na regulação do crescimento, apoptose e angiogénese e tem sido associada a várias doenças inflamatórias e a diversos tipos de cancro, nomeadamente neoplasias relacionadas com a obesidade [66].

Em 2012 foi publicado um estudo caso-controlo por *Wenyan Tian* e colaboradores, em que se observou que os níveis séricos de visfatina estavam positivamente associados com o IMC, razão cintura/anca, diabetes e hipertensão. Também se verificou que os seus níveis eram mais elevados em doentes com carcinoma do endométrio do que no grupo controlo, com um OR de 1,053 (IC 95%: 1,020-1,088) [66]. Além disso, constataram que em mulheres com cancro do endométrio, os níveis séricos e a expressão desta adipocitocina a nível do tecido endometrial se correlacionaram significativamente. Mais ainda, a expressão de visfatina aumentou gradualmente no tecido endometrial, à medida que este evoluía de endométrio normal para hiperplasia do endométrio, desta para hiperplasia atípica do endométrio e por fim para carcinoma do endométrio. Os seus resultados também ilustraram que a elevada expressão de visfatina no endométrio neoplásico estava significativamente associada com o estágio FIGO e com a maior invasão do miométrio. Por fim, observaram que a sobrevivência global de pacientes com carcinoma do endométrio sem expressão de visfatina foi significativamente superior à do grupo de doentes com expressão positiva desta adipocitocina, com um *hazard ratio* de 1,78 (IC 95%: 1,26 – 2,52). Com base neste estudo, conclui-se que a visfatina poderá constituir não apenas um biomarcador sérico útil, como também um potencial alvo-terapêutico e marcador de prognóstico no âmbito do carcinoma do endométrio [66], embora estudos adicionais sejam necessários.

PAI-1

O PAI-1 é um inibidor da serina protease produzido por células endoteliais, células estromais, adipócitos, entre outras células, estando implicado na regulação da fibrinólise e integridade da matriz extracelular, na resposta inflamatória e no recrutamento de neutrófilos [18, 41, 57]. Está elevado na obesidade, com um aumento dos seus níveis de acordo com o aumento da massa de tecido adiposo, sobretudo do tipo visceral, e confere um maior risco de resistência à insulina [41]. O PAI-1 representa um fator de mau prognóstico em diversos tipos de cancro, dadas as suas capacidade de inibir a apoptose e de promover a angiogénese e migração celular, através do *remodeling* da matriz extracelular [18]. Os seus níveis em tecidos endometriais neoplásicos foram significativamente superiores em relação a tecidos normais, estando esses níveis aumentados fortemente relacionados com um menor intervalo livre de doença e com uma menor sobrevivência global em ensaios clínicos [17].

Inflamação

A inflamação crónica tem sido associada ao cancro desde que *Rudolph Virchow* observou pela primeira vez infiltrados leucocíticos em tecidos neoplásicos. Atualmente a inflamação é considerada como uma característica major dos tecidos tumorais, representando um importante fator de risco para várias neoplasias [18].

Uma das características major da síndrome metabólica é o desenvolvimento de um estado de inflamação crónica de baixo grau. Há dados que suportam a hipótese de que a obesidade, insulinoresistência e inflamação são processos que estão interligados, potencialmente como consequência da hipoxia que se desenvolve a nível do tecido adiposo [16] e resultante aumento dos níveis de ácidos gordos livres e recrutamento de células imunitárias, em particular, os macrófagos [18, 57, 59]. Estes efeitos são amplificados pela

libertação anormalmente elevada de citocinas, como a IL-1B, IL-6, TNF- α , proteína quimiotáctica dos monócitos 1 (MCP-1, de *monocyte chemoattractant protein 1*), ativação de vias de sinalização pró-inflamatórias, produção de espécies reativas de oxigénio (ROS, do inglês *reactive oxygen species*) e aumento da atividade da ciclooxygenase-2 (COX-2) [18, 57, 59]. Assim, o estado subclínico de inflamação crónica observado na obesidade poderá constituir um importante fator de iniciação e promoção da carcinogénese.

Sistema NF- κ B

O NF- κ B é um importante fator de transcrição que está presente sob a forma inativa no citoplasma da maioria das células, sendo ativado em resposta a certos estímulos que induzem stress celular, entre os quais, o aumento de ácidos gordos livres em circulação, citocinas pró-inflamatórias (como o TNF- α , IL-6, IL-1 β), espécies reativas de oxigénio, antígenos virais e bacterianos, bem como radiações ionizantes [42, 59]. Trata-se de um fator essencial para a sobrevivência celular, uma vez que é responsável pela indução da expressão de genes que codificam proteínas associadas a um vasto espectro de funções celulares, entre as quais a inflamação, proliferação celular, inibição da apoptose, angiogénese, metastização e invasão de tecidos [18, 19, 42, 59]. O NF- κ B induz, ainda, a libertação de óxido nítrico, causando danos a nível do ADN. Caso estas alterações ocorram em oncogenes ou genes supressores tumorais, podem resultar no desenvolvimento de um estado carcinogénico [42].

Um estudo experimental publicado em 2011 mostrou pela primeira vez que a ativação da função transcricional do NF- κ B está aumentada em células neoplásicas de cancro do endométrio com mutações no oncogene *KRAS*. Verificou-se, ainda, que o bloqueio da atividade do NF- κ B através do tratamento com o seu inibidor I κ B (Inibidor do NF- κ B) originou uma inibição da transformação fenotípica destas células, independentemente da presença de mutações naquele oncogene. Tais constatações poderão possivelmente vir a

revolucionar o tratamento do carcinoma do endométrio, sobretudo quando associado ao oncogene *KRAS*, através da sua quimioprevenção com inibidores do NF- κ B [67].

Em linhas celulares de carcinoma do endométrio com mutações no gene *PTEN*, o aumento da fosforilação de AKT resultou na ativação do NF- κ B a nível do núcleo. Além disso, no carcinoma do endométrio, a ativação do NF- κ B parece ser influenciada pelo ambiente hormonal [19]. Tal constatação baseia-se em primeiro lugar na observação que o NF- κ B pode ser ativado pelo estrogénio em linhas celulares HEC-1A, aumentando a expressão de fatores angiogénicos, como o VEGF e EGF. Em segundo lugar, a ativação do NF- κ B pelos estrogénios também aumentou a expressão de metaloproteinases nas linhas celulares HEC-1A, KLE e AN3CA, levando ao aumento da capacidade de invasão e metastização das células neoplásicas. Por fim, demonstrou-se que a progesterona tem a capacidade de induzir proteínas que formam um complexo que inibe a ativação do NF- κ B em linhas celulares de carcinoma do endométrio pouco diferenciadas [19]. Estes resultados permitem estabelecer uma ligação entre a hipótese do hiperestrogenismo e a inflamação na promoção do cancro do endométrio [19].

Além de seu papel como fator de transcrição de genes envolvidos na sobrevivência celular e inflamação, o NF- κ B parece regular a expressão de COX-2 no tecido endometrial e, assim, favorecer a transformação neoplásica através da síntese de prostaglandinas [19, 68].

TNF- α , Interleucina 6 e Proteína C reativa

Em 2012, *Laure Dossus* e colaboradores analisaram a associação entre vários parâmetros e o risco de carcinoma do endométrio, tendo verificado que três importantes marcadores inflamatórios, nomeadamente o TNF- α , a IL-6 e a proteína C reativa (PCR), se correlacionam positivamente com o risco de carcinoma do endométrio, com um OR de 1,62 (95% CI: 1,06-2,49) [69].

O TNF- α é uma das mais potentes citocinas pró-inflamatórias, produzido por macrófagos e adipócitos em resposta a danos tecidulares ou inflamação crónica, encontrando-se elevado na obesidade. Este fator contribui para o desenvolvimento de insulinoresistência e está envolvido na transcrição de proteínas envolvidas na inflamação. Além disso, promove a proliferação, sobrevivência e metastização e inibe a apoptose através da ativação do sistema NF- κ B e da via de sinalização AMPK, apresentando, assim, um papel carcinogénico [26, 42, 70].

No cancro do endométrio, o TNF- α parece atuar de modo sinérgico com a IL-6 na estimulação da atividade da aromatase, aumentando a síntese de estrogénios [19], com as complicações que daí advêm já descritas. Este fator, além de ativar vias de sinalização cruciais para a capacidade de invasão das células do carcinoma do endométrio, também demonstrou ter a capacidade de promover a angiogénese através da activação do NF- κ B [19].

Um estudo caso-controlado desenvolvido no âmbito do estudo de coorte EPIC revelou que valores de TNF- α (OR 1,73; IC 95%: 1,09-2,73), e dos seus recetores sTNFR1 (OR 1,68; IC 95%: 0,99-2,86) e sTNFR2 (OR 1,53; IC 95%: 0,92-2,55) nos quartis superiores acarretam um aumento significativo do risco de carcinoma do endométrio comparativamente a valores inferiores [71], tendo os autores do estudo sublinhado o particular interesse do uso de antagonistas desta citocina na terapêutica atualmente preconizada no tratamento do cancro do endométrio.

A IL-6 está envolvida na regulação de respostas imunológicas e inflamatórias e a sua secreção encontra-se substancialmente aumentada na presença de insulinoresistência e excesso de peso. Mais do que os seus efeitos na síndrome metabólica, esta interleucina representa ainda um mediador da carcinogénese, sendo capaz de estimular a angiogénese e o crescimento celular e de inibir a apoptose [26, 42]. Especificamente, a IL-6 induz a expressão

de um membro da família de proteínas antiapoptóticas Bcl-2, a Mcl-1 (*do inglês, myeloid leukemia cell 1*), [26]. Michael Slater e colaboradores demonstraram em 2012 que os níveis de IL-6 se encontram 4,4 vezes aumentados em mulheres com carcinoma do endométrio [72], sugerindo que esta interleucina pode estar envolvida na progressão deste tipo de tumor.

A PCR é uma proteína de fase aguda geralmente usada na prática clínica como um marcador inflamatório, cuja produção a nível hepático está na dependência da estimulação pela IL-6 [42, 59]. Distúrbios metabólicos, dos quais são exemplo a obesidade, são caracterizados por um aumento dos níveis séricos de PCR [42], tendo-se verificado que 60% das mulheres obesas apresentam valores elevados desta proteína [26, 59]. Além disso, os níveis de PCR parecem predizer o risco de desenvolvimento de diabetes mellitus 2. Estes resultados corroboram a hipótese do envolvimento deste biomarcador na síndrome metabólica. Curiosamente, vários estudos prospetivos têm demonstrado que o aumento da PCR em circulação está igualmente associado a diversos tipos de cancro [42, 59]. No que concerne ao tecido endometrial, um estudo prospetivo realizado em mulheres na pós-menopausa, não submetidas a terapia hormonal, mostrou que esta proteína está associada a um risco aumentado de desenvolvimento de cancro do endométrio, com um *hazard ratio* de 2,29 (IC 95%: 1,13-4,65) [73], admitindo que este risco pode ser parcialmente explicado pela hiperinsulinémia e hiperestrogenismo, uma vez que o ajuste dos resultados para os valores de insulina e estradiol atenuaram esta associação.

Ciclooxigenase-2 (COX-2)

A COX-2 é outro importante mediador inflamatório relacionado com o cancro, que catalisa a síntese de prostaglandina E2, um potente metabolito inflamatório [18, 19, 74]. A ativação da COX-2 está envolvida na inflamação associada à obesidade, contribuindo para o

desenvolvimento de resistência à insulina em ratos obesos [18, 74]. A elevada expressão de COX-2 e prostaglandinas está presente em várias neoplasias, incluindo a do endométrio, admitindo-se que a sua expressão estará relacionada com o crescimento tumoral, angiogênese e com uma maior agressividade [19, 74].

Uma das evidências do papel da COX-2 na carcinogênese endometrial provém da observação de que este processo é inibido em ratinhos tratados com inibidores seletivos de COX-2 e em ratos *knockout* COX-2 [74]. Um outro estudo de 2007 apurou a positividade da expressão de COX-2 em 80% e 88% das células provenientes de hiperplasia atípica e carcinoma do endométrio, respetivamente [75]. Além disso, confirmou que o *score* de intensidade imunohistoquímica para esta enzima foi superior (média: 76; desvio padrão: 54,57) nas células de hiperplasia ou carcinoma, do que nas células normais (média: 33; desvio padrão: 24,11) [75]. Esta enzima está ligada à carcinogênese através da modulação da inflamação e da função imunitária, produção de prostaglandinas, conversão de pró-carcinogénios em carcinogénios, inibição da apoptose e promoção da angiogênese e invasão tumoral [16, 59]. Além disso, tem sido sugerida a sobreexpressão da COX-2 pelo NF- κ B e estrogénios, ambos promotores do carcinoma do endométrio [19, 74].

Hipoxia e angiogênese

A hipoxia do tecido adiposo é uma característica comum em indivíduos obesos, estando associada a uma maior expressão de HIF-1 α pelos adipócitos, com conseqüente aumento da MCP-1 e recrutamento de macrófagos [57, 76]. O fator de transcrição HIF-1 α está correlacionado com uma maior metastização tumoral e conseqüentemente com o pior prognóstico de doenças neoplásicas [57, 59]. A sua ativação favorece o aumento da vascularização tumoral, o que ocorre em resposta à estimulação por EGF, insulina e IGF-1 através das vias PI3K/AKT e MAPK [59]. A via do HIF-1 α também interage com a do NF-

κB , estabelecendo-se, assim, uma comunicação entre a hipoxia e a inflamação [59]. Vários tumores sólidos demonstraram estar associados a elevados níveis deste fator de transcrição, com aumento do risco de metastização e invasão tumoral [59].

A angiogénese comporta um dos processos críticos no desenvolvimento tumoral, uma vez que permite não só a expansão da massa neoplásica, como também favorece a propagação de células cancerígenas para locais à distância. Um dos mais potentes fatores angiogénicos é o VEGF, secretado a nível dos adipócitos viscerais sob o estímulo da hipoxia, insulina, IGF-1, estrogénio, leptina e TNF- α , estando os seus níveis circulantes aumentados tanto na obesidade central [16, 18, 58], como no cancro do endométrio [58].

Implicações Clínicas

O conhecimento dos mecanismos que estabelecem a associação entre a síndrome metabólica e o carcinoma do endométrio previamente apresentados pode permitir a instituição de medidas preventivas, bem como a investigação de novos alvos terapêuticos a usar na neoplasia em questão.

De acordo com as *guidelines* da ESMO, a vigilância de rotina para detecção precoce do carcinoma do endométrio não está preconizada na população assintomática, nem mesmo em mulheres com fatores de risco para o seu desenvolvimento, como mulheres obesas ou diabéticas [4]. Assim, torna-se imperativa a adoção de medidas preventivas primárias, com o intuito de reduzir os fatores de risco para o desenvolvimento desta neoplasia.

No entanto, antes da adoção de qualquer medida, é importante que todas as mulheres sejam informadas não só quanto aos sintomas do cancro do endométrio, mas também quanto aos seus fatores de risco, uma vez que a falta de conhecimento a este respeito poderá constituir um grande obstáculo à prevenção desta doença. De modo a estimar a consciência acerca da relação entre a obesidade e o risco de cancro do endométrio, foi realizada uma sondagem em 1545 mulheres por *Soliman* e colaboradores em 2008. Das 1545 participantes no estudo, 45% eram obesas e 24% apresentavam excesso de peso, tendo-se comprovado que mais de metade das participantes (58%, IC 95%: 56 - 61%) não tinha conhecimento de que a obesidade aumenta o risco de carcinoma do endométrio [21]. Assim, revela-se fundamental a instituição de programas de educação da população, de modo a maximizar os efeitos pretendidos a nível da prevenção do carcinoma do endométrio.

Kitson e colaboradores publicaram em 2016 um modelo preditivo do risco de cancro do endométrio. Esse modelo, ainda apenas teórico e com necessidade de validação, baseia-se na

avaliação de vários parâmetros de risco para este carcinoma, tais como história familiar, medidas de obesidade, hormonas sexuais e insulinoresistência. Caso se venha a confirmar a sua utilidade da aplicação deste modelo na população, ele poderá permitir não só a identificação de mulheres com risco particularmente elevado de desenvolver carcinoma do endométrio, como também guiar o desenvolvimento de medidas profiláticas orientadas para as alterações que estejam na base desse risco, como a obesidade, resistência à insulina ou a inflamação [40].

De facto, muitos dos fatores de risco do carcinoma do endométrio são modificáveis, sobretudo os relacionados com a síndrome metabólica, pelo que adoção de comportamentos que visem a manutenção do peso corporal dentro dos limites desejáveis tem sido associada à redução do risco de cancro na população geral. Assim, todas as mulheres devem ser fortemente encorajadas no sentido de adotarem um estilo de vida saudável, nomeadamente a prática de exercício físico e de uma dieta equilibrada, visto que tais comportamentos podem adicionalmente impedir ou retroceder o desenvolvimento de outros componentes da síndrome metabólica, como as alterações do metabolismo da glicose, a dislipidemia e a hipertensão arterial, bem como diminuir o risco de desenvolver cancro. De facto, a perda de peso correspondente a 5-10% mostrou reverter a insulinoresistência, diminuir os níveis de IGF-1 e prevenir o desenvolvimento de diabetes mellitus tipo 2 [23, 77]. Além disso, a modificação da dieta e a prática de exercício físico provaram diminuir o risco de carcinoma do endométrio. Um estudo que envolveu 42672 mulheres pós-menopáusicas inscritas no *American Cancer Society Cancer Prevention Study II Nutrition Cohort* evidenciou que a prática de atividade física, mesmo quando ligeira ou moderada, se associou a uma diminuição de 33% no risco de desenvolver cancro do endométrio, sendo este benefício maximizado em mulheres com excesso de peso ou obesidade [21, 23, 77, 78]. No que concerne à dieta, poucos estudos têm sido desenvolvidos no sentido de avaliar o papel da nutrição como fator de risco para o

carcinoma do endométrio. Apesar disso, reconhece-se que uma alimentação rica em gordura animal e com alto teor em colesterol tem sido associada a um maior risco para esta doença [21]. Também um estudo caso-controlo de 2009 revelou o aumento do risco de cancro do endométrio em mulheres que consumiam regularmente carnes vermelhas, com um OR de 2,07 por incremento de 1 porção diária [21, 23]. Alternativamente, aconselha-se a dieta Mediterrânica [16] e a introdução de café (OR 0,83) e de certos alimentos nas refeições, particularmente alimentos ricos em luteína, como cereais (OR 0,92), vegetais (0,83) e frutas, já que estes parecem estar inversamente associados ao risco de cancro [21].

No entanto, as alterações no estilo de vida requeridas para reduzir o peso corporal para os parâmetros ideais, podem ser extremamente difíceis de alcançar e de manter em algumas pessoas [77]. Nestas, a cirurgia bariátrica pode assumir um papel alternativo eficaz, tendo sido associada a profundas reduções no peso corporal e no risco de desenvolvimento de cancro em pacientes com obesidade mórbida. *Modesitt* e colaboradores verificaram que a cirurgia bariátrica realizada em mulheres obesas (IMC médio de 50,9 kg/m²) se fez acompanhar de uma melhoria da qualidade de vida, bem como de alterações benéficas na homeostasia glicídica, sensibilidade à insulina e na inflamação, concluindo que esta intervenção pode ter efeitos protetores no desenvolvimento de cancro através de vários mecanismos, além das referidas alterações metabólicas [79]. Numa metanálise de 2015, verificou-se uma redução do risco de carcinoma do endométrio (RR 0,40) em mulheres submetidas a cirurgia de redução do peso corporal [23]. Seguindo a mesma tendência, *Ward* e colaboradores desenvolveram um estudo de coorte retrospectivo, no qual observaram que a história prévia de cirurgia bariátrica esteve associada a uma redução do risco de neoplasia uterina maligna correspondente a 71%, atingindo os 81% quando a perda de peso era mantida após a cirurgia [23, 80]. *Neff* e restantes autores [10, 80] compararam o custo-eficácia e utilidade entre a aplicação de cuidados de rotina (dieta e exercício físico) e a cirurgia bariátrica em mulheres

com carcinoma do endométrio no estágio I de baixo risco, com um IMC médio de 40 kg/m². Verificaram que o parâmetro custo-eficácia médio da aplicação de cuidados de rotina foi de \$69295, estando associados a 8,10 QALYs (do inglês, *quality-adjusted life years*). Por outro lado, a cirurgia bariátrica esteve associada a um custo-eficácia de \$100675 e a 9,30 QALYs. Assim, a cirurgia bariátrica apresentou um rácio incremental de custo-eficácia (ICER, do inglês, *incremental cost-effectiveness ratio*) de \$26080/QALY comparativamente aos cuidados de rotina, tendo concluído que esta cirurgia é uma intervenção potencialmente custo-eficaz em mulheres obesas com carcinoma do endométrio no estágio I, de baixo risco, em parte devido à melhoria da qualidade de vida que proporciona através da redução do peso corporal.

Vários estudos têm sugerido que o uso de contraceptivos combinados pode diminuir o risco de cancro do endométrio em até 50%. No entanto, também existem evidências de que a eficácia destes fármacos pode estar reduzida em mulheres com excesso de peso ou obesidade, pelo que *Maxwell* e colaboradores sugeriram que neste grupo de mulheres, é mais vantajosa a terapêutica com contraceptivos com progestativos de alta potência. No entanto, são necessários estudos adicionais a este respeito, com o intuito de definir qual a dose ótima destes fármacos na quimioprevenção do cancro do endométrio em mulheres com elevado IMC [77]. O DIU com levonorgestrel demonstrou em alguns estudos que foi capaz de promover a regressão de hiperplasia e cancro endometrial, sendo um dos possíveis candidatos à prevenção do cancro do endométrio, embora sejam necessários estudos adicionais antes de ser instituído na prevenção desta patologia [77]. Atualmente, o tratamento médico preconizado em mulheres com hiperplasia do endométrio sem atipia consiste no uso de elevadas doses de progestativos [23, 77]. No entanto, existem evidências consideráveis de que o uso de fármacos com vista a diminuir a hipercolesterolemia e diabetes mellitus tipo 2, confere uma melhoria das comorbilidades associadas à síndrome metabólica, além da sua potencial aplicabilidade na

prevenção da proliferação e transformação maligna do tecido endometrial [23]. Além dos seus efeitos na redução dos níveis da fração LDL do colesterol e aumento da HDL, as estatinas poderão também desempenhar uma função importante na prevenção do cancro associado à síndrome metabólica, uma vez que parecem inibir o crescimento celular e a angiogénese [42]. Mais ainda, a toma de estatinas no momento do diagnóstico de cancro do endométrio mostrou melhorar o estadiamento e sobrevivência (81%) das doentes, comparativamente a mulheres não submetidas a este fármaco (74%), conforme evidenciado num estudo retrospectivo publicado em 2015 [23]. No entanto, dada a escassez de conhecimentos neste âmbito, recomenda-se a realização de estudos adicionais para comprovar esta hipótese.

Estudos epidemiológicos revelaram que indivíduos diabéticos sob tratamento com metformina apresentam menor taxa de incidência de cancro comparativamente a indivíduos sob terapêutica com sulfonilureias ou insulina. Em indivíduos diabéticos, o uso de sulfonilureias ou insulina também se associou ao aumento da taxa de mortalidade relacionada com o cancro (proporção de risco de 1,3 e 1,9 vezes, respetivamente) comparativamente ao tratamento com metformina [16]. Tais constatações deram origem à hipótese de que a metformina poderia trazer benefícios na prevenção do cancro em indivíduos diabéticos. Além disso, vários estudos têm considerado a metformina como uma opção terapêutica promissora no cancro, nomeadamente da mama [16, 17]. No entanto, no que concerne ao carcinoma do endométrio, poucos dados existem acerca da sua utilidade. *Cantrell* e colaboradores forneceram evidências de que a metformina desempenha um papel importante na inibição da proliferação em linhas celulares de carcinoma do endométrio [17, 20]. Adicionalmente, foi realizado um outro estudo em cinco mulheres jovens diagnosticadas com carcinoma do endométrio tipo 1 (estádio IA), no qual foram submetidas a um tratamento durante seis meses com metformina, estriol, progesterona e ergocriptina. Após dois anos de seguimento, os resultados histopatológicos demonstraram a presença de endométrio normal aferindo-se que,

apesar de a metformina não ter sido usada isoladamente, poderá ter contribuído para os resultados desta estratégia terapêutica [17]. Num estudo recente [23], em casos de hiperplasia atípica ou carcinoma do endométrio tipo 1, as participantes foram distribuídas em dois grupos, tendo apenas um deles recebido tratamento com metformina, duas vezes por dia durante 4 semanas antes da cirurgia. Os resultados revelaram que o uso de metformina foi associado a uma diminuição da proliferação do endométrio. Vários estudos têm sido realizados com o objetivo de determinar os mecanismos moleculares através dos quais este antidiabético oral confere uma redução da incidência de cancro, o que parece dever-se essencialmente a dois mecanismos. Em primeiro lugar, atua na redução dos níveis de insulina e insulinoresistência, que constituem importantes fatores de risco para o carcinoma do endométrio, conforme já mencionado. Em segundo, também apresenta a capacidade de ativar a AMPK, inibindo, assim, a via PI3K/AKT/mTOR [20, 23, 42]. As perspetivas atuais apontam para que a metformina possa vir a constituir um novo fármaco "antineoplásico híbrido" ao incorporar, quer os efeitos de longa duração de ação típicos dos anticorpos, permitindo reduções constantes dos níveis de insulina e glicose no sangue, quer os efeitos diretos dos agentes moleculares dirigidos às células tumorais, através da supressão do eixo PI3K/AKT/mTOR [20, 23]. No entanto, a hipótese de a metformina poder vir a ser incluída como adjuvante nos esquemas de quimioprevenção e quimioterapia no carcinoma do endométrio ainda se encontra em investigação.

Tendo em conta os efeitos benéficos da adiponectina no cancro, foram conduzidos estudos com vista a descobrir agentes análogos desta molécula. O ADP355, um agonista dos recetores desta adipocitocina já demonstrou em estudos *in vitro* ter a capacidade de reduzir a proliferação de linhas celulares de cancro da mama, de forma dose-dependente [42]. Considerando as semelhanças fisiopatológicas entre esta neoplasia e a do endométrio, poderá

também vir a constituir uma abordagem terapêutica de interesse no carcinoma do endométrio, apesar de serem necessários estudos adicionais.

As propriedades da COX-2, apresentadas anteriormente, fazem dela um alvo potencial na prevenção e tratamento do cancro e a evidência atual mostra que o uso de anti-inflamatórios não esteróides (AINEs), como a aspirina e o ibuprofeno, que inibem COX-1 e COX-2, podem prevenir o desenvolvimento de várias neoplasias ou melhorar o prognóstico de muitos tipos de cancro [18, 76]. De facto, estudos *in vitro* demonstraram a capacidade da aspirina e outros AINEs em inibir o crescimento de células tumorais do endométrio através da estimulação da apoptose, de forma dependente da dose e do tempo de exposição a estes fármacos [74, 75], pelo que a investigação através de estudos *in vivo* é recomendada, de forma a clarificar estes resultados.

No carcinoma do endométrio associado a mutações do gene *KRAS*, o bloqueio da atividade do NF-kB também poderá constituir um novo instrumento terapêutico, tendo em conta que estudos *in vitro* já demonstraram que inibidores do NF-kB originaram a diminuição de fenótipos malignos em células endometriais [67].

A eficácia do uso de anticorpos monoclonais dirigidos ao recetor do IGF-1 (IGF1R) no tratamento de várias neoplasias encontra-se sob estudo [42] e, tendo em conta o papel destes recetores na carcinogénese endometrial, podemos especular que o uso destes agentes poderá vir a desempenhar uma abordagem promissora no tratamento do carcinoma do endométrio em mulheres com síndrome metabólica. No entanto, estamos apenas no campo hipotético, carecendo esta hipótese da realização de estudos que a comprovem.

Discussão e Conclusão

Após a análise dos resultados dos estudos apresentados, depreende-se claramente que existe uma associação entre a síndrome metabólica e o carcinoma do endométrio, cuja robustez é variável dependendo não só da definição de síndrome metabólica usada, como também das características da amostra populacional inserida nos diferentes estudos. Relativamente a este último tópico, vários estudos sugerem que o risco de cancro do endométrio é superior em mulheres com um maior número de componentes da SM presentes [48-51, 53, 54].

Quando explorados em maior detalhe, verifica-se que cada um dos componentes da síndrome metabólica pode contribuir para o desenvolvimento do cancro do endométrio em proporções distintas. A maioria dos estudos é consensual ao destacar a maior relevância da obesidade e da alteração do metabolismo da glicose no processo da carcinogénese. No entanto, os dados quanto à influência da dislipidémia e hipertensão arterial mostram-se inconsistentes e inconclusivos ao longo dos diferentes estudos, pelo que a realização de investigações complementares deveria ser recomendada, de modo a permitir uma melhor compreensão sobre a influência destas variáveis. [11, 48-51, 53, 54]

Apesar dos mecanismos de associação entre as duas variáveis em estudo serem complexos, sublinha-se a influência do tecido adiposo visceral para o desenrolar dos múltiplos processos metabólicos e endócrinos que poderão estar na origem do carcinoma do endométrio. De facto, com a perda da normal função secretora do tecido adiposo, este órgão passa orquestrar aquelas que são as características major da síndrome metabólica: hiperinsulinémia, hiperestrogenismo e inflamação, todas elas cooperando no desenvolvimento do cancro do endométrio. Como foi demonstrado neste estudo de revisão, a síndrome

metabólica está associada à produção alterada de insulina, IGF-1 e hormonas sexuais, aliado à modificação da síntese de adipocitocinas, como a leptina, adiponectina e visfatina e de fatores pró-inflamatórios, como o MCP-1, TNF- α , IL-6, PCR e COX-2. Tais fatores têm a capacidade de influenciar múltiplos processos, nomeadamente as vias de sinalização responsáveis pela proliferação e sobrevivência celulares mais frequentemente envolvidas no carcinoma do endométrio tipo 1, a PI3K/AKT/mTOR e a RAS/MAPK. Verificou-se também que a desregulação metabólica promove os processos de angiogénese e de invasão celular, contribuindo desta forma para a metastização do tumor primitivo para locais à distância, que como é conhecido, se associa a resultados menos favoráveis após o tratamento e consequentemente a um pior prognóstico [16-19, 21, 23, 42, 57, 58, 62, 67, 69, 74].

Por fim, apresentaram-se algumas das implicações clínicas que o reconhecimento da associação entre a síndrome metabólica e o carcinoma do endométrio podem permitir. A este respeito, enfatiza-se em primeiro lugar a urgência da criação de novas estratégias por parte dos profissionais de saúde, que sejam eficazes na modificação dos fatores de risco metabólicos. Tais estratégias podem incluir medidas comportamentais, que compreendem a modificação da dieta e a prática de exercício físico, medidas farmacológicas, como o uso de contraceptivos, DIU, estatinas e a metformina e medidas cirúrgicas, como a cirurgia bariátrica. Em segundo, salienta-se a necessidade de criar novas abordagens terapêuticas dirigidas aos alvos moleculares envolvidos no carcinoma do endométrio e na síndrome metabólica. Neste sentido, várias investigações têm sido desenvolvidas, algumas das quais com resultados bastante promissores, nomeadamente os inibidores do NF- κ B, os AINEs, os análogos da adiponectina e, mais uma vez, a metformina [16-18, 20, 21, 23, 42, 77-80].

Em suma, a presente revisão demonstra que a síndrome metabólica constitui um evidente marcador de risco para o desenvolvimento do carcinoma do endométrio, apesar desta neoplasia apresentar uma etiologia multifatorial. A obesidade e as alterações do metabolismo

glicídico mostram ser os fatores mais significativos na relação entre as duas patologias em estudo. As alterações nos níveis da insulina e das hormonas sexuais, a inflamação crónica e a produção desregulada de adipocitocinas, evidenciaram constituir os elos de ligação entre a síndrome metabólica e o cancro do endométrio. Finalmente, tendo em conta o carácter modificável dos componentes desta síndrome, torna-se fundamental a adoção de medidas que visem a sua redução, a fim de diminuir a incidência daquela que é a neoplasia ginecológica mais comum no mundo ocidental.

Agradecimentos

Ao finalizar este trabalho, não posso deixar de agradecer a todos aqueles com quem tive o privilégio de me relacionar ao longo da sua realização e de receber da sua parte manifestações de apoio e incentivo à sua concretização. Em especial:

À Doutora Maria João Carvalho, minha orientadora, expresso o meu agradecimento pela sua constante disponibilidade, assim como pelas críticas, correções e sugestões feitas durante a orientação.

Aos meus pais e à minha irmã, por tudo aquilo que significam para mim, pela sua confiança, compreensão e incentivo.

A todos os meus amigos, pelo inestimável apoio, por me ouvirem nos momentos mais angustiantes e pelas palavras de incentivo e confiança que transmitiram.

Ao Vasco, pelo apoio, paciência e compreensão demonstrada.

A todos, o meu reconhecido e carinhoso OBRIGADA.

Referências Bibliográficas

1. WHO. GLOBOCAN 2012: Estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012. 2012; http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_population.aspx (última consulta em Fevereiro de 2017).
2. SEER Cancer Stat Facts: Endometrial Cancer. National Cancer Institute. Bethesda, MD, <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/corp.html> (última consulta em Fevereiro de 2017).
3. Amant F, Mirza MR, Koskas M, Creutzberg CL. Cancer of the corpus uteri. *Int J Gynecol Obstet.* 2015; 131:S96-S104.
4. Colombo N, Creutzberg C, Amant F, Bosse T, González-Martin A, Ledermann J, Marth C, Nout R, Querleu D, Mirza MR, Sessa C. The ESMO-ESGO-ESTRO Endometrial Consensus Working Group - ESMOESGO-ESTRO Consensus Conference on Endometrial Cancer: diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol.* 2015; 0:1-26.
5. RORENO. Registo Oncológico Nacional 2010. Instituto Português de Oncologia do Porto Francisco Gentil - EPE, ed. Porto, 2016.
6. Programa Nacional para as Doenças Oncológicas. Doenças Oncológicas em números – 2015. Ministério da Saúde - Direção-Geral de Saúde. 2015.
7. Sociedade Portuguesa de Ginecologia, Sociedade Portuguesa de Oncologia Médica, Sociedade Portuguesa de Radioterapia Oncologia, et al. Consensos Nacionais. *Cancro ginecológico.* 2016:19-41.
8. Huang P L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Dis Model Mech.* 2009; 2(5-6): 231–237.
9. Fiuza M, Cortez-Dias N, Martins S, Belo A. Síndrome metabólica em Portugal: Prevalência e implicações no risco cardiovascular – resultados do estudo VALSIM. *Ver Port Cardiol.* 2008; 27 (12): 1495-1529.
10. Esposito K, Chiodini P, Colao A. Metabolic syndrome and risk of cancer. *Diabetes Care.* 2012; 35:2402-11.
11. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Giugliano D. Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine.* 2014;45:28–36
12. Wright JD, Medel NIB, Sehouli J, Fujiwara K, Herzog T. Contemporary management of endometrial cancer. *Lancet.* 2012; 379:1352-60.

13. Colombo N, Preti E, Landonil F, Carinelli S, Colombo A, Marini C, Sessa C: Guidelines Working Group: Endometrial Cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol* 24 (Suppl 6): vi33-vi38, 2013.
14. Arafa M, Somja J, Dehan P, Kridelka F, Goffin F, Bonvier J, et al. Current concepts in the pathology and epigenetics of endometrial carcinoma. *Pathology*. 2010; 42:613-617
15. Linkov F, Edwards R, Balk J, Yurkovetsky Z, Stadterman B, Lokshin A, et al. Endometrial hyperplasia, endometrial cancer and prevention: gaps in existing research of modifiable risk factors. *Eur J Cancer*. 2008;44:1632-44.
16. Uzunlulu M, Caklili OT, Oguz A. Association between metabolic syndrome and cancer. *Ann Nutr Metab*. 2016; 68:173-179.
17. Mu N, Zhu Y, Wang Y, Zhang H, Xue F. Insulin resistance: a significant risk factor for endometrial cancer. *Gynecol Oncol*. 2012; 125:751-7
18. O'Flanagan CH, Bowers LW, Hursting SD. A weight problem: metabolic perturbations and the obesity link. *Horm Mol Biol Investig*. 2015; 23(2):47-57.
19. Wallace AE, Gibson DA, Saunders PTK, Jabbour HN. Inflammatory events in endometrial adenocarcinoma. *Journal of Endocrinology*. 2010; 206:141-157.
20. Vrachnis N, Iavazzo C, Iliodromiti Z, Sifakis S, Alexandrou A, Siristatidis C, et al. Diabetes mellitus and gynecologic cancer: molecular mechanisms, epidemiological, clinical and prognostic perspectives. *Arch Gynecol Obstet*. 2016; 293:239-246.
21. Fader AN, Arriba LN, Frasure HE, von Gruenigen VE. Endometrial cancer and obesity: Epidemiology, biomarkers, prevention and survivorship. *Gynecol. Oncol*. 2009;114:121–127.
22. Kaaks R, Lukanova A, Kurzer MS. Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11:1531–43.
23. Papatla K, Huang M, Slomovitz B. The obese endometrial cancer patient: how do we effectively improve morbidity and mortality in this patient population? *Annals of Oncology*. 2016; 27:1988-1994.
24. O'Hara AJ, Bell DW. The genomics and genetics of endometrial cancer. *Adv Genomics Genet*. 2012; 2:33-47.
25. Oliveira CF. Cancro do endométrio. *Manual de Ginecologia, Permyer Portugal*. 2009: vol II; capítulo 22: 365-78.
26. Merritt MA, Cramer DW. Molecular pathogenesis of endometrial and ovarian cancer. *Cancer Biomark*. 2010; 9.

27. Arora V, Quinn MA. Endometrial Cancer. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2012; 26: 311–24.
28. Liu F. Molecular carcinogenesis of endometrial cancer. *Taiwanese J Obstet Gynecol.* 2007; 46:26-32.
29. Nachajova M, Mersakova S, Sivakova J, Krivus S, Szepe P, Hatok J, et al. New molecular aspects of endometrial carcinoma. *Neuro Endocrinol Lett.* 2015;36:638–643.
30. Garg K, Broaddus RR, Soslow RA, Urbauer DL, Levine DA, Djordjevic B. Pathological scoring of PTEN immunohistochemistry in endometrial carcinoma is highly reproducible. *Int J Gynecolo Pathol.* 2012; 31:48-56.
31. Matias-Guiu X, Prat J. Molecular pathology of endometrial carcinoma. *Histopathology.* 2013; 62: 111-123.
32. Djordjevic B, Hennessy BT, Li J, Barkoh BA, Luthra R, Mills GB, et al. Clinical assessment of PTEN loss in endometrial carcinoma: immunohistochemistry out-performs gene sequencing. *Mod Pathol.* 2012; 25:699-708
33. Gao Q, Ye F, Xia X, Xing H, Lu Y, Zhou J, et al. Correlation between PTEN expression and PI3K/Akt signal pathway in endometrial carcinoma. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci.* 2009;29:59–63.
34. Zheng W, Baker HE, Mutter GL. Involution of PTEN-null endometrial glands with progestrin therapy. *Gynecol Oncol.* 2004; 92:1008-1013.
35. Shafiee MN, Seedhouse C, Mongan N, Chapman C, Deen S, Abu J, et al. Up-regulation of genes involved in the insulin signaling pathway (IGF1, PTEN and IGFBP1) in the endometrium may link polycystic ovarian syndrome and endometrial cancer. *Molecular and Cellular Endocrinology.* 2016;424:94–101.
36. Unwin N. The metabolic syndrome. *J R Soc Med.* 2006; 99:457-62.
37. O'Neill S, O'Driscoll L. Metabolic syndrome: a closer look at the growing epidemic and its associated pathologies. *Obesity reviews.* 2015; 16:1-12.
38. WHO. Fact sheet: Obesity and overweight. Updated June 2016; <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/> (última consulta em Fevereiro de 2017)
39. Alberti G, Zimmet P, Shaw J. The IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation. 2006.
40. Kitson SJ, Evans DG, Crosbie EJ. Identifying high-risk women for endometrial cancer prevention strategies:proposal of an endometrial cancer risk prediction model. *Cancer Prevention Research.* 2017;10(1):1-13.

41. Coelho M, Oliveira T, Fernandes R. Biochemistry of adipose tissue: an endocrine organ. *Arch Med Sci.* 2013; 9(2): 191-200.
42. Mendonça FM, de Sousa FR, Barbosa AL, Martins SC, Araújo RL, Soares R, Abreu C. Metabolic syndrome and risk of cancer: which link? *Metabolism.* 2015; 64(2):182-9.
43. Lee B, Lee J. Cellular and molecular players in adipose tissue inflammation in the development of obesity-induced insulin resistance. *Biochim Biophys Acta.* 2014; 1842(3):446-462.
44. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *The Lancet.* 2005; 365: 1415-1428.
45. Russo A, Autelitano M, Bisanti L. Metabolic syndrome and cancer risk. *Eur J Cancer.* 2008; 44:293-7.
46. Stocks T, Bjørge T, Ulmer H, Manjer J, Haggstrom C, Nagel G, et al. Metabolic risk score and cancer risk: pooled analysis of seven cohorts. *Intl J Epidemiol.* 2015; 44:1353-1363.
47. Esposito K, Capuano A, Giugliano D. Metabolic syndrome: holistic or reductionist? *Endocrine.* 2014; 45:362-364.
48. Cust AE, Kaaks R, Friedenreich C, Bonnet F, Laville M, Tjønneland A, et al. Metabolic syndrome, plasma lipid, lipoprotein and glucose levels, and endometrial cancer risk in the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition (EPIC). *Endocr Relat Cancer.* 2007;14:755–67.
49. Zhang Y, Liu Z, Yu X, Zhang X, Lu S, Chen X, et al. The association between metabolic abnormality and endometrial cancer: a large case-control in China. *Gynecol Oncol.* 2010;117(1):41–6.
50. Rosato V, Zucchetto A, Bosetti C, Dal Maso L, Montella M, Pelucchi C, et al. Metabolic syndrome and endometrial cancer risk. *Ann Oncol.* 2010;22:884–9. doi:10.1093/annonc/mdq464.
51. Friedenreich CM, Biel RK, Lau DCW, Csizmadi I, Courneya KS, Magliocco AM, et al. Case-control study of the metabolic syndrome and metabolic risk factors for endometrial cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011;20:2384–2395.
52. Ni J, Zhu T, Zhao L, Che F, Chen Y, Shou H, Yu A. Metabolic syndrome is an independent prognostic factor for endometrial adenocarcinoma. *Clin Tranl Oncol.* 2015; 17:835–9
53. Bjørge T, Stocks T, Lukanova A, Tretli S, Selmer R, Manjer J, et al. Metabolic syndrome and endometrial carcinoma. *Am J Epidemiol.* 2010;171:892–902.

54. Trabert B, Wentzensen N, Felix AS, Yang HP, Sherman ME, Brinton LA. Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in the United States: a study in the SEER-medicare linked database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2015;24:251–257.
55. Craig ER, Londoño AI, Norian LA, Arend RC. Metabolic risk factors and mechanisms of disease in epithelial ovarian cancer: a review. *Gynecologic Oncology.* 2016; 143: 674–683.
56. Park J, Morley TS, Kim M, Clegg DH, Scherer PE. Obesity and cancer-mechanisms underlying tumour progression and recurrence. *Nat Rev Endocrinol.* 2014; 10(8):455-465.
57. De Pergola G, Silvestris F. Obesity as a major risk factor for cancer. *J Obesity.* 2013; 2013:291546.
58. Cowey S, Hardy RW. The metabolic syndrome: a high-risk state for cancer? *Am J Pathol.* 2006; 169(5):1505-1522.
59. Braun S, Bitton-Worms K, LeRoith D. The link between the metabolic syndrome and cancer. *Int J Sci.* 2011; 7(7):1003-1015.
60. Villavicencio A, Aguilar G, Arguello G, Dunner C, Gabler F, Soto F, et al. The effect of overweight and obesity on proliferation and activation of AKT and ERK in human endometria. *Gynecol Oncol.* 2010;117:96–102.
61. Sharma D, Saxena NK, Vertino PM, Anania FA. Leptin promotes the proliferative response and invasiveness in human endometrial cancer cells by activating multiple signal-transduction pathways. *Endocr Relat Cancer.* 2016; 13(2):629-640.
62. Liu Y, Lv L, Xiao W, Gong C, Yin J, Wang D, et al. Leptin activates STAT2 and ERK1/2 pathways and induces endometrial cancer cell proliferation. *J Huazhong Univ Sci Technol.* 2011; 31(3):365-370.
63. Zheng F, Shi J, Long Y, Tian Y, Li X, Zhao AZ, et al. Adiponectin and endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cell Physiol Biochem.* 2015; 36:1670-78.
64. Li, Z, Yang X, Yao Y, Han W, Li B. Circulating adiponectin levels and risk of endometrial cancer: systematic review and meta-analysis. *Experimental and Therapeutic Medicine.* 2016; 11:2305-2313.
65. Nagaraju GP, Rajitha B, Aliya S, Kotipatruni KP, Madanraj AS, Hammond A, et al. The role of adiponectin in obesity- associated female-specific carcinogenesis. *Cytokine & Growth Factor Reviews.* 2016; 31:37-48.
66. Tian W, Zhu Y, Wang Y, Teng Y, Zhang H, Liu G, et al. Visfatin, a potential biomarker and prognostic factor for endometrial cancer. *Gynecol Oncol.* 2013; 129:505-512.

67. Mizumoto Y, Kyo S, Kiyono T, Takakura M, Nakamura M, Maida Y, et al. Activation of NF- κ B is a novel target of KRAS-induced endometrial carcinogenesis. *Clin Cancer Res.* 2011; 17(6):1341-50.
68. Dossus L, Rinaldi S, Becker S, Lukanova A, Tjonneland A, Olsen A. Obesity, inflammatory markers, and endometrial cancer risk: a prospective case-control study. *Endocrine-Related Cancer.* 2010; 17:1007-1019.
69. Dossus L, Lukanova A, Rinaldi S, Allen N, Cust AE, Becker S, et al. Hormonal metabolic, and inflammatory profiles and endometrial cancer risk within the EPIC cohort-a factor analysis. *Am J Epidemiol.* 2013; 177:787-799
70. Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, Pandey MK, Sethi G. Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochemical Pharmacology.* 2006;72:1605-21.
71. Dossus L, Becker S, Rinaldi S, Lukanova A, Tjonneland A, Olsen A. Tumor necrosis factor (TNF)- α , soluble TNF receptors and endometrial cancer risk: the EPIC study. *Int J Cancer.* 2010; 129:2032-37.
72. Slater M, Cooper M, Murphy CR, Human growth hormone and interleukin-6 are upregulated in endometriosis and endometrioid adenocarcinoma. *Acta histochemical.* 2006; 108:13-18.
73. Wang T, Rohan TE, Gunter MJ, Xue X, Wactawski-Wende J, Rajpathak SN, et al. A prospective study of inflammation markers and endometrial cancer risk in postmenopausal hormone non-users. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011; 20(5): 971–977.
74. Modugno F, Ness RB, Chen C, Weiss NS. Inflammation and endometrial cancer: a hypothesis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2005; 14(12):2840-47.
75. Nasir A, Boulware D, Kaiser HE, Lancaster JM, Coppola D, Smith PV, et al. Cyclooxygenase-2 (COX-2) expression in human endometrial carcinoma and precursor lesions and its possible use in cancer chemoprevention and therapy. *In vivo.* 2007; 21:35-44.
76. Simpson ER, Brown KA. Minireview: obesity and breast cancer: a tale of inflammation and dysregulated metabolism. *Molecular Endocrinology.* 2013;27: 715–725.
77. Schmandt RE, Inglesias DA, Co NN, Lu KH. Understanding obesity and endometrial cancer risk: opportunities for prevention. *Am J Obstet Gynecol.* 2011; 205:518-25.
78. Patel AV, Feigelson HS, Talbot JT, McCullough ML, Rodriguez C, Patel CP, et al. The role of body weight in the relationship between physical activity and endometrial cancer: results from a large cohort of US women. *Int J Cancer.* 2008; 123: 1877-1882.

79. Modesitt SC, Hallowll PT, Slack-Davis JK, Michalek RD, Atkins KA, Kelley SL, et al. Women at extreme risk for obesity-related carcinogenesis: baseline endometrial pathology and impact of bariatric surgery on weight, metabolic profiles and quality of life. *Gynecol Oncol.* 2015; 138:238-245.
80. Neff R, Havrilesky LJ, Chino J, O'Malley DM, Cohn DE. Bariatric surgery as a means to decrease mortality in women with type I endometrial cancer – An intriguing option in a population at risk for dying of complications of metabolic syndrome. *Gynecol Oncol* 2015; 138: 597-602.

Anexo I

Anexo I. Influência dos componentes da síndrome metabólica no carcinoma do endométrio

Artigo	Características do estudo	Principais resultados (risco, IC 95%)				
		Síndrome metabólica	Excesso de peso/ obesidade	Alterações do metabolismo glicídico	Dislipidémia	Hipertensão arterial
<i>Cust et al.</i> 2007 [48]	Estudo caso- controlo 284 Casos de CE	2,12 (1,51-2,97)	PC ≥88cm: 2,00 (1,41-2,84)	Hiperglicemia/DM: 1,33 (0,78-2,27)	↑ TG: 1,14 (0,91-1,75) ↓ C-HDL: 1,34 (0,96-1,87)	0,95 (0,67-1,34)
<i>Zhang et al.</i> 2010 [49]	Estudo caso- controlo 942 Casos de CE	2,94 (2,45-3,53)	Excesso de peso: 1,51 (1,26-1,81) Obesidade: 6,15 (3,98-9,51)	Hiperglicemia e/ou DM2: 4,12 (3,32-5,11)	↑ TG: 1,25 (1,05-1,49) ↓ C-HDL: 2,40 (1,90-3,01)	6,341 (4,53-8,88)
<i>Rosato et al.</i> 2010 [50]	Estudo caso- controlo 454 Casos de CE	2,77 (1,74-4,40)	PC > 88cm ou IMC ≥ 30 Kg/m2: 2,23 (1,69-2,93)	DM2: 2,18 (1,40-3,41)	↑ TG: 1,20 (0,86-1,68) C-HDL: N/A	1,77 (1,34-2,34)
<i>Friedenreich et al.</i> 2011 [51]	Estudo caso- controlo 515 Casos de CE	1,53 (1,17-2,00)	PC ≥88 cm: 1,57 (1,18-2,08)	Hiperglicemia em jejum: 1,31 (1,03-1,67)	↑ TG : 0,97 (0,74-1,29) ↓ C-HDL: 0,92 (0,66-1,27)	1,57 (1,18-2,09)
<i>Bjorge et al.</i> 2010 [53]	Estudo de coorte 917 Casos de CE	1,37 (1,28-1,46)	1,46 (1,38-1,53)	1,16 (1,10-1,23)	↑ TG: 1,17 (1,09-1,24) ↑ Colesterol total: 0,98 (0,91-1,05) C-HDL: N/A	1,20 (1,13-1,28)
<i>Trabert et al.</i> 2015 [54]	Estudo caso- controlo 16323 Casos de CE	1,39 (1,32-1,47)	1,95 (1,80-2,11)	Hiperglicemia em jejum: 1,36 (1,30-1,43)	↑ TG: 1,13 (1,08-1,18) C-HDL: N/A	1,31 (1,25-1,36)

RR- risco relativo; IC – intervalo de confiança; CE – cancro do endométrio; IMC – índice de massa corporal; DM – diabetes mellitus; TG – triglicérideos; C-HDL – lipoproteína de baixa densidade do colesterol; PC – perímetro da cintura; N/A – não avaliado.