

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=ca>

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=es>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

SÍNDROME METABÓLICO E INCIDENCIA Y MORTALIDAD POR CÁNCER ENTRE LA POBLACIÓN CATALANA

TOMÀS LÓPEZ JIMÉNEZ

TESIS DOCTORAL UAB 2025

Directores de la tesis

Dra. Diana Puente Baliarda

Dr. Oleguer Plana Ripoll

Tutor

Dr. Albert Navarro Giné

Universitat Autònoma de Barcelona

Facultat de Medicina

**Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia i de
Medicina Preventiva i Salut Pública**

Programa de Doctorat en Metodologia de la Recerca Biomèdica i Salut Pública

Barcelona, Febrero 2025



AGRADECIMIENTOS

A lo largo de estos años dedicados a la tesis en el IDIAPJGol, he tenido la suerte de estar rodeado de personas increíbles que han iluminado mi camino. Cada etapa de este viaje ha estado marcada por el apoyo, el cariño y las enseñanzas de quienes me han acompañado, y este apartado es mi forma de expresarles mi más profundo agradecimiento.

En primer lugar, quiero reconocer a Diana Puente, quien sembró la semilla de esta tesis. Fue su lucha y esfuerzo los que consiguieron el proyecto FIS que la haría posible. Diana no sólo ha sido mi compañera de trabajo, sino también una amiga en quien siempre he encontrado apoyo y complicidad.

Cuando llegó el momento de dar el salto y asumir el reto de realizar esta tesis, fue Concepción Violán quien me animó a lanzarme de lleno. Hasta entonces, mi rol había sido técnico y estadístico en diferentes proyectos, pero llegó mi oportunidad. Con una decisión clara, elegí a dos directores excepcionales: Diana Puente, quien me guio con su experiencia en epidemiología del cáncer, y Oleguer Plana Ripoll, que me ayudó a navegar en el terreno metodológico y estadístico. Esta tesis no habría sido posible sin ellos, y les estaré siempre agradecido. Diana, con su infinita paciencia y cercanía diaria, ha sido mi apoyo constante en los momentos buenos y malos. Oleguer, a pesar de la distancia, se convirtió en un referente durante mi estancia en Aarhus, donde su trato como amigo y mentor dejó una huella imborrable en mi vida profesional y personal.

A lo largo de este camino, he experimentado momentos de gloria y también de dificultad. En los días más oscuros, fue Anna Berenguer quien me sostuvo con su apoyo incondicional, tanto moral como profesional. No sé dónde estaría hoy sin ella, y nunca podré agradecerle lo suficiente.

Mis compañeros de despacho, Albert Roso y Lucía Carrasco, han sido mucho más que colegas. Juntos hemos compartido penas y alegrías, luchas y triunfos, y siempre nos hemos apoyado como amigos, estudiantes de doctorado y estadísticos. También quiero reconocer a mis amigos de UEMAmpliat, Marc, Ramon, Carles, Bryan, Silvia, Magda, Thelma, Montse y Maria, con quienes siempre había un lugar para la risa, las cervezas y los juegos que aliviaban el peso del día a día. Y, cómo no, a mis compañeras del club Ágora/Crític, especialmente Constanza, Laura, Andrea y Matthew, que siempre han sido fuente de debate y crecimiento.

A nivel estadístico, nunca me sentí solo. Además del apoyo de Oleguer, siempre pude contar con el grupo de estadísticos del IDIAPJGol, que estuvieron allí cuando más los necesitaba. Un abrazo especial a quienes me ayudaron con técnicas de matching e imputación múltiple.

Y en general, a todos los compañeros del IDIAPJGol, que en un momento u otro han estado y me han acompañado en este viaje.

A Arantxa, mi compañera, mi prometida y mi futura esposa, no tengo palabras para expresar cuánto le debo. En los días difíciles, siempre estaba ahí con una sonrisa y el cariño que me impulsaba a seguir adelante. Su amor ha sido mi faro y mi refugio.

Mi historia en la investigación comenzó en el IMIM, un lugar donde descubrí mi pasión por la ciencia y aprendí a ser investigador. A todos los amigos que allí hice, especialmente a José y Magda, gracias por ser parte de mi inicio en este camino.

También quiero dedicar un pensamiento especial a Marina. Aunque nuestros encuentros son pocos y breves, su recuerdo siempre trae luz a mis días. Marina me enseñó que la felicidad puede encontrarse incluso en los días más difíciles, y, de alguna forma, siento que ella también ha estado a mi lado en esta tesis.

No puedo cerrar este apartado sin mencionar a mis amigos de toda la vida: Mike, Miguelón, Antonio, Raúl y David, junto a los amigos de Nit&Mal. Juntos hemos compartido risas, y buenos momentos. Su amistad única ha sido un refugio de alegría en este viaje.

Por último, pero no menos importante, agradezco a mi madre, mi mayor inspiración. Gracias por permitirme tomar mis propias decisiones, por respetar siempre mis elecciones y por apoyarme incondicionalmente en cada paso que he dado hasta llegar aquí. Todo lo que he logrado es gracias a ella.

Agradezco profundamente a todos por haber sido parte de este recorrido. Esta tesis no solo es un logro personal, sino también el reflejo del apoyo y la contribución de cada uno de vosotros.

ÍNDICE

Listado de abreviaturas.....	7
Resumen	9
1. INTRODUCCIÓN	16
1.1 Cáncer	17
1.1.1 Epidemiología del cáncer	17
1.1.2 Distribución geográfica y tendencias globales.....	17
1.1.3 Incidencia y mortalidad	18
1.1.4 Factores de riesgo.....	23
1.2 Síndrome Metabólico	24
1.2.1 Definición y criterios diagnósticos.....	24
1.2.2 Epidemiología del síndrome metabólico.....	25
1.3 Relación entre el síndrome metabólico y cáncer	27
1.3.1 Bases biológicas y evidencia	29
1.3.2 Diferencias por sexo.....	30
1.3.3 Tratamiento y complicaciones	30
1.4 RWD en la investigación de cáncer y síndrome metabólico	32
2. JUSTIFICACIÓN	34
3. HIPÓTESIS.....	36
4. OBJETIVOS	38

5. MATERIAL Y MÉTODOS	40
5.1 Diseño	41
5.1.1 Estudio 1 – Objetivo 1	41
5.1.2 Estudio 2 – Objetivos 2 y 3	41
5.1.3 Estudio 3 – Objetivos 4 y 5	42
5.2 Fuentes de información	43
5.3 Población de estudio	45
5.3.1 Población del estudio 1	46
5.3.2 Población del estudio 2	48
5.3.3 Población del estudio 3	50
5.4 Variables	51
5.4.1 Variables dependientes	51
5.4.2 Variables independientes	52
5.5 Análisis estadísticos	54
5.5.1 Estudio 1 – Objetivo 1	54
5.5.2 Estudio 2 – Objetivos 2 y 3	54
5.5.3 Estudio 3 – Objetivos 4 y 5	56
5.6 Consideraciones éticas	57
6. RESULTADOS	58
6.1 Artículo 1: López-Jiménez et al. PLoS ONE 2022	60
6.2 Artículo 2: López-Jiménez et al. Cancer Medicine 2024	79
6.3 Artículo 3: López-Jiménez et al. BMC Public Health 2025	95

7. DISCUSION	109
7.1 Comparativa con otros estudios.....	110
7.2 Fortalezas y limitaciones	118
7.3 Implicaciones de los resultados y futuras líneas de investigación	123
7.4 Resumen de la discusión por artículos	124
8. CONCLUSIONES	125
9. REFERENCIAS	128
10. APÉNDICE	142
10.1 Artículo protocolo: Puente et al. BMJ Open 2019.....	143

LISTADO DE ABREVIATURAS:

AHA/NHLBI: American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute.

ATC: Sistema de Clasificación Química Terapéutica Anatómica (Anatomical Therapeutic Chemical Classification)

CIE-10: Clasificación Internacional de Enfermedades - 10.^a Revisión

HDL: High Density Lipoprotein (lipoproteínas de alta densidad)

HR: Hazard Ratio

HTA: Hipertensión Arterial

IARC: Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer

IC: Intervalo de Confianza

IDF: Federación Internacional de Diabetes

IDIAPJGol: Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina

IMC: Índice de Masa Corporal

INE: Instituto Nacional de Estadística

ISPOR: International Professional Society for Health Economics and Outcomes Research

LYL: Años de Vida Perdidos (Years of Life Lost)

MEDEA: Mortalidad en áreas pequeñas Españolas y Desigualdades Socioeconómicas y Ambientales

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

OMS: Organización Mundial de la Salud

OR: Odds ratio

RLE: Esperanza de Vida Restante (Remaining Life Expectancy)

RR: Risk Ratio

RWD: Real World Data

RWE: Real World Evidence

SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica

SIDIAP: Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria

SM: Síndrome Metabólico

TG: Triglicéridos

UE: Unión Europea

RESUMEN

Resumen

El síndrome metabólico (SM), caracterizado por una combinación de obesidad, dislipidemia, hipertensión arterial y resistencia a la insulina, representa un desafío global en salud pública. Esta tesis examina en profundidad cómo el SM afecta la incidencia, la supervivencia y la esperanza de vida restante (RLE) en 13 tipos de cáncer (colorrectal, próstata, hígado, vejiga, endometrio, páncreas, mama, pulmón, riñón, tiroides, linfoma de Hodgkin, linfoma de no Hodgkin y leucemia). El estudio utiliza una base de datos poblacional de Cataluña (SIDIAP) con casi seis millones de individuos, junto con los datos de mortalidad del Instituto Nacional de Estadística (INE). Mediante el uso de diseños epidemiológicos de casos y controles y de cohortes, combinados con métodos estadísticos avanzados, esta investigación proporciona un análisis sólido y una comprensión integral de estas interacciones complejas.

Los resultados demuestran una asociación estadísticamente significativa entre el SM y un incremento en el riesgo de cánceres como endometrio, hígado, riñón, páncreas, tiroides, leucemia, vejiga, colorrectal, linfoma no Hodgkin, pulmón y mama postmenopáusico. Cabe destacar que la acumulación de componentes del SM eleva el riesgo de cáncer más que los componentes individuales. Este hallazgo resalta la necesidad de abordar el SM como una entidad integrada en lugar de centrarse únicamente en sus elementos aislados.

El análisis revela que las combinaciones específicas de componentes del SM influyen de manera significativa en el riesgo de cáncer. Algunas combinaciones, como una reducción en las lipoproteínas de alta densidad (HDL) junto con glucemia elevada, tienen un impacto particularmente elevado en la incidencia de cáncer. Aunque estos dos factores presentan la mayor influencia en ambos sexos cuando se examinan de manera individual, al analizar las combinaciones de dos componentes se observa que en hombres la asociación "HDL+Glucemia" es la más determinante, mientras que en mujeres destaca la combinación "HDL+Hipertensión Arterial".

En los análisis de supervivencia, los resultados indican que el SM reduce significativamente la RLE tras un diagnóstico de cáncer, con diferencias marcadas según el sexo. En hombres, los cánceres de hígado, pulmón y vejiga muestran las mayores reducciones en la RLE, mientras que en mujeres los más afectados son los cánceres ginecológicos, como el endometrial y el de mama. Estos hallazgos destacan la importancia de integrar consideraciones de sexo en la gestión del cáncer en pacientes con SM, abordando diferencias biológicas y hormonales.

El uso de métricas como los años de vida perdidos (LYL) añade una perspectiva única al análisis y permite una evaluación más completa del impacto del SM en la

supervivencia. Los resultados de LYL son complementarios a los de RLE, además se observa un aumento en los LYL por cáncer conforme se incrementa el número de componentes del SM, mientras que los LYL por otras causas disminuyen. Combinando estas métricas con herramientas como las curvas de Kaplan-Meier, se obtiene una comprensión detallada del impacto del SM en horizontes temporales tanto inmediatos como prolongados, ofreciendo datos valiosos para el diseño de intervenciones más personalizadas y efectivas.

Los resultados de esta investigación presentan implicaciones significativas para la salud pública, subrayando la necesidad de estrategias preventivas que aborden el SM de forma global. Las diferencias observadas entre hombres y mujeres refuerzan la relevancia de adaptar las intervenciones según el sexo, considerando las variaciones biológicas y de estilo de vida. Asimismo, los hallazgos resaltan la importancia de incorporar la salud metabólica en las políticas de prevención del cáncer, buscando reducir la carga de ambas enfermedades de manera conjunta.

En conclusión, a medida que se incrementa el número de componentes del SM, también aumentan el riesgo y la incidencia de cáncer, así como disminuye la esperanza de vida y su RLE en personas con diagnóstico de cáncer. La combinación de mayor riesgo de cáncer, tanto en hombres como en mujeres, fue “HDL+Glucemia+Hipertensión Arterial”. Esta tesis aporta evidencia sólida sobre el impacto del SM en la incidencia y progresión del cáncer. Al integrar análisis innovadores con datos poblacionales de alta calidad, este trabajo ofrece una base para mejorar las estrategias de salud pública y las prácticas clínicas, ayudando en última instancia a mitigar el impacto dual del SM y las enfermedades oncológicas.

Abstract

Metabolic Syndrome (MS), characterized by a combination of obesity, dyslipidemia, hypertension, and insulin resistance, presents a significant global public health challenge. This thesis provides an in-depth examination of how MS affects the incidence, survival, and remaining life expectancy (RLE) of 13 types of cancer (colorectal, prostate, liver, bladder, endometrial, pancreatic, breast, lung, kidney, thyroid, Hodgkin's lymphoma, non-Hodgkin's lymphoma, and leukemia). The study utilizes a population-based database from Catalonia (SIDIAP) covering nearly six million individuals, alongside mortality data from the National Institute of Statistics (INE). By employing epidemiological case-control and cohort designs combined with advanced statistical methods, this research offers a robust and comprehensive analysis understanding of these complex interactions.

The findings demonstrate a statistically significant association between MS and an increased risk of cancers, including endometrial, liver, kidney, pancreatic, thyroid, leukemia, bladder, colorectal, non-Hodgkin's lymphoma, lung, and postmenopausal breast cancer. Notably, the accumulation of MS components increases cancer risk beyond the effect of individual components. This finding underscores the need to address MS as a holistic entity rather than focusing solely on its isolated elements.

The analysis reveals that specific combinations of MS components significantly impact cancer risk. Some combinations, such as reduced high-density lipoproteins (HDL) along with elevated blood glucose levels, have a particularly strong influence on cancer incidence. While these two factors individually exert the greatest effect in both sexes, when analyzing combinations of two components, the "HDL+ Glucose" association is the most significant in men, whereas in women, the "HDL+Hypertension" combination stands out.

In survival analyses, the results indicate that MS significantly reduces RLE after a cancer diagnosis, with marked differences by sex. In men, liver, lung, and bladder cancers show the greatest reductions in RLE, whereas in women, gynecological cancers, such as endometrial and breast cancer, are the most affected. These findings highlight the importance of integrating sex considerations into cancer management for MS patients, addressing biological and hormonal differences.

The use of metrics such as life years lost (LYL) provides a unique perspective to the analysis, enabling a more comprehensive assessment of MS's impact on survival. The LYL results complement those of RLE, showing that LYL due to cancer increases as the number of MS components rises, while LYL from other causes decreases. By combining these metrics with tools such as Kaplan-Meier curves, this study provides a detailed understanding of MS's impact on both immediate and long-term

survival horizons, offering valuable insights for designing more personalized and effective interventions.

The findings of this research have significant public health implications, underscoring the need for preventive strategies that address MS holistically. The observed differences between men and women reinforce the relevance of tailoring interventions based on sex, considering both biological and lifestyle variations. Furthermore, the results highlight the need to incorporate metabolic health into cancer prevention policies to jointly reduce the burden of both diseases.

In conclusion, as the number of MS components increases, cancer risk and incidence rise, while life expectancy and RLE decrease in individuals with a cancer diagnosis. The highest-risk combination for cancer, in both men and women, was “HDL+Glucose+Hypertension.” This thesis provides strong evidence on the impact of MS on cancer incidence and progression. By integrating innovative analyses with high-quality population data, this work establishes a foundation for improving public health strategies and clinical practices, ultimately helping to mitigate the dual impact of MS and oncological diseases.

Resum

La síndrome metabòlica (SM), caracteritzat per una combinació d'obesitat, dislipèmia, hipertensió arterial i resistència a la insulina, representa un desafiament global en salut pública. Aquesta tesi examina en profunditat com la SM afecta la incidència, la supervivència i l'esperança de vida restant (RLE) en 13 tipus de càncer (colorectal, pròstata, fetge, bufeta, endometri, pàncrees, mama, pulmó, ronyó, tiroide, limfoma de Hodgkin, limfoma de no Hodgkin i leucèmia). L'estudi utilitza una base de dades poblacional de Catalunya (SIDIAP) amb gairebé sis milions d'individus, juntament amb la dades de mortalitat de l'Institut Nacional d'Estadística (INE). Mitjançant l'ús de dissenys epidemiològics de casos i controls i de cohorts, combinats amb mètodes estadístics avançats, aquesta investigació proporciona una anàlisi sòlida i una comprensió integral d'aquestes interaccions complexes.

Els resultats demostren una associació estadísticament significativa entre la SM i un increment en el risc de càncers com a endometri, fetge, ronyó, pàncrees, tiroide, leucèmia, bufeta, colorectal, limfoma no Hodgkin, pulmó i mama postmenopàusic. Cal destacar que l'acumulació de components de la SM eleva el risc de càncer més que els components individuals. Aquesta troballa ressalta la necessitat d'abordar la SM com una entitat integrada en lloc de centrar-se únicament en els seus elements aïllats.

L'anàlisi revela que les combinacions específiques de components de la SM influeixen de manera significativa en el risc de càncer. Algunes combinacions, com una reducció en les lipoproteïnes d'alta densitat (HDL) juntament amb glucèmia elevada, tenen un impacte particularment elevat en la incidència de càncer. Si bé, individualment, aquests dos factors presenten la major influència en tots dos sexes, en analitzar les combinacions de dos components s'observa que en homes l'associació "HDL+Glucèmia" és la més determinant, mentre que en dones destaca la combinació "HDL+Hipertensió Arterial".

En les anàlisis de supervivència, els resultats indiquen que la SM redueix significativament la RLE després d'un diagnòstic de càncer, amb diferències marcades segons el sexe. En homes, els càncers de fetge, pulmó i bufeta mostren les majors reduccions en la RLE, mentre que en dones els més afectats són els càncers ginecològics, com l'endometrial i el de mama. Aquestes troballes destaquen la importància d'integrar consideracions de sexe en la gestió del càncer en pacients amb SM, abordant diferències biològiques i hormonals.

L'ús de mètriques com els anys de vida perduts (LYL) afegeix una perspectiva única a l'anàlisi, permetent una avaluació més completa de l'impacte de la SM en la supervivència. Els resultats de LYL són complementaris als de RLE, a part que

s'aprecia que s'observa un augment en els LYL per càncer conforme s'incrementa el nombre de components de la SM, mentre que els LYL per altres causes disminueixen. Combinant aquestes mètriques amb eines com les corbes de Kaplan-Meier, s'obté una comprensió detallada de l'impacte de la SM en horitzons temporals tant immediats com prolongats, oferint dades valuoses per al disseny d'intervencions més personalitzades i efectives.

Els resultats d'aquesta recerca presenten implicacions significatives per a la salut pública, subratllant la necessitat d'estratègies preventives que abordin la SM de manera global. Les diferències observades entre homes i dones reforcen la rellevància d'adaptar les intervencions segons el sexe, considerant les variacions biològiques i d'estil de vida. Així mateix, les troballes ressalten la importància d'incorporar la salut metabòlica en les polítiques de prevenció del càncer, buscant reduir la càrrega de totes dues malalties de manera conjunta.

En conclusió, a mesura que s'incrementa el nombre de components de la SM, també augmenten el risc i la incidència de càncer, així com disminueix l'esperança de vida i la seva RLE en persones amb diagnòstic de càncer. La combinació de més risc de càncer, tant en homes com en dones, va ser "HDL+Glucèmia+Hipertensió Arterial". Aquesta tesi aporta evidència sòlida sobre l'impacte de la SM en la incidència i progressió del càncer. En integrar anàlisis innovadores amb dades poblacionals d'alta qualitat, aquest treball ofereix una base per a millorar les estratègies de salut pública i les pràctiques clíniques, ajudant en última instància a mitigar l'impacte dual de la SM i les malalties oncològiques.

1.INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Este apartado establece el marco conceptual fundamental para contextualizar la investigación presentada. En primer lugar, se analiza el cáncer, reconocido como una de las principales causas de muerte a nivel global. A continuación, se detalla el síndrome metabólico (SM), una agrupación de disfunciones metabólicas interrelacionadas cuya prevalencia continúa en aumento. Después se explora la conexión existente entre el SM y el cáncer, sentando las bases para comprender la importancia de este estudio. Por último, se explica el contexto de las investigaciones con información de Real Word Data (RWD).

1.1 CÁNCER

1.1.1 Epidemiología del cáncer

En los últimos años, la carga del cáncer ha seguido aumentando a nivel mundial, con diferencias notables según la región, el sexo, la edad y diversos factores demográficos y socioeconómicos. El riesgo de desarrollar cáncer incrementa considerablemente con la edad, destacándose en personas mayores de 50 años. Mientras el cáncer de mama y de próstata son específicos de un sexo, otros, como el de pulmón y colorrectal, afectan a ambos sexos con altas incidencias. En 2022, se reportaron 2,5 millones de nuevos diagnósticos de cáncer de pulmón y 1,8 millones de cáncer colorrectal, reflejando su alta incidencia a nivel mundial [1-3].

1.1.2 Distribución geográfica y tendencias globales

El cáncer no afecta a todas las regiones del mundo de la misma manera. Las tasas de incidencia y mortalidad varían considerablemente, con diferencias marcadas entre las naciones de ingresos altos y aquellas en vías de desarrollo [4,5]. En países con altos niveles socioeconómicos, como Europa Occidental, EE.UU. y Canadá, el incremento en la incidencia de cáncer se asocia con factores como el tabaquismo, la obesidad y el consumo de alcohol, además de un envejecimiento poblacional que aumenta la exposición a estos riesgos [6,7]. Sin embargo, estos países también suelen tener sistemas de salud más robustos, que permiten una mejor detección temprana y tratamientos más efectivos, lo que a menudo resulta en tasas de supervivencia más altas [6,8].

En España, las áreas urbanas presentan tasas más altas debido a factores ambientales y socioeconómicos. Así, los niveles socioeconómicos bajos se

asocian con mayor riesgo, menor supervivencia y mayores tasas de mortalidad, influenciados por factores como tabaquismo y acceso desigual a la salud [9-12].

1.1.3 Incidencia y mortalidad

Incidencia

El cáncer ocupa un lugar prominente entre las principales causas de enfermedad y mortalidad a nivel global, planteando un reto significativo para los sistemas sanitarios. Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), en 2022 se registraron aproximadamente 20,0 millones de nuevos casos de cáncer en todo el mundo [1,2]. En Europa, se estima que más de 3,7 millones de nuevos casos se diagnostican cada año [13].

En España, la incidencia del cáncer ha mostrado un aumento continuo en las últimas décadas, impulsado en parte al aumento de la exposición a diversos determinantes asociado al riesgo [3]. Según los datos de la Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM), en 2020 se estimaron alrededor de 277.000 nuevos casos de cáncer en el país, con incidencias ajustadas por edad de 601,2 y 420,1 casos por 100.000 habitantes en hombres y mujeres, respectivamente. En España, los cánceres más frecuentes incluyen el de mama, próstata, colorrectal, pulmón y vejiga [3].

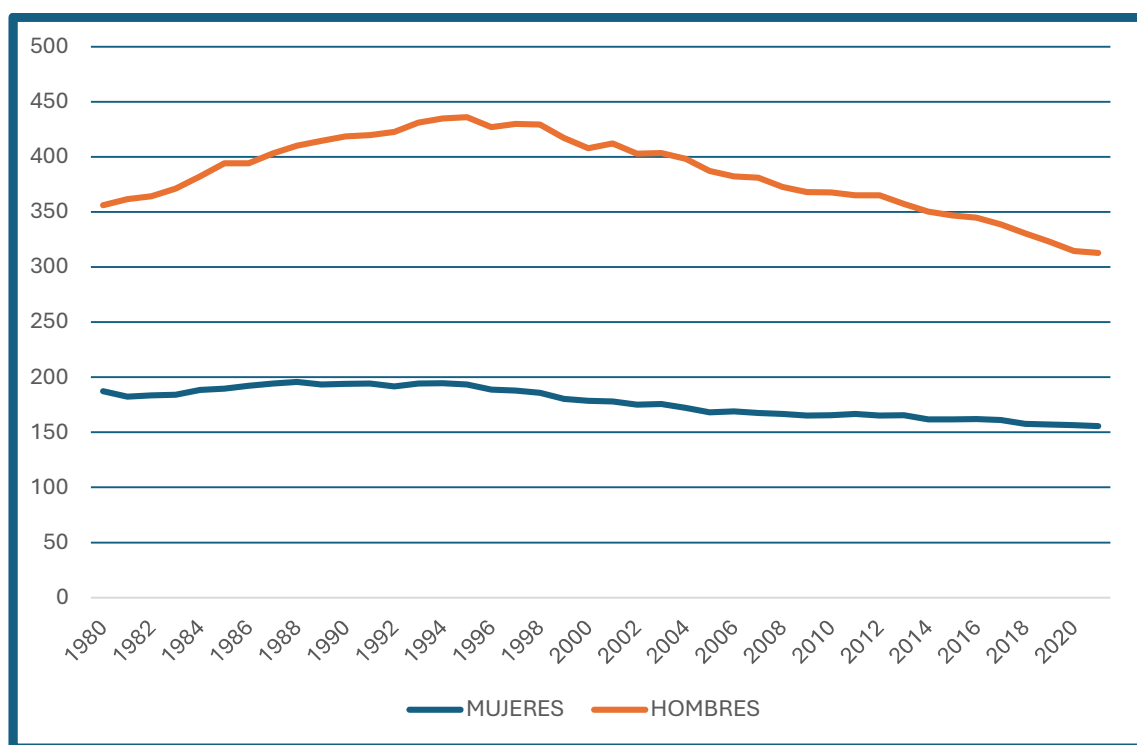
En Cataluña, una de las regiones con mayor población de España, los patrones de incidencia reflejan las tendencias nacionales, aunque presentan ciertas particularidades. En 2023, se registraron 44.793 nuevos casos de cáncer en Cataluña, con una incidencia ajustada por edad ligeramente superior a la media nacional, especialmente en hombres [14]. En términos generales, el cáncer colorrectal es el más frecuente en Cataluña considerando ambos sexos, mientras que en hombres predomina el cáncer de próstata y en mujeres, el de mama. El siguiente cáncer más frecuente es el de pulmón, fuertemente asociado al tabaquismo.

Mortalidad

Según la Agencia Internacional para la Investigación del Cáncer (IARC), en 2022 se registraron aproximadamente 9,7 millones de muertes atribuibles al cáncer en el mundo. En Europa, el cáncer es la segunda causa principal de fallecimiento, solo superada por las enfermedades cardiovasculares, con más de 1,9 millones de muertes [13].

En España, las tasas de mortalidad por cáncer han seguido una disminución constante en las últimas décadas, con una reducción ajustada por edad del 1,3% anual en hombres y del 1,0% en mujeres entre 1990 y 2020 (Figura 1). Sin embargo, el cáncer sigue siendo responsable de una de cada cuatro muertes, con aproximadamente 112.000 fallecimientos en 2020 (Figura 2). En los hombres, los cánceres de pulmón, próstata y colorrectal presentan las tasas de mortalidad más altas, mientras que, en las mujeres, el cáncer de mama constituye la principal causa de fallecimiento (debido a la alta incidencia, pues tiene baja mortalidad), seguido por los cánceres de pulmón y colorrectal [1,3].

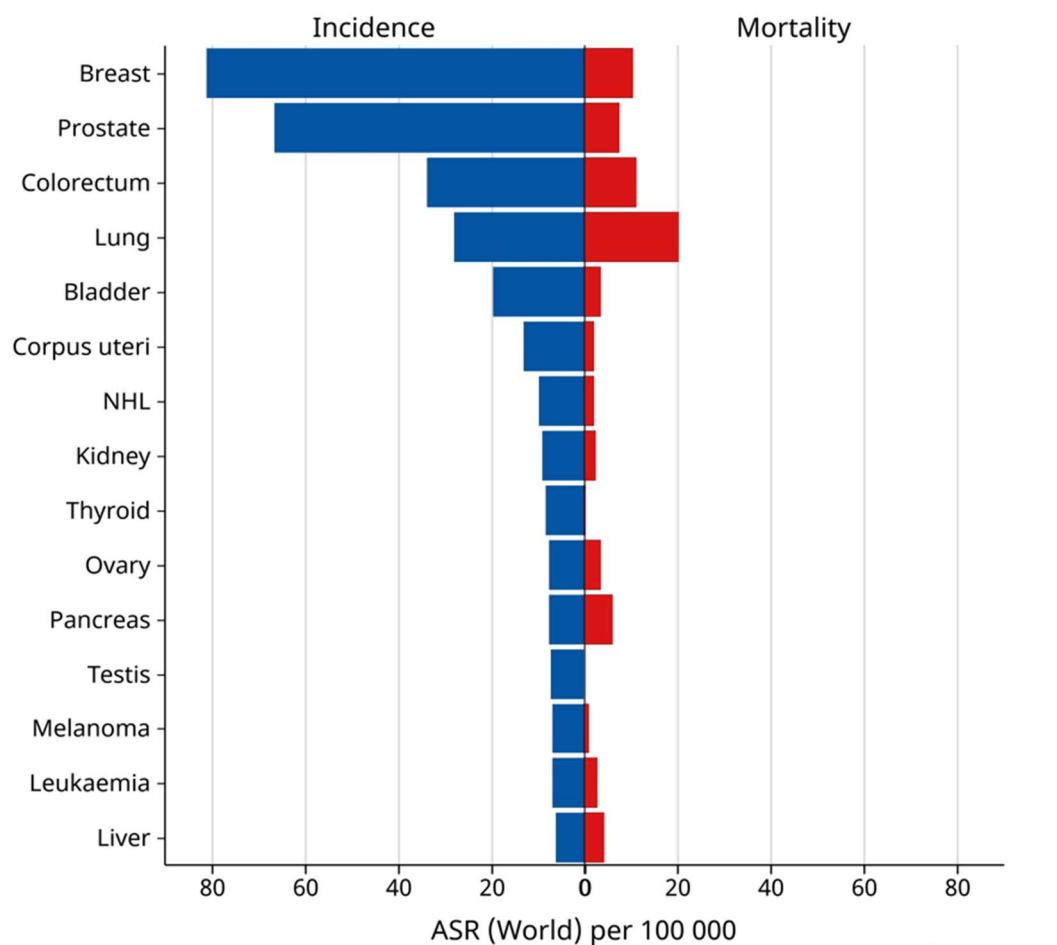
Figura 1. Evolución temporal de la mortalidad estandarizada por tumores en España.



Elaboración propia.

Fuente: Estadística de defunciones según la causa de muerte, INE.

Figura 2. Tasa estandarizada por edad por 100.000. Incidencia y mortalidad. Ambos sexos, en 2022 España (15 principales localizaciones de cáncer).



Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>

Data version : Globocan 2022 (version 1.1)

© All Rights Reserved 2024

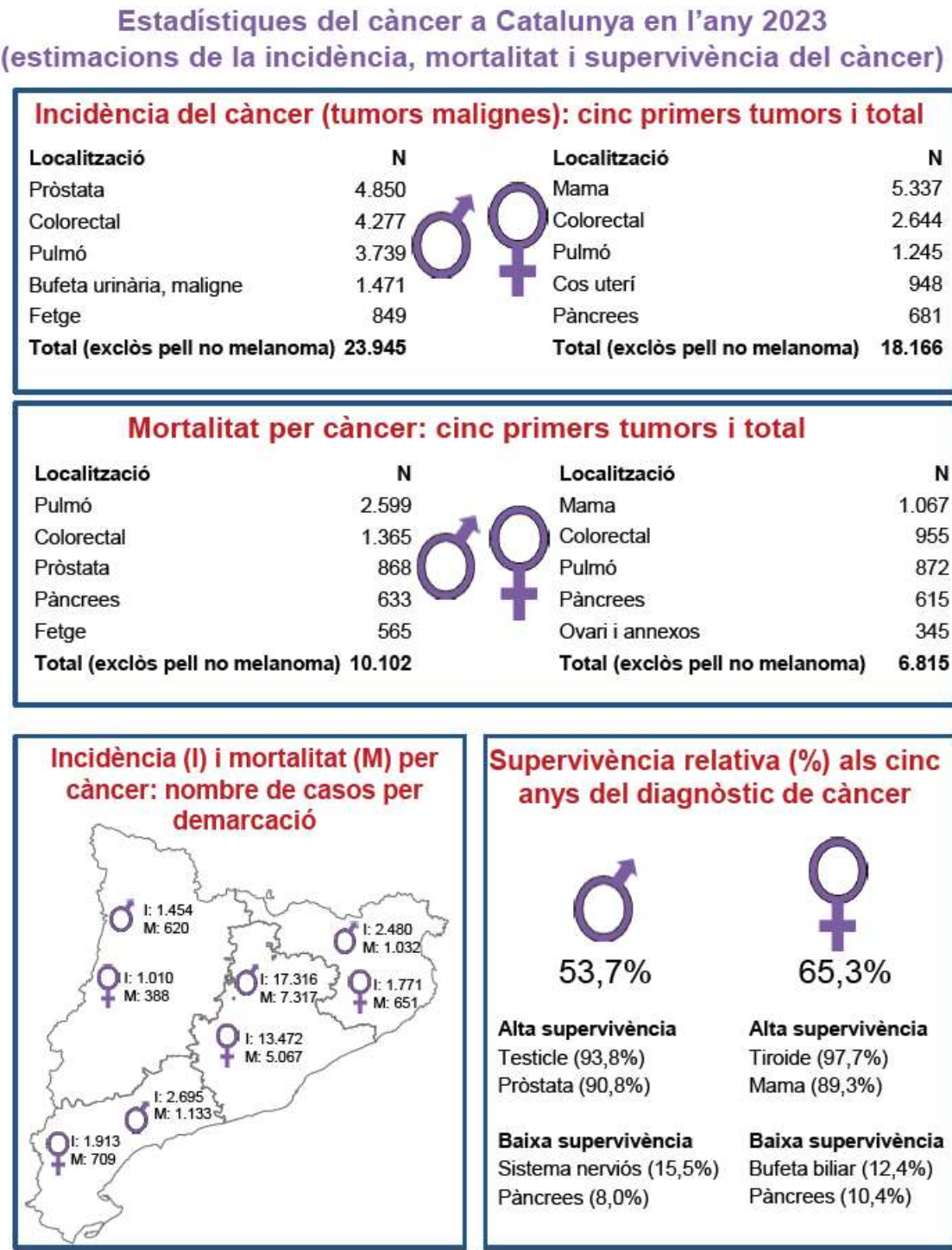
International Agency
for Research on Cancer



Fuente: IARC [1]

En Cataluña, las cifras reflejan patrones similares a nivel nacional, con ciertas particularidades. En 2020, se reportaron alrededor de 17.000 fallecimientos atribuibles al cáncer, con una tasa ajustada por edad de 263,5 muertes por cada 100.000 habitantes en hombres y 147,8 muertes por 100.000 en mujeres. El cáncer de pulmón lidera las tasas de mortalidad en hombres, seguido por los cánceres colorrectal y de vejiga. En mujeres, el cáncer de mama es el que presenta tasas de mortalidad más altas, seguido por los cánceres colorrectal y de pulmón. Aunque el cáncer de mama presenta una alta tasa de supervivencia, su elevada incidencia contribuye significativamente al número total de muertes. En particular, el aumento en las muertes por cáncer de pulmón en mujeres refleja el impacto del tabaquismo y su creciente prevalencia en este grupo [14,15]. Las estadísticas actualizadas de incidencia, mortalidad y supervivencia del cáncer en Cataluña se resumen en la Figura 3.

Figura 3. Estadístiques del càncer en Catalunya en el any 2023 (estimacions de la incidència, mortalitat i supervivència del càncer).



Elaboració: Pla director d'oncologia.
Fonts d'informació: registres de càncer de Girona, Lleida i Tarragona; Registre de mortalitat de Catalunya.

Fuente: Pla director d'oncologia [16].

La supervivencia del cáncer varía considerablemente según el tipo de tumor, la etapa al momento del diagnóstico y los tratamientos disponibles [17]. Tumores como los de pulmón y páncreas son agresivos, con metástasis temprana [18], mientras que los de tiroides diferenciados y próstata en estadios iniciales progresan lentamente, permitiendo tratamientos conservadores con buenos resultados [19]. La detección temprana, a través de programas de cribado, ha demostrado ser fundamental para aumentar la supervivencia, particularmente en los cánceres de mama, colorrectal y cervical [14,20-22]. Por ejemplo, las tasas de supervivencia a cinco años son altas para casos detectados tempranamente, como el cáncer de mama (99%) y el de colon (90%), pero significativamente más bajas en casos avanzados, como el cáncer de pulmón o páncreas [23-25].

Los avances terapéuticos, como la inmunoterapia y las terapias dirigidas, han transformado el pronóstico de ciertos tipos de cáncer. Factores pronósticos, como el tamaño del tumor y biomarcadores genéticos, desempeñan un papel clave en la planificación del tratamiento y el pronóstico [26,27]. Además, es fundamental garantizar el bienestar de los sobrevivientes mediante un abordaje integral del dolor, rehabilitación adecuada y apoyo psicológico [23,28-30].

Aunque la mortalidad por cáncer muestra una tendencia descendente, sigue representando un desafío significativo para la salud pública. La investigación, la vigilancia epidemiológica continua y el desarrollo de estrategias innovadoras de prevención y tratamiento son esenciales para enfrentar esta amenaza de manera efectiva.

1.1.4 Factores de riesgo

El cáncer es una enfermedad compleja determinada por múltiples factores de riesgo, incluidos los modificables como el tabaquismo, la obesidad, el sedentarismo, los hábitos alimenticios inadecuados, la ingesta excesiva de alcohol y la exposición a carcinógenos ambientales, así como por factores no modificables, como la edad y la predisposición genética [31]. El tabaquismo representa el principal factor de riesgo prevenible para el cáncer, relacionado con una amplia variedad de tumores, mientras que la obesidad eleva el riesgo oncológico mediante mecanismos como la inflamación crónica y el aumento de los niveles de glucosa en sangre [32]. La dieta rica en carnes procesadas, el sedentarismo y las infecciones crónicas por virus como el VPH también son relevantes. Por su parte, los factores no modificables, como las mutaciones genéticas hereditarias (por ejemplo, BRCA1 y BRCA2) y el avance en la etapa de la vida, incrementan la probabilidad de acumulación de mutaciones y fallos inmunitarios en la detección de células cancerosas [33]. La interacción entre factores genéticos y ambientales destaca la complejidad del cáncer, subrayando la necesidad de estrategias preventivas dirigidas a factores modificables [34]. Entre estos factores modificables, existe el Síndrome Metabólico (SM) y el presente trabajo trata de evaluar su papel tanto en la incidencia como en la esperanza de vida [35].

1.2 SÍNDROME METABÓLICO

El síndrome metabólico (SM) se define como la concurrencia de varios factores metabólicos que se presentan de manera simultánea en un individuo, lo que incrementa notablemente la probabilidad de desarrollar enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y ciertos tipos de cáncer [36]. El SM no se clasifica como una enfermedad única, sino como un conjunto de trastornos interrelacionados que incluyen obesidad central, hipertensión arterial, disminución de HDL, elevación de triglicéridos y hiperglucemia [37]. La prevalencia creciente del SM a nivel mundial ha despertado alarma en la comunidad médica por su impacto en la salud pública y su contribución a enfermedades crónicas [38].

1.2.1 Definición y criterios diagnósticos

El SM ha sido definido por diversas organizaciones internacionales y, aunque existen ligeras variaciones en los criterios diagnósticos, la mayoría coincide en los componentes esenciales. Los criterios diagnósticos más ampliamente utilizados son los del National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III) y los de la Federación Internacional de Diabetes (IDF) [39,40]. De acuerdo con estos criterios, el diagnóstico del SM se establece cuando una persona presenta al menos tres de los siguientes factores de riesgo:

1. **Obesidad central:** Generalmente medida por la circunferencia de la cintura, con umbrales específicos dependiendo del sexo y la población. Para los europeos, se considera obesidad central cuando la circunferencia de la cintura es mayor de 102 cm en hombres y 88 cm en mujeres.
2. **Hipertensión arterial:** Una presión arterial sistólica de 130 mm Hg o más, una presión arterial diastólica de 85 mm Hg o más, o el uso de medicamentos antihipertensivos.
3. **Hiperglucemia:** Niveles de glucosa en ayunas de 100 mg/dL o más, o el uso de medicamentos para reducir el azúcar en sangre.
4. **Hipertrigliceridemia:** Niveles de triglicéridos en sangre superiores a 150 mg/dL.
5. **Colesterol HDL bajo:** Niveles de HDL inferiores a 40 mg/dL en hombres y 50 mg/dL en mujeres.

La coexistencia de estos factores aumenta de forma considerable el riesgo de complicaciones graves, como infartos de miocardio, accidentes cerebrovasculares y diabetes [41]. Además, cada uno de estos componentes está interrelacionado, lo

que significa que la presencia de uno de ellos a menudo lleva al desarrollo de otros, formando un ciclo vicioso que agrava la situación del paciente [42].

1.2.2 Epidemiología del síndrome metabólico

El SM ha alcanzado el nivel de una epidemia global, afectando a aproximadamente el 25% de la población adulta en todo el mundo [42]. En Europa, la prevalencia varía entre el 20% y el 30%, con cifras similares en España [43]. En Cataluña, la prevalencia del SM ha mostrado un incremento constante, lo que refleja las tendencias observadas en otras partes de Europa y el mundo. Este aumento se debe en gran parte a cambios en los hábitos alimenticios, una tendencia hacia la inactividad física y la creciente proporción de individuos mayores dentro de la población [44].

Aunque el SM predomina en adultos de mediana edad y mayores, también se ha registrado un incremento alarmante entre jóvenes y adolescentes, particularmente aquellos con obesidad [45]. La urbanización, la disponibilidad de alimentos altamente procesados y la disminución de los niveles de ejercicio físico son factores que han contribuido a este aumento [46]. Además, se observan variaciones en la prevalencia del SM según el sexo, siendo más elevada en hombres en algunos estudios, mientras que en otros se identifica una prevalencia más alta en mujeres postmenopáusicas [47].

Etiología

El desarrollo del SM surge de la interacción multifactorial entre componentes genéticos y ambientales [48]. La resistencia a la insulina, considerada un mecanismo central en el desarrollo del SM, se caracteriza por una respuesta deficiente de las células corporales a la insulina, lo que fuerza al páncreas a incrementar su producción de insulina para regular los niveles de glucosa en sangre [49]. Esta hiperinsulinemia crónica no solo contribuye a la hiperglucemia, sino que también está relacionada con el aumento de la presión arterial, alteraciones lipídicas y la obesidad abdominal [50].

La obesidad, especialmente la visceral, desempeña un rol clave del SM. La acumulación de grasa abdominal no solo es un indicador de riesgo cardiovascular, sino que también está asociada con un aumento en la liberación de citoquinas proinflamatorias, que pueden exacerbar la resistencia a la insulina y favorecer un estado de inflamación crónica de bajo grado. Esta inflamación crónica, característica del SM, es un mecanismo subyacente que contribuye a complicaciones como la aterosclerosis y el aumento del riesgo de cáncer [51].

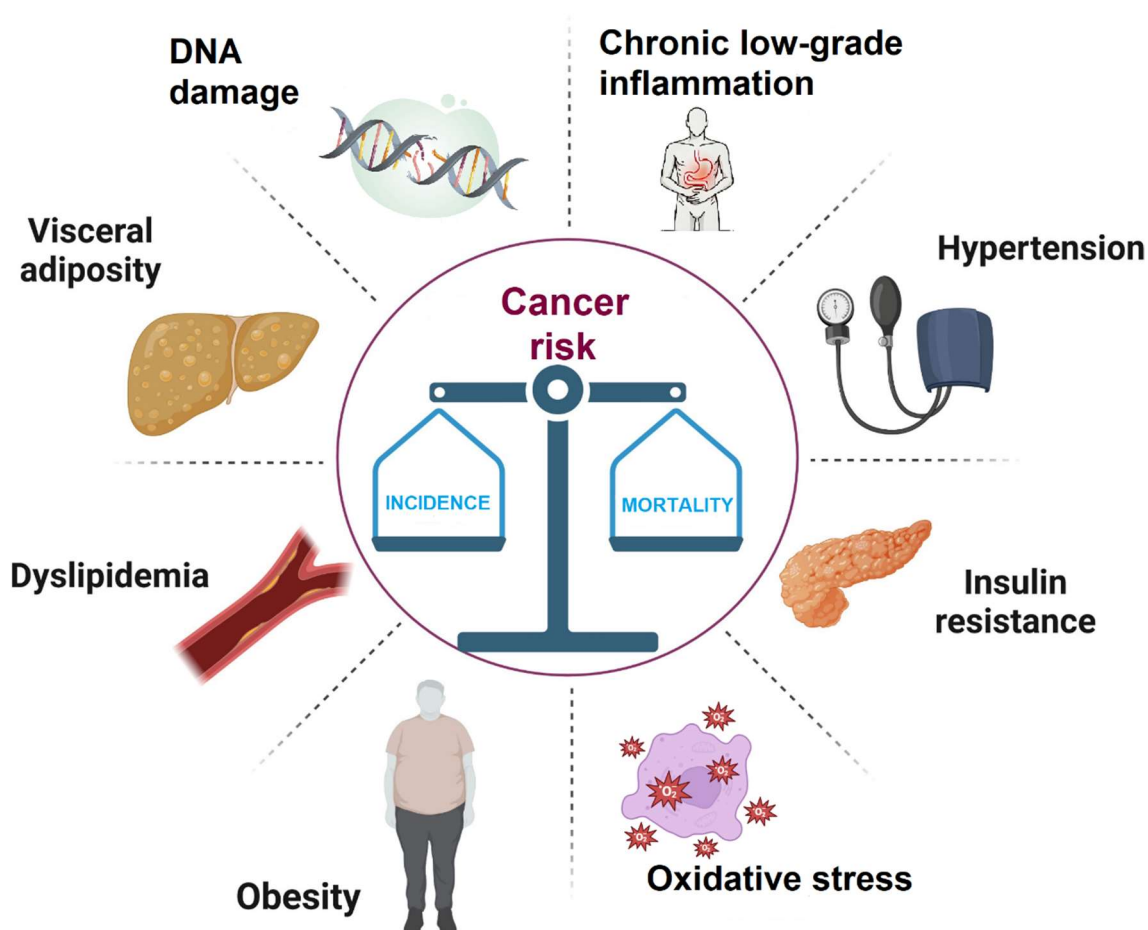
Los factores genéticos también tienen un papel relevante en la predisposición al SM. Variantes genéticas que afectan la regulación del peso, la tolerancia a la insulina y la regulación lipídica, pueden aumentar la susceptibilidad de un individuo al síndrome. Sin embargo, la expresión de estos factores genéticos a menudo se ve amplificada por factores ambientales y hábitos de vida, como una dieta alta en calorías, grasas saturadas y azúcares refinados, así como la falta de ejercicio [52].

1.3 RELACIÓN ENTRE EL SÍNDROME METABÓLICO Y CÁNCER

El SM abarca una serie de alteraciones metabólicas, todas ellas vinculadas a un incremento en la probabilidad de desarrollar trastornos crónicos, como problemas cardiovasculares, la diabetes tipo 2 y distintos tipos de cáncer [35,53]. La obesidad central, caracterizada por la acumulación de grasa en la región abdominal, es uno de los componentes clave del SM y está fuertemente vinculada con el desarrollo de neoplasias malignas y enfermedades metabólicas. Sus efectos se explican a través de mecanismos como la inflamación persistente de bajo nivel, la reducción de la eficacia de la insulina y alteraciones hormonales, que crean un ambiente favorable para el crecimiento celular y la progresión tumoral [54]. Asimismo, su prevalencia global ha aumentado de manera alarmante en las últimas décadas, especialmente en poblaciones con estilos de vida sedentarios y dietas hipercalóricas [55]. La hipertensión arterial, otro componente central del SM, es un elemento importante no solo para patologías cardiovasculares, sino también para la aparición del cáncer. Se ha evidenciado que la disfunción endotelial, la inflamación vascular y la activación del sistema renina-angiotensina-aldosterona son mecanismos clave en su fisiopatología [56]. Estas alteraciones no solo dañan los vasos sanguíneos, sino que también promueven un entorno proinflamatorio sistémico que favorece la progresión tumoral [57,58]. Por otro lado, la hiperglucemia crónica cumple una función clave en la disfunción metabólica asociada al SM. El estrés oxidativo y la producción de compuestos avanzados de glicación resultantes de niveles elevados de glucosa en sangre contribuyen al daño celular y a un ambiente proinflamatorio, lo cual favorece el desarrollo y la progresión del cáncer [59]. Asimismo, la hiperglucemia proporciona una fuente de energía para las células malignas, potenciando su proliferación y su capacidad de invasión [60]. La hipertrigliceridemia, caracterizada por niveles elevados de triglicéridos en sangre, no solo incrementa el riesgo cardiovascular, sino que también está asociada con un estado proinflamatorio que puede contribuir a la carcinogénesis [61]. Los cambios en el metabolismo de los lípidos desempeñan un rol significativo en la proliferación celular y en la progresión de tumores, especialmente en el marco de la obesidad y el SM. Finalmente, la disminución en las concentraciones de colesterol HDL exacerba las alteraciones metabólicas, comprometiendo sus funciones antioxidantes y antiinflamatorias esenciales para la protección vascular [62]. Sin embargo, en presencia del SM, no solo se reduce la cantidad de HDL, sino también su funcionalidad, lo cual limita su capacidad protectora y podría favorecer el desarrollo de enfermedades neoplásicas [63].

La prevalencia del SM ha ido aumentando a nivel global, y con ella se ha intensificado el interés en comprender cómo este síndrome contribuye al riesgo de cáncer [64]. La relación entre el SM y el cáncer no es simplemente una coincidencia epidemiológica, sino que refleja una intersección compleja de procesos biológicos y fisiopatológicos que promueven la carcinogénesis (Figura 4) [65]. El SM, que afecta a una proporción significativa de la población adulta, ha sido implicado en el riesgo aumentado de varios tipos de cáncer, incluyendo el cáncer de mama, colon, hígado, páncreas y próstata [66-70]. Esta conexión es particularmente preocupante porque tanto el SM como el cáncer comparten factores de riesgo comunes, como el exceso de peso y el sedentarismo, que son modificables mediante modificaciones en los hábitos de vida [71,72].

Figura 4. Relación entre diferentes factores del Síndrome Metabólico y la incidencia y mortalidad del cáncer



Elaboración propia

Más allá del riesgo de desarrollar cáncer, el SM también tiene un impacto significativo en el pronóstico y la mortalidad de los pacientes ya diagnosticados

[65,73]. La evidencia sugiere que los pacientes oncológicos que presentan SM tienen peores resultados clínicos, incluyendo una mayor mortalidad global, un incremento en el riesgo de recurrencia del cáncer y una menor respuesta al tratamiento [74-77]. Diversas investigaciones han evidenciado que la probabilidad de mortalidad en estos pacientes es significativamente mayor en comparación con aquellos sin el SM [78-80]. Estos efectos negativos pueden ser atribuidos a factores interrelacionados, como la inflamación sistémica persistente, la resistencia a la insulina y las disfunciones metabólicas, que no solo exacerban la progresión tumoral, sino que también reducen la eficacia de las terapias oncológicas y comprometen el control de la enfermedad [81].

La relevancia de abordar esta interrelación radica en que la gestión eficaz del SM no solo podría prevenir enfermedades cardiovasculares, sino también reducir la incidencia, la mortalidad y las recurrencias en ciertos tipos de cáncer. Comprender en profundidad los mecanismos subyacentes que vinculan el SM con la aparición y evolución del cáncer podría abrir nuevas oportunidades para la prevención, el diagnóstico temprano y la gestión terapéutica, permitiendo enfoques más integrales y personalizados. La investigación en esta área se vuelve cada vez más relevante en un contexto donde la incidencia del SM y del cáncer continúa en aumento, subrayando la necesidad de intervenciones tanto clínicas como de salud pública para abordar estos problemas de manera conjunta.

1.3.1 Bases biológicas y evidencia

El SM no debe considerarse como una simple suma de sus componentes individuales, ya que el riesgo atribuido al conjunto del síndrome supera al riesgo observado por cada componente de forma aislada [82]. La combinación de factores como la obesidad central, la hiperglucemia, la hipertensión arterial y las alteraciones en el metabolismo lipídico genera un entorno metabólico alterado que actúa de forma sinérgica, potenciando el riesgo de cáncer más allá de lo que explicaría cada uno de estos componentes por separado [83]. Comprender esta naturaleza sinérgica es clave desde una perspectiva epidemiológica, ya que intervenciones dirigidas a reducir múltiples factores del SM simultáneamente podrían tener un impacto más significativo en la prevención y control del cáncer, en comparación con abordar cada componente de forma aislada [83].

Según la revisión sistemática efectuada por Esposito et al. [35], se evaluó el vínculo entre el SM y el riesgo oncológico en general, así como en sitios específicos. La revisión concluyó que el SM se relaciona con un riesgo global de cáncer, con una relación particularmente fuerte con los cánceres de colon, mama y páncreas. La revisión destacó que el exceso de grasa abdominal y la insensibilidad a la insulina, componentes clave del SM, eran los principales impulsores de esta asociación.

1.3.2 Diferencias por sexo

Según la evidencia epidemiológica, el vínculo entre el SM y el cáncer muestra variaciones significativas según el sexo y las características demográficas. Los estudios han mostrado que los hombres con SM tienen un mayor riesgo de cáncer colorrectal, hígado y vejiga, mientras que las mujeres con SM tienen una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de páncreas [84,85]. Estas diferencias pueden atribuirse a factores biológicos, hormonales y de comportamiento, así como a la influencia de los componentes del SM, como la obesidad, la resistencia a la insulina y la dislipidemia, que afectan de manera distinta a hombres y mujeres [86,87].

Además, las diferencias por sexo no solo afectan la incidencia, sino también la mortalidad y la supervivencia tras el diagnóstico de cáncer. En general, los hombres con SM presentan una menor esperanza de vida y una mayor mortalidad por cáncer en comparación con las mujeres, lo que podría estar relacionado con diferencias hormonales, metabólicas y en el acceso a los servicios de salud [88-90]. Por ejemplo, en el caso del cáncer colorrectal, los hombres no solo tienen una mayor incidencia, sino también una menor supervivencia a cinco años en comparación con las mujeres [91,92]. En las mujeres, ciertos tipos de cáncer, como el de mama postmenopáusico y el de endometrio, han mostrado una supervivencia relativamente mayor, aunque el impacto del SM sigue siendo significativo en términos de recurrencia y progresión de la enfermedad [93].

1.3.3 Tratamiento y complicaciones

El SM afecta tanto la recurrencia del cáncer como la respuesta al tratamiento, impactando negativamente el bienestar general de los pacientes. Estudios como el de Pasanini et al. [94] evidencian que mujeres con cáncer de mama y SM tienen un riesgo significativamente mayor de recurrencia tras el tratamiento inicial (HR 3,0), hallazgo que también se replica en pacientes con cáncer colorrectal [95,96]. Asimismo, revisiones sistemáticas han destacado que la obesidad, un factor clave del SM, eleva la probabilidad de recurrencia en distintos tipos de cáncer, atribuible a mecanismos relacionados con mayores concentraciones de insulina, factores de crecimiento y citoquinas del tejido adiposo [97]. Otros factores del SM, como la hipertensión [98] y los altos valores de triglicéridos [99], también se asocian con mayores tasas de recurrencia.

Por otro lado, el SM contribuye al desarrollo de complicaciones cardiovasculares en pacientes sometidos a quimioterapia, lo que incrementa el riesgo de toxicidad cardiovascular y limita la posibilidad de administrar terapias más agresivas necesarias para controlar el cáncer [100,101]. Estas complicaciones, además de

influir en la supervivencia, afectan de manera significativa el bienestar general de los pacientes. Los síntomas relacionados con el SM, como la fatiga, el dolor crónico y los trastornos del sueño, agravan las complicaciones del cáncer y sus tratamientos, aumentando la morbilidad y deteriorando la percepción del bienestar general. Este panorama subraya la necesidad de una atención personalizada y un monitoreo continuo durante y después del tratamiento para minimizar los efectos adversos y optimizar los resultados oncológicos [102].

1.4 RWD EN LA INVESTIGACIÓN DE CÁNCER Y SÍNDROME METABÓLICO

La International Professional Society for Health Economics and Outcomes Research (ISPOR) define los datos de Real World Data (RWD) como aquellos datos obtenidos de la práctica clínica habitual, en lugar de ensayos clínicos aleatorizados [103]. En el contexto del cáncer y el SM, los RWD permiten evaluar la asociación entre estas condiciones en escenarios reales, proporcionando evidencia que complementa la derivada de los ensayos clínicos tradicionales [104].

Los ensayos clínicos aleatorizados, aunque considerados el *gold standard* para demostrar causalidad, presentan limitaciones que pueden reducir su aplicabilidad en la práctica clínica real. Entre estas limitaciones destacan: (1) el seguimiento a corto plazo, insuficiente para medir impactos prolongados; (2) la selección estricta de participantes, que excluye a subgrupos de pacientes comunes en la práctica clínica, como ancianos o personas con comorbilidades [105]; (3) la falta de registro de variables relevantes, como estilos de vida, factores metabólicos específicos y progresión del cáncer; y (4) el elevado costo de implementación.

En el caso del SM y el cáncer, los RWD proporcionan información valiosa sobre cómo estas condiciones interactúan en el mundo real, permitiendo analizar no solo la incidencia y evolución del cáncer, sino también la supervivencia y la esperanza de vida restante (RLE) [106]. Fuentes como los registros de salud electrónicos y bases de datos poblacionales, como la utilizada en este estudio, ofrecen un panorama amplio al recoger datos de pacientes en entornos no controlados, reflejando la diversidad de la población y las condiciones clínicas reales. En nuestro caso, se analizaron datos de Cataluña, representativos de casi seis millones de individuos, lo que permitió obtener hallazgos robustos y generalizables en el contexto local [107].

El uso de RWD, sin embargo, requiere abordar desafíos metodológicos. La calidad, consistencia y estructura de los datos pueden variar significativamente, ya que estos no se recopilan específicamente con fines de investigación. Por ejemplo, en la historia clínica electrónica, información crítica como el empeoramiento de síntomas o cambios en el estado metabólico puede estar registrada de manera no estructurada, lo que dificulta su análisis. Además, la ausencia de ciertas variables clave, como marcadores inflamatorios u hormonales, o el tratamiento oncológico recibido, puede limitar la capacidad de ajustar los modelos analíticos para identificar relaciones causales robustas entre el SM y el cáncer [106].

A pesar de estas limitaciones, los estudios basados en RWD han avanzado en el entendimiento de cómo factores como la obesidad, la dislipidemia y la hipertensión interactúan con el cáncer en la población general. La transformación de RWD en

Real World Evidence (RWE) requiere la aplicación de diseños de estudio rigurosos, como cohortes o estudios caso-control, y la implementación de métodos estadísticos avanzados para mitigar posibles sesgos y confusiones [107]. En este estudio, estos enfoques permitieron evaluar asociaciones robustas entre el SM y tipos específicos de cáncer, como el colorrectal, el endometrial, el hepático y el de mama.

Los RWD son particularmente útiles en áreas donde los ensayos clínicos presentan barreras prácticas o éticas, como ocurre con la monitorización prolongada de pacientes con cáncer o en subgrupos específicos, como personas con SM [108]. Los diseños híbridos que combinan RWD con elementos de ensayos clínicos controlados están ganando terreno, proporcionando información más relevante para la formulación de decisiones en el ámbito clínico y de salud pública. En el caso del cáncer y el SM, este enfoque es esencial para diseñar intervenciones personalizadas y políticas de prevención adaptadas a las necesidades reales de los pacientes.

En resumen, los RWD representan una herramienta fundamental en la investigación sobre cáncer y SM, permitiendo abordar preguntas de relevancia clínica que van más allá de los límites de los ensayos tradicionales. Al utilizar estas fuentes, no solo se amplía nuestra comprensión de estas enfermedades, sino que también se facilita la implementación de estrategias más efectivas para su manejo y prevención. El presente estudio sigue el protocolo establecido para garantizar un diseño riguroso y representativo, aprovechando datos reales de poblaciones como los proporcionados por SIDIAP [109].

2. JUSTIFICACIÓN

2. JUSTIFICACIÓN

El vínculo entre el SM y el cáncer tiene profundas implicaciones epidemiológicas y clínicas. Este síndrome no solo aumenta la incidencia de cáncer, sino que también afecta negativamente la mortalidad y el pronóstico oncológico. Además, es modificable mediante intervenciones en el estilo de vida y manejo farmacológico.

El SM se ha consolidado como un problema de salud pública de creciente relevancia a causa de su alta prevalencia y su asociación con importantes consecuencias negativas para la salud. Este conjunto de alteraciones metabólicas ha sido tradicionalmente relacionado con enfermedades cardiovasculares, pero investigaciones recientes han demostrado una conexión relevante entre el SM y la aparición de diferentes tipos de cáncer. A pesar de esta evidencia, los mecanismos que explican esta asociación no están completamente definidos. Existen pocos estudios que analicen esta relación en cohortes poblacionales amplias considerando el impacto del tiempo de exposición al SM en el riesgo de cáncer. Según nuestro conocimiento, este es uno de los primeros estudios con una cohorte de gran tamaño en esta área. Estas lagunas de conocimiento limitan la adopción de estrategias preventivas y terapéuticas efectivas adoptadas a esta población de riesgo. Por tanto, es fundamental que los profesionales sanitarios consideren el estado metabólico de sus pacientes al planificar estrategias terapéuticas. Cambios como la dieta, el ejercicio y el manejo farmacológico de la dislipidemia, la hipertensión y la obesidad no solo mejoran los resultados cardiovasculares, sino que también pueden reducir el riesgo de cáncer y mejorar su pronóstico [110]. Por ejemplo, fármacos como la metformina, comúnmente destinados al manejo de la diabetes tipo 2, han demostrado potencial para mejorar la sensibilidad a la insulina y disminuir la proliferación celular en pacientes con SM y cáncer [111]. Sin embargo, estos efectos requieren ser confirmados mediante investigaciones adicionales.

El presente trabajo tiene como objetivo abordar estas preguntas mediante el análisis de una amplia base de datos clínica (SIDIAP), que incluye información clínica del 80% de la población catalana. Este enfoque permite investigar la asociación entre el SM y el cáncer, evaluar el impacto del número de componentes del SM. Se estudian tipos de cáncer poco analizados en su relación con el SM, considerando variables clave como el tiempo hasta el diagnóstico y la esperanza de vida restante (RLE). Así, esta investigación busca generar evidencia que sustente futuras estrategias preventivas en atención primaria, promoviendo modificaciones en los hábitos de vida que puedan reducir la prevalencia del SM y, potencialmente, el riesgo de cáncer asociado.

3. HIPÓTESIS

3. HIPÓTESIS

Hipótesis 1:

El SM está asociado con un mayor riesgo de desarrollar al menos 13 tipos de cáncer, y este riesgo global atribuido al SM supera el asociado con uno o dos de sus componentes individuales.

Hipótesis 2:

El número de componentes del SM se relaciona proporcionalmente con el riesgo de incidencia de cáncer, variando según las combinaciones específicas de sus componentes y el tipo de cáncer.

Hipótesis 3:

El tiempo transcurrido hasta el diagnóstico de cáncer será menor en participantes con uno o más componentes del SM, comparado con participantes sin componentes del SM.

Hipótesis 4:

El SM y el número de sus componentes están asociados con una reducción significativa del RLE tras el diagnóstico de cáncer, siendo mayor esta disminución en aquellos pacientes con un mayor número de componentes del SM.

Hipótesis 5:

Según las curvas de Kaplan-Meier, la supervivencia a los 5 años será menor en participantes con uno o más componentes del SM, comparado con participantes sin componentes del SM.

4. OBJETIVOS

4. OBJETIVOS

Objetivo 1:

Estimar la asociación entre el SM y 13 tipos específicos de cáncer, comparando el riesgo asociado del SM completo o de tener uno o dos componentes individuales, frente al riesgo asociado de no tener ningún componente del SM, estratificando por sexo.

Objetivo 2:

Analizar cómo el número y las combinaciones de componentes del SM afectan el riesgo de desarrollar cáncer, identificando en función del tipo de cáncer y las combinaciones específicas de componentes metabólicos, estratificando por sexo.

Objetivo 3:

Calcular las curvas de incidencia acumulada para determinar el tiempo transcurrido desde la presencia de al menos un componente del SM hasta el diagnóstico del cáncer, teniendo en cuenta la edad y el sexo.

Objetivo 4:

Evaluar el efecto del SM y el número de sus componentes en el RLE tras el diagnóstico de cáncer, considerando las variaciones según el tipo de cáncer y el número de componentes presentes y estratificando por sexo.

Objetivo 5:

Generar curvas de Kaplan-Meier para analizar la mortalidad global según los componentes del SM, tanto para el cáncer en general como para cada tipo de cáncer, estratificando por sexo. En el caso de los cánceres ginecológicos, se realizará una estratificación adicional según el estado menopáusico en el momento del diagnóstico.

5. MATERIAL Y MÉTODOS

5. MATERIAL Y MÉTODOS

Para responder a las hipótesis planteadas en esta tesis doctoral, se publicaron tres artículos en revistas internacionales indexadas, cada uno para abordar uno o varios objetivos. En esta sección se detalla la metodología utilizada en cada uno de los tres estudios.

5.1 DISEÑO

El diseño y selección de la muestra del presente estudio se realizó siguiendo estrictamente el protocolo publicado previamente, asegurando la robustez y la validez de los datos analizados [109]. Se llevaron a cabo estudios observacionales prospectivos, basado en registros electrónicos de salud obtenidos del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) [112].

5.1.1 Estudio 1 – Objetivo 1

Estimar la asociación entre el SM y 13 tipos específicos de cáncer, comparando el riesgo asociado con el SM completo y el derivado de tener uno o dos componentes individuales, frente al riesgo observado en individuos sin componentes del SM.

Se llevó a cabo un diseño de casos y controles emparejados.

Casos: Participantes que tenían un cáncer incidente entre los 40 y 99 años durante el periodo de estudio, desde 01 enero 2008 hasta el 31 de diciembre 2017.

Controles: Por cada caso se eligieron cuatro controles emparejados según edad (± 1 año) y sexo de la misma población fuente. La fecha índice del control correspondió a la fecha del diagnóstico del caso con el que se emparejó.

5.1.2 Estudio 2 – Objetivos 2 y 3

Analizar cómo el número y las combinaciones de componentes del SM afectan el riesgo de desarrollar cáncer, identificando en función del tipo de cáncer y las combinaciones específicas de componentes metabólicos, estratificando por sexo.

Calcular las curvas de incidencia acumulada para determinar el tiempo transcurrido entre la fecha de tener al menos uno de los componentes del SM hasta el diagnóstico del cáncer, teniendo en cuenta la edad y el sexo.

Para el estudio 2, se adoptó un diseño de cohorte con un tamaño muestral de 3.918.781. En este estudio, la variable SM era dependiente del tiempo, es decir, una persona podía comenzar con un número de componentes al inicio del estudio, y este número se podía modificar conforme pasaba el tiempo.

5.1.3 Estudio 3 – Objetivos 4 y 5

Evaluar el efecto del SM y el número de sus componentes en el RLE tras el diagnóstico de cáncer, considerando las variaciones según el tipo de cáncer y el número de componentes presentes y estratificando por sexo.

Generar curvas de Kaplan-Meier para la mortalidad global según componentes del SM, tanto para el cáncer en general como para cada tipo de cáncer, estratificando por sexo. En el caso de los cánceres ginecológicos, se realizará una estratificación adicional según el estado menopáusico en el momento del diagnóstico.

Para este estudio se adoptó un estudio de cohorte de casos diagnosticados con cáncer.

5.2 FUENTES DE INFORMACIÓN

En este estudio, los datos se adquirieron a partir del SIDIAP y Instituto Nacional de Estadística (INE).

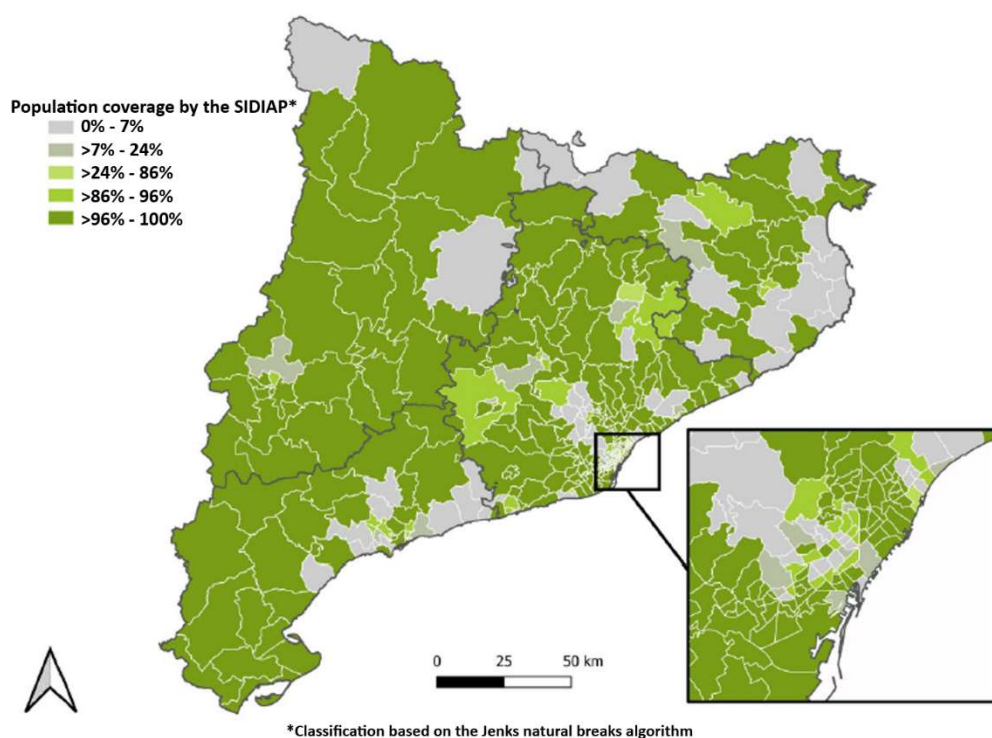
SIDIAP

Esta base de datos incluye información anonimizada derivada de los registros electrónicos de salud de atención primaria administrados por el Institut Català de la Salut (ICS), que cubren aproximadamente el 80% de la población de Cataluña, es decir, cerca de seis millones de personas.

SIDIAP proporciona una fuente de datos amplia y representativa, que incluye variables sociodemográficas, diagnósticos clínicos, prescripción y dispensación de medicamentos, así como resultados de pruebas diagnósticas y de laboratorio. Además, incluye información sobre estilo de vida, como tabaquismo y consumo de alcohol. Los datos clínicos se registran mediante el sistema de codificación CIE-10 para problemas de salud, mientras que la información sobre medicación prescrita se codifica según la clasificación Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC) de la OMS [113].

En la [Figura 5](#) se aprecia el porcentaje de población de Cataluña que cubre el SIDIAP.

Figura 5. Población de Cataluña cubierta por el SIDIAP.



Fuente: SIDIAP [114]

Instituto Nacional de Estadística (INE)

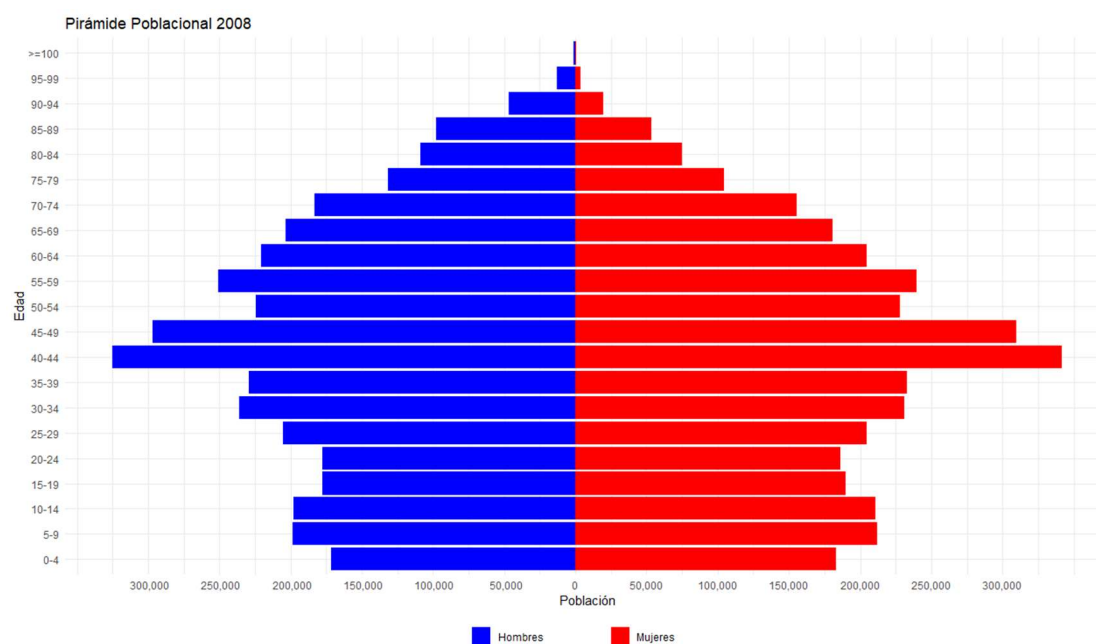
El INE es una entidad pública española encargada de coordinar los servicios estadísticos de la Administración General del Estado. Esta fuente de datos se utilizó para recopilar información sobre el motivo de fallecimiento de las personas incluidas en el estudio. Los datos proporcionan detalles sobre la causa de muerte de cada participante que falleció durante el período de análisis, asegurando un registro preciso y estructurado de esta información. La causa de muerte está codificada de acuerdo con el certificado médico oficial de defunción en España disponible además de información sobre estado vital, incluida la fecha y causa de fallecimiento

Al utilizar las dos bases de datos, se garantizó la anonimización de los registros y el cumplimiento de las normativas de protección de datos.

5.3 POBLACIÓN DE ESTUDIO

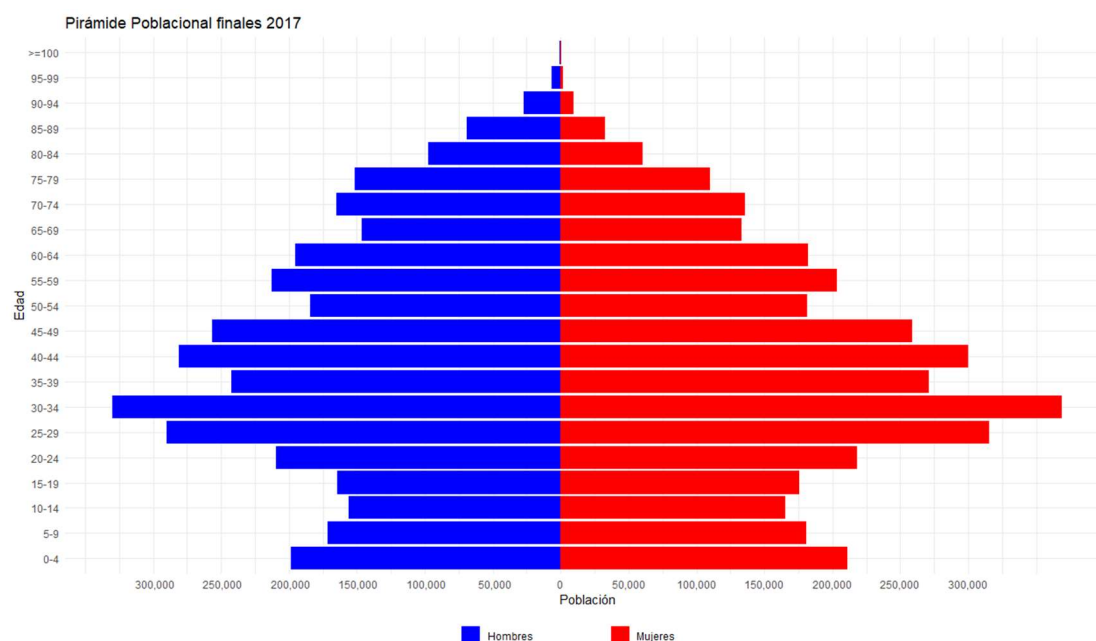
Se incluyeron en el estudio todos los sujetos de 40 años o más registrados en la base de datos SIDIAP entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre del 2017. En las figuras 6 y 7 se puede apreciar la población de Cataluña tanto al inicio (Figura 6) como al final del estudio (Figura 7).

Figura 6. Pirámide poblacional de Cataluña a inicios del año 2008.



Elaboración propia. Datos INE (www.ine.es)

Figura 7. Pirámide poblacional de Cataluña a finales del año 2017.



Elaboración propia. Datos INE (www.ine.es)

El registro de diagnósticos de cáncer se inició en 2008. No obstante, desde 2006 se dispone de información válida sobre las covariables. Además, existen registros previos a 2006, si bien estos no han sido sometidos a los mismos controles de calidad que el resto de información.

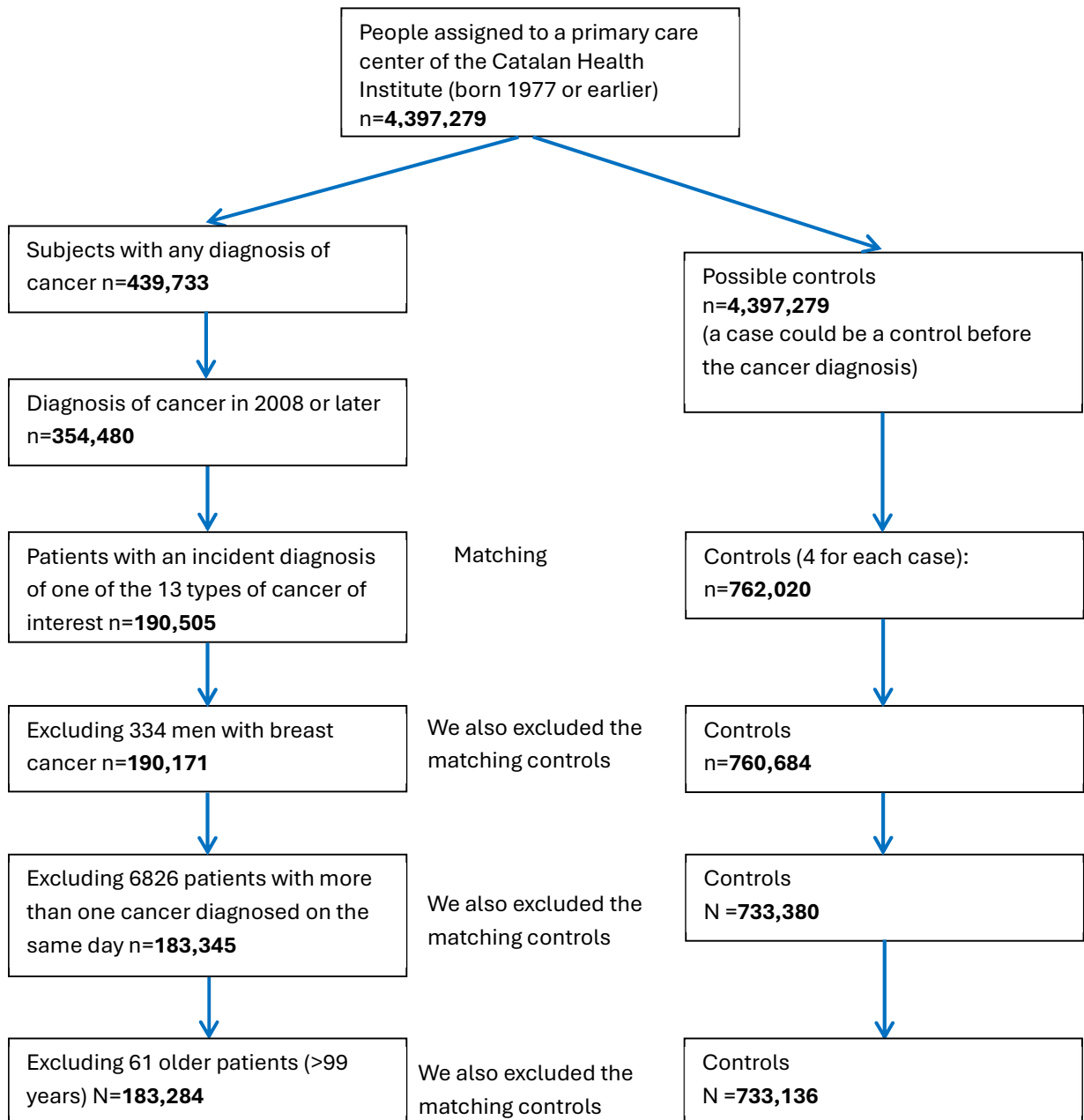
5.3.1 Población del estudio 1

Los casos correspondieron a sujetos con un diagnóstico incidente de 13 tipos de cáncer, registrados entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2018, con una edad al diagnóstico entre 40 y 99 años. Los tipos de cáncer incluidos fueron: colorrectal, próstata, hígado, vejiga, endometrio, páncreas, mama, pulmón, riñón, tiroides, linfoma de Hodgkin, linfoma no Hodgkin y leucemia (ver apartado 5.4. Definición del cáncer (página 51) para más detalles).

Se excluyeron los hombres con cáncer de mama, así como aquellos cuyo primer diagnóstico de cáncer no fuera incidente (metástasis) o quienes fueran diagnosticados con más de un tipo de cáncer el mismo día.

En total, se obtuvieron 183.284 casos, cada uno de los cuales fue emparejado con cuatro controles de la misma edad (± 1 año) y sexo en la fecha del diagnóstico del caso, resultando en 733.136 controles. También se excluyeron posibles errores de diagnóstico, como hombres con cáncer de endometrio y mujeres con cáncer de próstata.

En la [Figura 8](#) se presenta el diagrama de flujo que ilustra a los participantes del estudio 1.

Figura 8. Diagrama de flujo del estudio 1.

5.3.2. Población del estudio 2

Se incluyeron todos los participantes de entre 40 y 99 años, sin diagnóstico previo de cáncer en la fecha índice, definida como el 1 de enero de 2008 o, en el caso de aquellos que aún no habían cumplido 40 años en esa fecha, el día en que alcanzaron dicha edad.

Los participantes fueron seguidos desde la fecha índice hasta la ocurrencia de uno de los siguientes eventos: diagnóstico de su primer cáncer incidente (primario), fallecimiento, pérdida de seguimiento en la base de datos SIDIAP, cumplimiento de los 100 años, o la finalización del período de estudio (31 de diciembre de 2017).

La variable de tiempo se construyó considerando la fecha de nacimiento del participante, la fecha del evento (diagnóstico de cáncer, fallecimiento, traslado o fin de seguimiento) y, cuando correspondía, las fechas de diagnóstico de los componentes del síndrome metabólico.

Se excluyeron los hombres con cáncer de mama, así como aquellos cuyo primer diagnóstico de cáncer no fuera incidente (metástasis) o quienes fueran diagnosticados con más de un tipo de cáncer el mismo día. También se excluyeron los casos de cáncer considerados erróneos, como hombres con cáncer de endometrio y mujeres con cáncer de próstata.

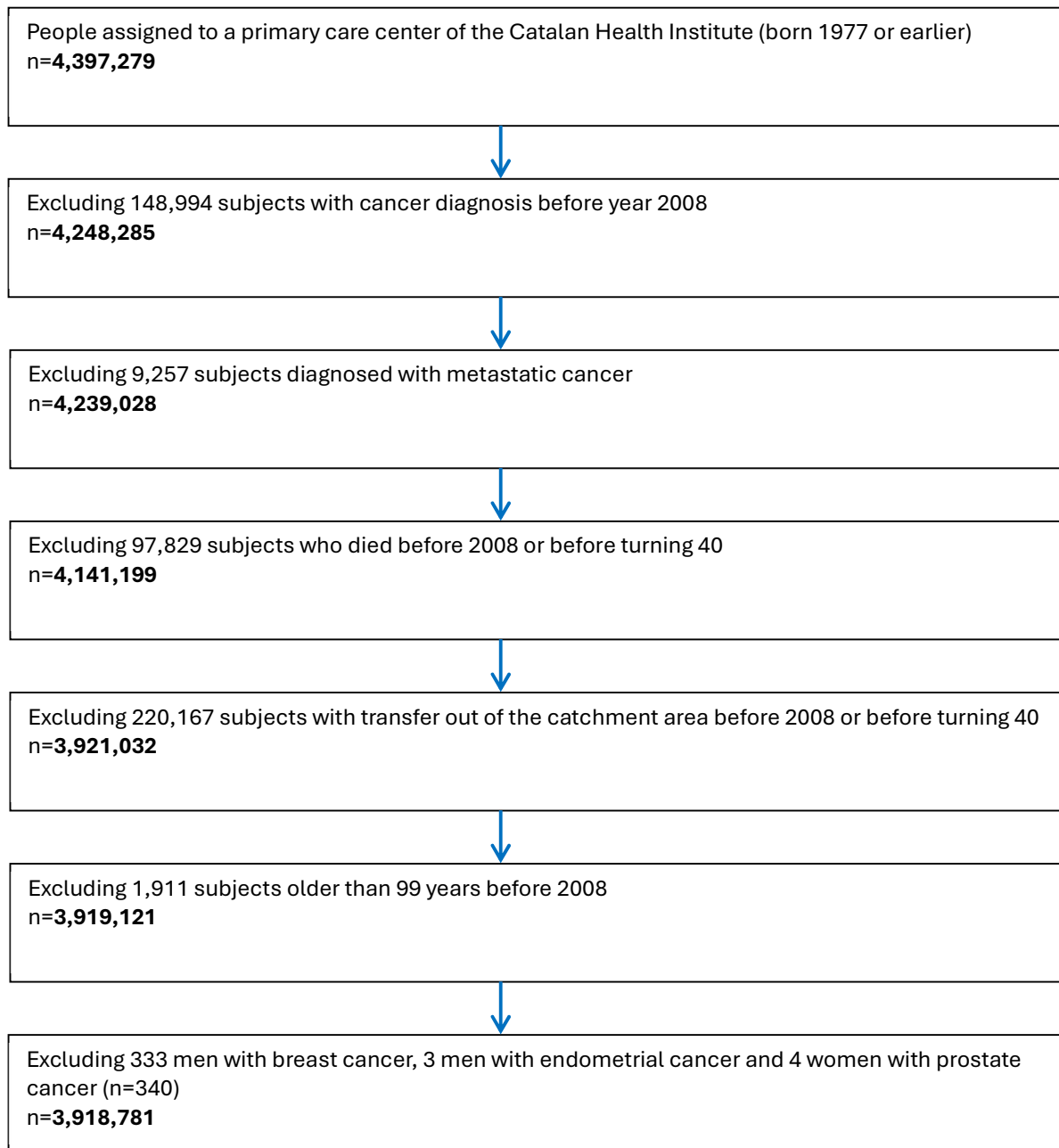
El número de personas según el número de componentes del SM puede verse en la [Tabla 1](#).

Tabla 1. Número de personas según los componentes alterados del SM.

	Número de componentes alterados del SM*					
	0	1	2	3	4	5
N total	2.269.299	1.990.124	1.542.436	1.100.966	672.031	259.549
Porcentaje	57,9%	50,8%	39,4%	28,1%	17,1%	6,6%

*Una persona puede estar en más de una columna, al ser la variable SM dependiente del tiempo.

En total se incluyeron 3.918.781 participantes. En la [Figura 9](#) se presenta el diagrama de flujo que ilustra a los participantes del estudio 2.

Figura 9. Diagrama de flujo del estudio 2

5.3.3 Población del estudio 3

Incluyó casos incidentes de 13 tipos de cáncer, diagnosticados entre el 1 de enero 2008 y el 31 de diciembre 2018. Se seleccionaron pues, todos los casos del primer estudio tal y como se observa en la [Figura 8](#) (Flow chart)

Se siguió a los participantes desde la fecha del diagnóstico de cáncer hasta su fallecimiento, pérdida de seguimiento de la base de datos SIDIAP, alcanzar los 100 años o hasta el final del período de estudio (31 de diciembre de 2017).

5.4 VARIABLES

5.4.1 Variables dependientes:

Cáncer:

Variable dependiente para los estudios 1 y 2. En el estudio 3, el diagnóstico de cáncer define la cohorte de análisis (serie de casos).

Definición de cáncer:

Los casos de cáncer se identificaron como individuos diagnosticados con un diagnóstico de cáncer incidente (primer diagnóstico en SIDIAP) entre el 1 de enero de 2008 y el 31 de diciembre de 2017. Seleccionamos los tipos de cáncer más prevalentes con evidencia publicada de asociación con SM, como colorrectal (códigos C18+C20 de la CIE-10), próstata (C61), hígado (C22), vejiga (C67), endometrio (C54), páncreas (C25) y mama (C50). Aunque hay pocos datos publicados disponibles, también incluimos cáncer de pulmón (C34) y riñón (C64) debido a su alta prevalencia. Finalmente, incluimos tipos de cáncer para los que hay poca evidencia disponible pero que también podrían estar asociados con SM, como cáncer de tiroides (C73), linfoma de Hodgkin (C81), linfoma no Hodgkin (C82-85) y leucemia (C91-95).

Debido a la evidencia bien establecida que indica un impacto diferente de la obesidad y los estrógenos en mujeres pre y postmenopáusicas, los cánceres de mama y endometrial se categorizaron en estas dos etapas de la vida [115].

Se excluyeron los pacientes con registros de dos tipos diferentes de cáncer en la misma fecha, si presentaban cánceres secundarios y metástasis, con posibles errores en el diagnóstico (como hombres con cáncer de endometrio o mujeres con cáncer de próstata), y los hombres que habían sido diagnosticados con cáncer de mama.

Muerte:

Variable dependiente para el estudio 3. La causa de muerte fue proporcionada por el Instituto Nacional de Estadística (INE) y categorizada como "Cáncer" u "Otras causas", codificada según el certificado médico oficial de defunción en España.

RLE (Esperanza de Vida Restante):

Variable dependiente para el estudio 3. Representa la cantidad estimada de años que una persona podría vivir tras el diagnóstico de cáncer, calculado en función de la edad, sexo y número de componentes del SM presentes en el momento del diagnóstico. Esta medida permite interpretar de manera práctica la supervivencia en diferentes escenarios clínicos.

LYL (Años de Vida Perdidos):

Variable dependiente para el estudio 3. Indica la cantidad de años de vida que se pierden en promedio debido al cáncer u otras causas, en relación con individuos de la misma edad y sexo en la población general. Esta métrica permite cuantificar el impacto del cáncer y del SM en la mortalidad.

5.4.2 Variables independientes:

Síndrome metabólico: Variable independiente principal para los 3 estudios.

Definición del SM:

El SM se definió utilizando los criterios de la American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI). Para diagnosticar SM, un participante debía cumplir con al menos tres de las siguientes características: obesidad, hipertensión arterial (HTA), colesterol HDL reducido, triglicéridos elevados y glucemia alta [36].

Definición de los componentes del SM:

Obesidad: ($\text{IMC} > 30 \text{ kg/m}^2$). La obesidad se describe como un índice de masa corporal (IMC) $> 30 \text{ kg/m}^2$, un indicador de adiposidad general. Aunque la adiposidad central (generalmente medida mediante el perímetro de cintura) es preferida para definir este componente, se utilizó el IMC en concordancia con la definición del SM de la OMS, dado que el perímetro de cintura no estaba disponible para la mayor parte de los pacientes en la base de datos SIDIAP [37].

Hipertensión arterial: ($\geq 130/85 \text{ mm Hg}$ o tratamiento farmacológico).

Colesterol HDL bajo: $\text{HDL} < 40 \text{ mg/dL}$ en hombres, $\text{HDL} < 50 \text{ mg/dL}$ en mujeres o consumo de tratamientos farmacológicos para la reducción del HDL-C.

Triglicéridos elevados: $\geq 150 \text{ mg/dL}$.

Glucosa elevada en ayuno: $\geq 100 \text{ mg/dL}$ o tratamiento farmacológico.

Covariables:

Edad: Edad continua entre los 40 y los 99 años.

Sexo: Masculino o femenino

Nacionalidad: Se categoriza como nacionalidad española y otras nacionalidades.

Índice MEDEA (Mortalidad en áreas pequeñas Españolas y Desigualdades Socioeconómicas y Ambientales: Índice de privación económica dependiendo del Area Básica de Salud donde están asignados los participantes [116].

Tabaco: Categorizada como “No fumadores”, “Ex-fumadores” y “Fumadores”.

Consumo de Alcohol: Calculado en unidades estándares (“No consumo de alcohol”, “Consumo bajo de alcohol”, “Consumo alto de alcohol”).

Consumo de fármacos: La información sobre fármacos se obtuvo a través del SIDIAP, con medicamentos prescritos por médicos de cabecera y de hospitales. Los medicamentos se categorizaron según los niveles del Sistema de Clasificación Química Terapéutica Anatómica (ATC) [117]. Los fármacos estudiados son: terapia hormonal sustitutiva para mujeres con menopausia, paracetamol, ibuprofeno, aspirina. Los medicamentos se codificaron como variables dicotómicas y se definía un consumo “Si” a cualquier participante al que se le hubieran prescrito al menos 3 medicamentos durante un período de 6 meses; por el contrario, si el consumo fue menor, se consideraron no consumidores del fármaco y se incluyeron en la categoría “No”.

Presencia de hepatitis: Clasificada como No, Hepatitis B, Hepatitis C, Otros o hepatitis inespecífica. La hepatitis A está dentro del grupo “No” al ser considerada una enfermedad benigna.

Menopausia: Clasificada como “No/Si”. Las mujeres sin información sobre el estado de menopausia y que tenían ≥ 50 años se consideraron como menopáusicas.

5.5 ANÁLISIS ESTADÍSTICO:

5.5.1 Estudio 1 - Objetivo 1

Se realizó un análisis descriptivo inicial de la población, incluyendo las características sociodemográficas y clínicas de los participantes. Las variables continuas se resumieron mediante medias (desviación estándar) y medianas (rango intercuartil). Para las variables categóricas se utilizaron frecuencias y porcentajes.

Para evaluar la asociación entre el SM y el riesgo de desarrollar los 13 tipos de cáncer seleccionados, se emplearon modelos de regresión logística condicional. Estos modelos permitieron estimar los odds ratios (OR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%), comparando los riesgos asociados con la presencia de 1, 2 o ≥ 3 componentes del SM frente a aquellos sin ningún componente. Las variables de ajuste incluyeron factores potencialmente confusores como la edad, el índice de privación socioeconómica MEDEA, el estado tabáquico y la nacionalidad. En el caso del cáncer de hígado, se incluyeron como covariables adicionales la presencia de hepatitis (B, C y otras) y otras enfermedades hepáticas, debido a su relevancia en la etiología de este tipo de cáncer.

Todos los análisis se estratificaron por tipo de cáncer. Además, se realizaron análisis de interacción para explorar si la asociación entre SM y cáncer difería según sexo y estado de tabaquismo. Para abordar posibles sesgos debido a covariables con valores perdidos, se realizó imputación múltiple mediante ecuaciones encadenadas, generando 20 conjunto de datos imputados [118-120]. Las estimaciones finales se combinaron siguiendo las reglas de Rubin, asegurando que las inferencias fueran robustas frente a valores perdidos [121].

Se realizaron análisis de sensibilidad para examinar la posible clasificación errónea de la exposición al utilizar el índice de masa corporal (IMC) como proxy de obesidad, dado que la medida de perímetro abdominal no estaba disponible para la mayoría de los participantes. En este análisis, se seleccionó una submuestra de individuos con mediciones disponibles de perímetro abdominal para redefinir la obesidad central según los criterios estándar (≥ 102 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres). Otro análisis de sensibilidad evaluó la estabilidad de los componentes del SM utilizando mediciones repetidas con un intervalo mínimo de dos semanas, garantizando una clasificación precisa de las exposiciones.

5.5.2 Estudio 2 - Objetivos 2 y 3

Se realizó un análisis descriptivo inicial de la cohorte general, utilizando estadísticas descriptivas como medidas de tendencia central y dispersión para variables continuas, así como frecuencias absolutas y porcentajes para las

variables categóricas. Los datos se estratificaron en función de la cantidad de componentes del SM identificados, permitiendo detectar patrones y diferencias específicas dentro de la población estudiada.

El análisis principal incluyó a todos los individuos diagnosticados de cáncer (cualquier tipo de cáncer) a lo largo del período de seguimiento, analizando las asociaciones entre el SM y la probabilidad global de desarrollar cáncer. Análisis secundarios, centrados en los 13 tipos de cáncer seleccionados, se realizaron para cada tipo de cáncer de forma individual.

Para estimar la probabilidad acumulada de incidencia de cáncer, se utilizó el estimador de Aalen-Johansen, que considera los riesgos competitivos como la mortalidad por otras causas. Además, se aplicaron modelos de riesgos proporcionales de Cox, ajustados por edad como escala de tiempo subyacente, para calcular los hazard ratios (HR) y sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%). En estos modelos, la variable principal independiente resumió todas las combinaciones posibles de los componentes del SM, permitiendo evaluar su efecto acumulativo y específico sobre el riesgo de cáncer. Las covariables incluyeron el índice MEDEA, el estado tabáquico, el consumo de alcohol y la nacionalidad. Para el análisis del cáncer de hígado, se ajustó también por la presencia de hepatitis y otras enfermedades hepáticas.

Además, se creó una submuestra emparejada por edad (± 90 días) y sexo (coincidencia exacta). En esta submuestra se hizo un análisis que incluyó cinco comparaciones clave: individuos con 1 componente del SM frente a aquellos con 0 componentes, con 2 componentes frente a 0, con 3 componentes frente a 0, con 4 componentes frente a 0, y con 5 componentes frente a 0. En esta submuestra, se generaron gráficas y tablas específicas para ilustrar y cuantificar las diferencias observadas.

Las gráficas incluyeron curvas de función de incidencia acumulada, las cuales representaron la incidencia acumulativa de cáncer dependiendo de la cantidad de componentes del SM, comparando cada grupo con individuos sin componentes del SM. Por su parte, las tablas ofrecieron estimaciones precisas del tiempo promedio hasta el diagnóstico de cáncer, desglosadas por el número de componentes del SM. Para cada grupo, se calcularon métricas como el riesgo de cáncer y el tiempo medio de seguimiento hasta el diagnóstico y el tiempo medio de seguimiento hasta el diagnóstico de cáncer.

Adicionalmente, se realizaron análisis de sensibilidad para reforzar la validez de los resultados. Estos excluyeron los casos de cáncer de piel no melanoma (C44), para garantizar que los resultados no estuvieran sesgados por la inclusión de este tipo de cáncer, que presenta características etiológicas diferentes.

El tiempo al estudio que contribuyeron las personas con cáncer fue desde su fecha índice hasta su diagnóstico de cáncer, mientras que las personas sin cáncer, el tiempo que contribuyeron al estudio fue desde su fecha índice hasta la conclusión del seguimiento, la fecha de muerte o la fecha de salida del estudio, lo que ocurriera primero.

5.5.3 Estudio 3 - Objetivos 4 y 5

La población estudiada se describió inicialmente utilizando medidas de tendencia central y dispersión para las variables continuas, mientras que las variables categóricas se analizaron mediante frecuencias absolutas y porcentajes, estratificadas según el número de componentes del SM.

El método Life-Years-Lost (LYL) se utilizó para calcular los LYL y el RLE, considerando tasas de mortalidad específicas por edad y ajustadas por riesgos competitivos mediante modelos multiestado. Este enfoque permitió descomponer la LYL (y su IC 95%) en componentes atribuibles a diferentes causas de muerte (cáncer y otras causas), proporcionando una visión integral del impacto del SM en los resultados de supervivencia. Los cálculos se realizaron para individuos con 0, 1, 2 y ≥ 3 componentes del SM, y se estratificaron adicionalmente por sexo y tipo de cáncer. Se calculó estas métricas a tres edades diferentes, utilizando la mediana y los percentiles 25 y 75 en el momento del diagnóstico de cáncer de la población.

Las curvas de Kaplan-Meier se generaron para analizar la supervivencia global y específica por tipo de cáncer, considerando la presencia del SM. Estas curvas también se estratificaron por sexo, y en el caso de los cánceres ginecológicos, se tuvo en cuenta el estado menopáusico al momento del diagnóstico.

5.6. CONSIDERACIONES ÉTICAS

El desarrollo de este estudio ha seguido estrictamente los principios éticos establecidos en la Declaración de Helsinki y las Normas de Buena Práctica en Investigación. Además, se ha garantizado el cumplimiento de la legislación europea y española sobre protección de datos personales, incluyendo el Reglamento General de Protección de Datos de la Unión Europea (Reglamento (UE) 2016/679) y la Ley Orgánica de Protección de Datos y Garantía de los Derechos Digitales (Ley Orgánica 3/2018).

El protocolo del estudio fue aprobado por el Comité de Ética de Investigación Clínica de la Fundació Institut Universitari per a la Recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), bajo el número de referencia P17/212. Este comité evaluó y autorizó el estudio tras verificar que cumplía con los estándares éticos, legales y metodológicos.

Todos los datos incluidos en el estudio fueron previamente pseudoanonimizados por el SIDIAP, garantizando que no se pudiera identificar a los pacientes directamente. Los datos se gestionaron utilizando sistemas de alta seguridad con el fin de salvaguardar la privacidad de los datos. Debido a la naturaleza retrospectiva del estudio y al uso de datos previamente anonimizados, no fue necesario obtener el consentimiento informado individual. Esta decisión fue respaldada por el Comité de Ética.

6. RESULTADOS

6. RESULTADOS

En este apartado se incluyen los tres artículos que forman parte del compendio de publicaciones. Todos ellos han estado publicados en revistas internacionales de reconocido prestigio. Los artículos sirven para presentar los resultados obtenidos del trabajo realizado para lograr realizar los objetivos y verificar o rechazar las hipótesis planteadas inicialmente.

Las referencias de los tres artículos son las siguientes:

Artículo 1 [122].

- López-Jiménez T, Duarte-Salles T, Plana-Ripoll O, Recalde M, Xavier-Cos F, Puente D. Association between metabolic syndrome and 13 types of cancer in Catalonia: A matched case-control study. PLoS One. 2022;17:e0264634. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264634>

<https://ddd.uab.cat/record/257219>

Artículo 2 [123].

- López-Jiménez T, Plana-Ripoll O, Duarte-Salles T, Recalde M, Bennett M, Xavier-Cos F, Puente D. Exploring the association between metabolic syndrome, its components and subsequent cancer incidence: A cohort study in Catalonia. Cancer Med. 2024;13:e7400. <https://doi.org/10.1002/cam4.7400>

<https://ddd.uab.cat/record/306184>

Artículo 3 [124].

- López-Jiménez T, Plana-Ripoll O, Duarte-Salles T, Palomar-Cros, Puente D. The effect between metabolic syndrome and life expectancy after cancer diagnosis: Catalan cohort study. BMC Public Health. 2025; 25:178. <https://doi.org/10.1186/s12889-025-21437-9>

<https://ddd.uab.cat/record/306380>

Artículo 1

Título: Association between metabolic syndrome and 13 types of cancer in Catalonia: A matched case-control study.

Autores: López-Jiménez T, Duarte-Salles T, Plana-Ripoll O, Recalde M, Xavier-Cos F, Puente D.

Revista: PLoS One. 2022;17:e0264634.

Factor de impacto del año de publicación:

3,700 - Q2 - Multidisciplinary Sciences.

DOI: 10.1371/journal.pone.0264634.

<https://ddd.uab.cat/record/257219>

Resumen resultados primer artículo:

Este estudio evaluó la relación entre el SM y el riesgo de la aparición de 13 tipos de cáncer, subrayando cómo el número de componentes del SM afecta la incidencia de estos cánceres. Los resultados revelaron una asociación positiva y significativa entre el SM y el riesgo de desarrollar 11 de los 13 cánceres estudiados, evidenciando un aumento del riesgo proporcional al número de componentes presentes. Los mayores riesgos estadísticamente significativos se identificaron en el cáncer de endometrio postmenopáusico (OR=2,46), endometrio premenopáusico (OR=2,14), hígado (OR=1,93), riñón (OR=1,84), páncreas (OR=1,79), tiroides (OR=1,71), leucemia (OR=1,42), vejiga (OR=1,41), colorrectal (OR=1,28), linfoma no Hodgkin (OR=1,23), linfoma de Hodgkin (OR=1,19), pulmón (OR=1,11) y mama postmenopáusico (OR=1,10). No se detectó una asociación positiva y significativa con el cáncer de próstata (OR 1,02) ni con el cáncer mama premenopáusico (OR 0,85).

El análisis mostró que los participantes con SM (≥ 3 componentes) presentaban un incremento significativo en el riesgo de desarrollar cáncer en comparación con quienes presentaban menos componentes, lo que sugiere un efecto acumulativo en el riesgo. En ocho de los once cánceres asociados (colorrectal, hígado, páncreas, mama postmenopáusico, endometrio pre y postmenopáusico, vejiga, leucemia y tiroides), se identificó una clara asociación positiva entre la cantidad de componentes del SM y el riesgo de cáncer. No obstante, esta tendencia no fue consistente en el linfoma no Hodgkin, ni en los cánceres de próstata, pulmón y mama premenopáusico.

Además, el estudio identificó diferencias importantes según el sexo y el hábito tabáquico. En los cánceres colorrectal y de pulmón, los hombres presentaron un riesgo mayor asociado al SM en comparación con las mujeres, con interacciones significativas entre sexo y SM ($p=0,004$ y $p=0,002$, respectivamente). Para el cáncer de pulmón, se registró un incremento significativo del riesgo en fumadores y exfumadores, pero no se detectó asociación en no fumadores. Este hallazgo subraya el papel modulador del tabaquismo en la relación entre el SM y el cáncer de pulmón.

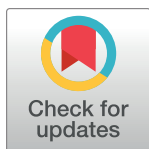
RESEARCH ARTICLE

Association between metabolic syndrome and 13 types of cancer in Catalonia: A matched case-control study

Tomàs López-Jiménez^{1,2}, Talita Duarte-Salles¹, Oleguer Plana-Ripoll³, Martina Recalde^{1,2}, Francesc Xavier-Cos^{1,4,5,6,7}, Diana Puente^{1,2*}

1 Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain, **2** Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Cerdanyola del Vallès, Spain, **3** Department of Economics and Business Economics, National Centre for Register-based Research, Aarhus University, Aarhus, Denmark, **4** Innovació•Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain, **5** Chairman Primary Care Diabetes Europe, Ekerem, Belgium, **6** Foundation Network of Study Groups of Diabetes in Primary Care (redGDPS), Sabadell, Spain, **7** Primary Care Centre Sant Martí de Provençals, Primary Care Management, Barcelona, Spain

* dpuente@idiapjgol.org



OPEN ACCESS

Citation: López-Jiménez T, Duarte-Salles T, Plana-Ripoll O, Recalde M, Xavier-Cos F, Puente D (2022) Association between metabolic syndrome and 13 types of cancer in Catalonia: A matched case-control study. PLoS ONE 17(3): e0264634. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264634>

Editor: Raul M. Luque, University of Cordoba, SPAIN

Received: September 24, 2021

Accepted: February 14, 2022

Published: March 4, 2022

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264634>

Copyright: © 2022 López-Jiménez et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: In accordance with current European and national law, the data used in this study is only available for the researchers participating in this project. The data and variables

Abstract

Background

Metabolic syndrome (MS) is the simultaneous occurrence of a cluster of predefined cardiovascular risk factors. Although individual MS components are associated with increased risk of cancer, it is still unclear whether the association between MS and cancer differs from the association between individual MS components and cancer. The aim of this matched case-control study was to estimate the association of 13 types of cancer with (1) MS and (2) the diagnosis of 0, 1 or 2 individual MS components.

Methods

Cases included 183,248 patients ≥ 40 years from the SIDIAP database with incident cancer diagnosed between January 2008–December 2017. Each case was matched to four controls by inclusion date, sex and age. Adjusted conditional logistic regression models were used to evaluate the association between MS and cancer risk, comparing the effect of global MS versus having one or two individual components of MS.

Results

MS was associated with an increased risk of the following cancers: colorectal (OR: 1.28, 95%CI: 1.23–1.32), liver (OR: 1.93, 95%CI: 1.74–2.14), pancreas (OR: 1.79, 95%CI: 1.63–1.98), post-menopausal breast (OR: 1.10, 95%CI: 1.06–1.15), pre-menopausal endometrial (OR: 2.14, 95%CI: 1.74–2.65), post-menopausal endometrial (OR: 2.46, 95%CI: 2.20–2.74), bladder (OR: 1.41, 95%CI: 1.34–1.48), kidney (OR: 1.84, 95%CI: 1.69–2.00), non-Hodgkin lymphoma (OR: 1.23, 95%CI: 1.10–1.38), leukaemia (OR: 1.42, 95%CI: 1.31–1.54), lung (OR: 1.11, 95%CI: 1.05–1.16) and thyroid (OR: 1.71, 95%CI: 1.50–1.95). Except for prostate, pre-menopause breast cancer and Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma, MS

of this study are obtained from the electronic registries of medical records, which are components of the Information System for Research in Primary Care (SIDIAP) (www.sidiap.org). SIDIAP database and the corresponding research projects were developed thanks to an agreement with the Catalan Health Institute (the owner of the data). Thus, we are not allowed to distribute or make publicly available the data to other parties. However, researchers from public institutions can request data from the SIDIAP and other sources (e.g., Cancer Registries) if they comply with certain requirements. Further information is available online (<https://www.sidiap.org/index.php/menu-solicitudes-en/application-procedure>) or by contacting the SIDIAP Team (sidiap@idiapjgol.org).

Funding: The project received a research grant from the Carlos III Institute of Health, Ministry of Economy and Competitiveness (Spain), awarded on the 2017 call under the Health Strategy Action 2013–2016 of the National Research Program oriented to Societal Challenges, within the Technical, Scientific and Innovation Research National Plan 2013–2016 (reference PI17/00914), co-funded with European Union ERDF funds (European Regional Development Fund). MR is funded by Wereld Kanker Onderzoek Fonds (WKOF), as part of the World Cancer Research Fund International grant program (grant number:2017/1630).

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

is associated with a higher risk of cancer than 1 or 2 individual MS components. Estimates were significantly higher in men than in women for colorectal and lung cancer, and in smokers than in non-smokers for lung cancer.

Conclusion

MS is associated with a higher risk of developing 11 types of common cancer, with a positive correlation between number of MS components and risk of cancer.

Introduction

Metabolic Syndrome (MS) is the cluster of cardiovascular risk factors such as obesity (specifically central obesity), hypertension, dyslipidaemia and insulin resistance [1]. MS is a growing public health concern due to its high global prevalence. Studies from the United States indicate that MS increases with age and that it has a total prevalence of 24% in the general population and of 50% in patients with ischemic cardiopathy and other cardiovascular conditions [2]. In Spain, the prevalence also increases with age, it ranges between 23% and 31% in the general population, and it affects more men than women in people under 65 years of age [3, 4].

MS was initially considered a risk factor just for cardiovascular disease [5]. However, some studies [6–9] associate MS with a higher risk of liver, colorectal and bladder cancer in men; and endometrial, pancreatic, colorectal, ovarian and post-menopausal breast cancer in women. The results from studies on prostate cancer and MS are inconclusive, while some of them show an increase in risk [10], others show a reduction [5]. A published meta-analysis also found a higher risk of haematological cancer in patients with MS [11].

Some studies show that 1 or 2 components of MS are individually associated with colorectal, breast, endometrial, bladder, kidney, lung and thyroid cancer [9, 12–15]. Specifically, the effect of obesity and diabetes on the incidence of colorectal, pancreatic, liver, kidney, breast and endometrial cancer has already been described [16, 17]. However, no evidence has been yet provided for the impact of MS components in other less common cancers [11]. Large population studies are needed to elucidate if the risk of MS on cancer is higher than the risk associated with each MS component.

The main aim of this study was to investigate the association between MS and 13 types of cancer in Catalonia, using data collected from 2006–2017 in a large electronic health records validated database [18, 19]. We also aimed to evaluate the association of one or two MS components with cancer risk.

Material and methods

Data source and setting

We conducted a matched case-control study using the Information System for Research in Primary Care (SIDIAP; www.sidiap.org) [18]. This database comprises the electronic health records of 286 primary healthcare centres (6 million of patients, 80% of residents of Catalonia, Spain). The SIDIAP includes sociodemographic data, clinical diagnoses (using the International Classification of Diseases (ICD-10)), clinical variables, referrals, laboratory tests results and medication invoices (using the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System).

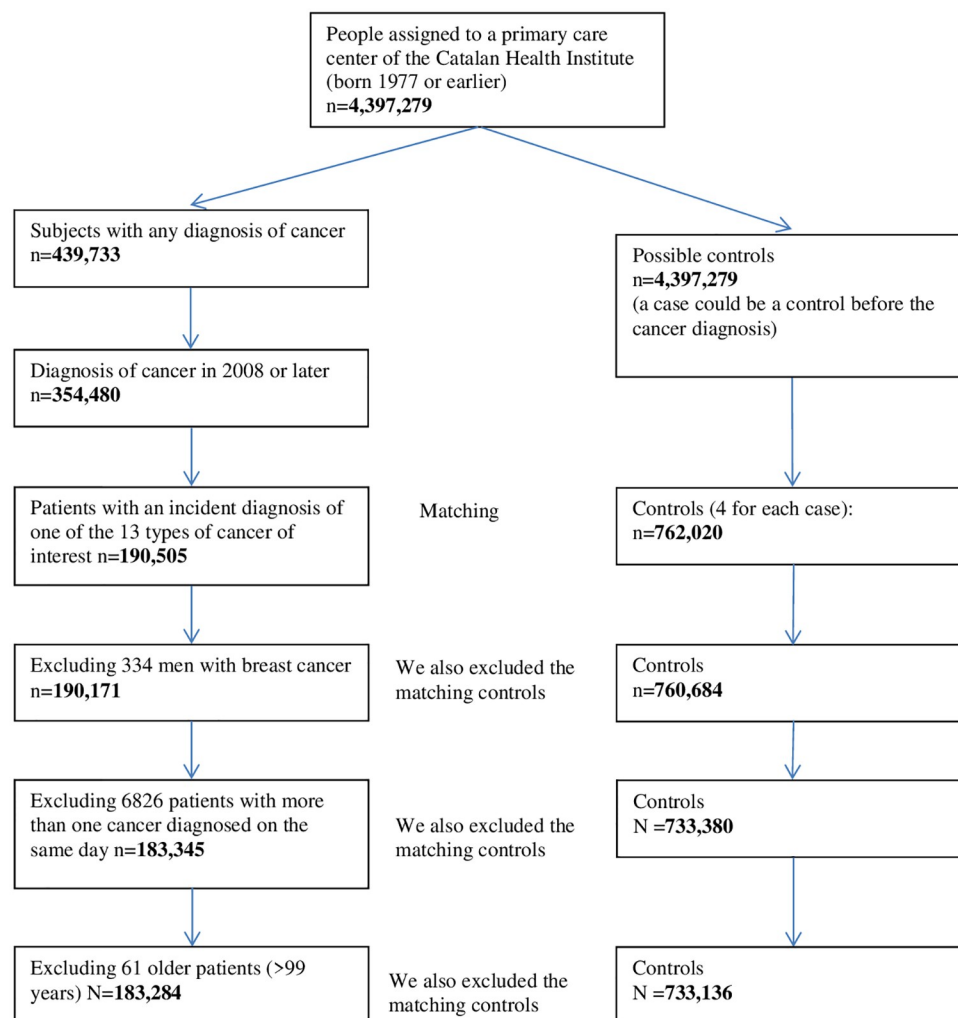


Fig 1. Study flow chart.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264634.g001>

Study population

All individuals ≥ 40 years of age with information in the SIDIAP database between 01/01/2006 and 31/12/2017 were suitable to be included. Patients were excluded from participation when they presented with secondary cancers and metastases.

A total of 190,505 individuals with incident cancer were included. Of these, we later excluded 334 men with breast cancer, 6,826 cases because they were diagnosed with more than one cancer on the same day, and 61 because they were >99 years of age on the index date. Finally, a total of 183,284 cases and 733,136 paired controls, four controls for each case, were included (Fig 1).

Cancer definition

Cancer cases were defined as individuals with an incident diagnosis of selected types of cancer between 01/01/2008 and 31/12/2017. We decided to include the most frequent cancer types (ICD-10 codes) in Spain as outcomes. Even though there is evidence of the association

between MS and some of these cancer types such as colorectal (C18+20), prostate (C61), liver (C22), bladder (C67), endometrium (C54), pancreas (C25) and breast (C50). Prior studies have not investigated the MS-cancer association for several cancer types using a systematic analysis approach like lung cancer (C34) and kidney cancer (C64) but were included due to their high prevalence in the general population. In addition, we included some less frequently occurring cancer types such as thyroid (C73), Hodgkin lymphoma (C81), non-Hodgkin lymphoma (C82-85) and leukemia (C91-95), for which the current literature is limited.

An association between MS and more cancer types than currently recognized in the literature is possible given that the components of MS can trigger biological (hormonal, inflammation, and oxidative stress) processes involved in tumor development.

Breast and endometrial cancers were categorized into pre- and post-menopausal because of the well-established evidence indicating a different impact of obesity and estrogens on these two stages of life [20]. The date of the cancer diagnosis was considered as the index date for cases.

Cancer diagnoses in the SIDIAP are validated against population-based cancer registries [19].

Control definition

Four controls obtained from the source population were selected for each case, considering as index date of the control the same date of the selection of the case. Each paired case-control was of the same sex and age (± 1 year). No more controls were obtained as it has been previously shown that little statistical power is gained by further increasing this ratio [21].

MS definition

According to the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI) criteria, a patient is diagnosed with MS when they present with 3 or more of the following variables: Obesity, High Blood Pressure (HBP), reduced HDL cholesterol, elevated Triglycerides and high Glycemia [1].

Obesity is defined as a body mass index (BMI) > 30 kg/m², an indicator of overall adiposity. Although central adiposity (usually measured with waist circumference (WC)) is preferred to define this component, we used the BMI in agreement with the WHO definition of MS, since WC was unavailable for most patients in the SIDIAP database [22].

Details for MS construction are published elsewhere [23].

When an abnormal value of any MS component was identified in the database it was assessed the association between cancer and one MS component. If a second component was identified, the association between cancer and two MS component was considered, independently of the time elapsed between the first and the second component identified. When a third component was identified, it was considered that the patient had ≥ 3 components (and diagnosed with MS). In some patients, more than one measure was recorded on the same day; we considered the average of these values.

Following these definitions, a composite variable of 0, 1, 2, ≥ 3 MS components was constructed. Both cases and controls had to be exposed either to MS or to 1 or 2 MS components for at least 2 years before the index date (cancer diagnosis or control identification) to avoid reverse causality.

Covariables

We also extracted information (2 years before the index date) on age; sex (women, men); nationality (Spanish, non-Spanish); the MEDEA deprivation index (census tract-based

deprivation index to identify socioeconomic status in urban areas) categorized in quintiles and rural area; smoking status (non-smokers, ex-smokers and current smokers); alcohol intake calculated in standard units (no alcohol, low and high consumption); dispensation of drugs such as hormonal replacement therapy among menopausal women, paracetamol, aspirin and ibuprofen (classified as yes/ no); presence of hepatitis (classified as yes/ no) and menopause (classified as yes/ no). Women without information on menopausal status ≥ 50 years of age at least two years before the index date were considered to be menopausal.

Statistical analysis

An initial descriptive analysis of the included population was performed using mean (standard deviation) and median (interquartile range) for quantitative variables and percentages for categorical variables. To assess differences between cases and controls, the t-test or the U Mann-Whitney test for quantitative variables and the Chi-squared test for qualitative variables were performed.

We conducted a conditional logistic regression model to evaluate the association between MS and cancer risk, comparing the effect of global MS versus the individual components of MS, and controlling for the following potential confounders: age, MEDEA Deprivation Index, smoking status and nationality. Hepatitis and other liver diseases were included as confounders in the liver cancer analysis.

All analyses were stratified by type of cancer. Additionally, interaction analyses were performed to explore if the association between MS and cancer differed according to sex and smoking status. To address potential biases due to variables with missing information, multiple imputation by chained equations with 20 imputed datasets was applied to covariates [24–26]. Estimates from each imputed dataset were combined following the rules outlined by Rubin [27].

To assess potential exposure misclassification due the use of BMI instead of WC, we also conducted a sensitivity analysis including only people with at least one WC measurement in the database (WC ≥ 102 cm in men and ≥ 88 cm in women are considered central obesity indicators).

Further sensitivity analyses considered two measures of each component separated at least by 2 weeks (maximum 1 year) to ensure that the patient had that component of MS.

The level of statistical significance was 0.05. All analyses were carried out with the statistical packages SPSS 24 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) and Stata 15 (StataCorp LLC., College Station, Texas, USA).

Ethics approval and consent to participate

This study follows all national and international regulations: Declaration of Helsinki and Principles of Good Research Practice.

In accordance with European and Spanish legislation on confidentiality and data protection ([EU] 2016/679), the data contained in SIDIAP are always pseudonymised. Thus, it is not necessary to ask for informed consent from the participants and so was waived by the Clinical Ethics Committee at IDIAPJGol.

For the link with the CMBD database, SIDIAP uses a third party to ensure confidentiality. The study protocol was approved by the Clinical Research Ethics Committee of IDIAPJGol (P17/212) on November 29, 2017. Anonymity and confidentiality of data and medical records were guaranteed at all times in accordance with the Organic Law 15/1999 on the Protection of Personal Data (<http://www.boe.es/boe/dias/1999/12/14/pdfs/A43088-43099.pdf>).

Results

The distribution of cancer in the 183,284 cases was as follows: 36,204 colorectal; 5,754 liver; 5,417 pancreas; 37,647 breast (13,572 pre-menopausal breast and 24,075 post-menopausal breast); 5,386 endometrial (1,124 pre-menopausal endometrial and 4,262 post-menopausal endometrial); 20,799 bladder; 6,833 kidney; 30,888 prostate; 682 Hodgkin lymphoma; 3,621 non-Hodgkin lymphoma; 6,957 leukaemia; 20,387 lung and 2,709 thyroid (Table 1). Four controls for each case (733,136 in total) were selected. Fig 1 shows the flow chart of the selection process of the study participants.

Table 1. Association between selected cancers and number of Metabolic syndrome components.

	Metabolic Syndrome n(%)			
	0 components	1 component	2 components	MS(≥ 3 components)
N total	253661	236777	175968	250014
Digestive				
Colorectal Cancer	7957 (22.0)	9157 (25.3)	7394 (20.4)	11696 (32.3)
Controls	35959 (24.8)	37848 (26.1)	28849 (19.9)	42160 (29.1)
Liver Cancer	1067 (18.5)	1483 (25.8)	1239 (21.5)	1965 (34.2)
Controls	5994 (26.0)	5967 (25.9)	4477 (19.5)	6578 (28.6)
Pancreas Cancer	996 (18.4)	1257 (23.2)	1168 (21.6)	1996 (36.8)
Controls	5252 (24.2)	5488 (25.3)	4387 (20.2)	6541 (30.2)
Gynecological				
Pre-Menopause Breast Cancer	8251 (60.8)	3130 (23.1)	1243 (9.2)	948 (7.0)
Pre-Menopause Controls	32397 (60.1)	11798 (21.9)	5249 (9.7)	4480 (8.3)
Post-Menopause Breast Cancer	5552 (23.1)	6655 (27.6)	4672 (19.4)	7196 (29.9)
Post-Menopause Controls	23359 (24.2)	26665 (27.6)	18624 (19.3)	28016 (29.0)
Pre-Menopause Endometrial Cancer	515 (45.8)	272 (24.2)	157 (14.0)	180 (16.0)
Pre-Menopause Controls	2530 (56.7)	1045 (23.4)	466 (10.4)	422 (9.5)
Post-Menopause Endometrial Cancer	647 (15.2)	942 (22.1)	842 (19.8)	1831 (43.0)
Post-Menopause Controls	4074 (23.9)	4512 (26.4)	3362 (19.7)	5133 (30.1)
Urological				
Bladder Cancer	4152 (20.0)	5281 (25.4)	4484 (21.6)	6882 (33.1)
Controls	20233 (24.3)	21474 (25.8)	17261 (20.7)	24228 (29.1)
Kidney Cancer	1517 (22.2)	1756 (25.7)	1298 (19.0)	2262 (33.1)
Controls	8012 (29.3)	6848 (25.1)	5138 (18.8)	7334 (26.8)
Prostate Cancer	6725 (21.8)	8836 (28.6)	6940 (22.5)	8387 (27.2)
Controls	29141 (23.6)	32839 (26.6)	26110 (21.1)	35462 (28.7)
Hematological				
Hodgkin Lymphoma	291 (42.7)	141 (20.7)	116 (17.0)	134 (19.6)
Controls	1220 (44.7)	642 (23.5)	379 (13.9)	487 (17.9)
Non-Hodgkin Lymphoma	1115 (30.8)	909 (25.1)	677 (18.7)	920 (25.4)
Controls	4895 (33.8)	3624 (25.0)	2482 (17.1)	3483 (24.0)
Leukaemia	1532 (22.0)	1788 (25.7)	1443 (20.7)	2194 (31.5)
Controls	7334 (26.4)	7157 (25.7)	5426 (19.5)	7911 (28.4)
Others				
Lung Cancer	5005 (24.5)	5303 (26.0)	4050 (19.9)	6029 (29.6)
Controls	22142 (27.2)	20694 (25.4)	16031 (19.7)	22681 (27.8)
Thyroid Cancer	1002 (37.0)	663 (24.5)	461 (17.0)	583 (21.5)
Controls	4795 (44.3)	2603 (24.0)	1543 (14.2)	1895 (17.5)

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264634.t001>

Baseline characteristics of cases and controls are summarized in [Table 2](#). The mean age of cases and controls was 67.5 years (SD 12.4). Women accounted for 56.3% of study participants. [Table 1](#) shows the distribution of the composite variable related to the number of MS components by different types of cancer. An association was observed between the number of MS components and all cancers studied, except for pre-menopausal breast cancer, prostate cancer and Hodgkin Lymphoma. MS prevalence was higher in cases than in controls except for pre-menopausal breast cancer (7.0% vs. 8.3%) and prostate cancer (27.2% vs. 28.4%). The cancer with the highest prevalence of MS was post-menopausal endometrial cancer (43.0% in cases compared to 30.1% in matched controls).

Hypertension was the most frequent component of MS among the patients included in the study with exposure to only one component (80.3 and 80.4 cases and controls, respectively). In patients exposed to two components, the most frequent combination was hypertension + high glycemia (47.1 and 46.3 cases and controls, respectively). Lastly, in patients exposed to ≥ 3 components, the most frequent combination was hypertension + high glycemia + obesity (17.5 and 17.7 cases and controls, respectively) ([S1 Table](#)).

Regarding controls, more MS components (gradient from 0 to ≥ 3) were observed in women, older patients, participants living in deprived areas, smokers and patients with a lower registered consumption of paracetamol, ASA and ibuprofen ([S2 Table](#)).

The cancer types associated with MS in the adjusted models were post-menopausal endometrial (OR 2.46, 95%CI 2.20–2.74), pre-menopausal endometrial (OR 2.14, 95%CI 1.74–2.65), liver (OR 1.93, 95%CI 1.74–2.14), kidney (OR 1.84, 95%CI 1.69–2.00), pancreas (OR 1.79, 95%CI 1.63–1.98), thyroid (OR 1.71, 95%CI 1.50–1.85), leukaemia (OR 1.42, 95%CI 1.31–1.54), bladder (OR 1.41, 95%CI 1.34–1.48), colorectal (OR 1.28, 95%CI 1.23–1.32), non-Hodgkin lymphoma (OR 1.23, 95%CI 1.10–1.38), lung (OR 1.11, 95%CI 1.05–1.16) and post-menopausal breast (OR 1.10, 95%CI 1.06–1.15). No association was found between MS and Hodgkin lymphoma (OR 1.19, 95%CI 0.78–1.82). The ORs in gynaecological cancers were higher in post-menopausal (OR: 1.10 95%CI: 1.06–1.15 and OR: 2.46 95%CI: 2.20–2.75 for breast and endometrial cancer, respectively) than pre-menopausal women (OR: 0.85, 95%CI: 0.78–0.92 and OR: 2.14 95%CI: 1.74–2.65 for breast and endometrial cancer, respectively) ([Fig 2](#)).

The increasing number of MS components positively correlates with cancer risk in adjusted models, except for prostate, lung, pre-menopausal breast cancer and non-Hodgkin lymphoma. With the increasing number of MS components, the protective power on pre-menopausal breast cancer increase. Interestingly, while MS was not associated with increased risk of prostate cancer, there was a correlation between the presence of 1 or 2 components of MS and the risk of this cancer (OR 1.15, 95%CI 1.11–1.19 and OR 1.14, 95%CI 1.10–1.19 for 1 and 2 components, respectively). In contrast, the risk of lung cancer was similar for participants with 1, 2 and ≥ 3 (MS) components (OR 1.09, 95%CI 1.05–1.15 and OR 1.08, 95%CI 1.02–1.13 for 1 and 2 components and OR 1.11, 95%CI 1.05–1.16 for MS). Participants with 1 or 2 components presented a higher risk of pre-menopausal breast cancer than participants with MS (OR 1.03, 95%CI 0.98–1.08 and OR 0.94, 95%CI 0.88–1.01 for 1 and 2 components and OR 0.85, 95%CI 0.78–0.92 for MS). Participants with 2 components presented a similar risk of non-Hodgkin lymphoma than participants with MS ([Fig 2](#)).

We stratified all MS-cancer associations by sex ([Fig 3](#)). For colorectal and lung cancer, the risk of MS was higher in men (OR: 1.33 95%CI 1.27–1.40 and OR: 1.14 95%CI 1.08–2.20, respectively) than in women (OR: 1.20 95%CI: 1.14–1.27 and OR: 1.01 95%CI: 0.90–1.12, respectively). The p-values for the interaction between sex and MS were 0.004 and 0.002 for colorectal and lung cancer, respectively. Stratification by sex did not show further differences in the association between MS and cancer.

Table 2. Characteristics of cancer cases and matched controls.

	All Cases n(%)	All Controls n(%)
N total	183284	733136
Age mean (SD)	67.5 (12.4)	67.5 (12.4)
Median (IQR)	68 (58–77)	68 (58–77)
Metabolic Syndrome		
No component	46324 (25.3)	207337 (28.3)
1 component	47573 (26.0)	189204 (25.8)
2 components	36184 (19.7)	139784 (19.1)
MS	53203 (29.0)	196811 (26.8)
Sex		
Men	80051 (43.7)	320204 (43.7)
Women	103233 (56.3)	412932 (56.3)
Nationality		
Spanish	178241 (97.2)	691888 (94.4)
Non-Spanish	5043 (2.8)	41248 (5.6)
MEDEA index		
Quintile 1	29788 (16.3)	117426 (16.0)
Quintile 2	26394 (14.4)	104654 (14.3)
Quintile 3	25126 (13.7)	102756 (14.0)
Quintile 4	23655 (12.9)	100601 (13.7)
Quintile 5	20359 (11.1)	88566 (12.1)
Rural	33951 (18.5)	138931 (19.0)
Missings	24011 (13.1)	80202 (10.9)
Smoking status		
Never smoker	58529 (31.9)	248919 (34.0)
Ex-smoker	20881 (11.4)	75228 (10.3)
Smoker	19780 (10.8)	62682 (8.5)
Missings	84094 (45.9)	346307 (47.2)
Alcohol intake		
No consumption	58923 (32.1)	233338 (31.8)
Low consumption	34357 (18.7)	127687 (17.4)
High consumption	3561 (1.9)	10967 (1.5)
Missings	86443 (47.2)	361144 (49.3)
Hormonal therapy (women postmenopausia)		
No consumption	54999 (93.4)	220858 (93.5)
Consumption	3916 (6.6)	15250 (6.5)
Paracetamol		
No consumption	129196 (70.5)	530011 (72.3)
Consumption	54088 (29.5)	203125 (27.7)
Acetylsalicylic acid (ASA)		
No consumption	151326 (82.6)	610683 (83.3)
Consumption	31958 (17.4)	122453 (16.7)
Ibuprofen		
No consumption	156708 (85.5)	633580 (86.4)
Consumption	26576 (14.5)	99556 (13.6)
Chronic Hepatitis		
No hepatitis	181927 (99.3)	724036 (98.8)
Hepatitis B	258 (0.1)	2114 (0.3)

(Continued)

Table 2. (Continued)

	All Cases n(%)	All Controls n(%)
Hepatitis C	1078 (0.6)	6853 (0.9)
Other/unspecified hepatitis	21 (0)	133 (0)
Menarche age mean (SD)	12.6 (1.6)	12.7 (1.6)
Median (IQR)	13 (12–14)	13 (12–14)
Missings n(%)	63746 (79.6)	258683 (80.8)
Menopause		
No	21136 (26.4)	84096 (26.3)
Yes	58915 (73.6)	236108 (73.7)
Primary care visits between 2 and 4 years before data index mean (SD)	14.2 (17.4)	13.5 (17.6)
Median (IQR)	9 (1–21)	8 (0–20)

SD, Standard Deviation; IQR, Inter Quartile Range, MS, Metabolic Syndrome.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264634.t002>

The association between MS and lung cancer changed when the analysis was stratified according to smoking status (interaction term p value <0.001); the risk in smokers and ex-smokers was higher than in non-smokers (OR: 1.34 95%CI: 1.18–1.52 in smokers, OR: 1.19 95%CI 1.04–1.35 in ex-smokers and OR: 0.93 95%CI: 0.85–1.01 in non-smokers). (Table 3).

We performed two sensitivity analyses in which we altered the main definition of MS.

In the first analysis, two abnormal measures were used to ensure that the patient was exposed to that component. In a second analysis, we used WC instead of BMI to report obesity. The results in sensitive analyses using two measures to define MS components were similar for almost all cancers. However, for liver, kidney and Hodgkin lymphoma the ORs in the models with two measures were slightly higher than the ORs of the main models. The largest difference was found for kidney cancer (OR: 1.84 95%CI 1.69–2.00 vs. OR: 2.23 95%CI 1.95–2.60, in one and two measures, respectively). The ORs were similar when WC was used instead of BMI, except for prostate and lung cancer, although the sample was small due to the high number of missing values. In the main analysis, MS was not associated with prostate cancer. However, when using WC instead of BMI, MS was inversely associated with prostate cancer (OR: 1.02 95%CI 0.98–1.06 vs. OR: 0.70 95%CI 0.55–0.90, respectively). In contrast, in the main analysis MS was a risk factor for lung cancer and when using WC, MS was not associated with lung cancer (OR: 1.11 95%CI 1.05–1.16 vs. OR: 1.01 95%CI 0.70–1.450, respectively (S3 Table)). The Kappa concordance index between BMI and WC was 0.492.

Discussion

In this large population-based study, MS was associated with an increased risk of 11 out of 13 cancers, namely endometrial, liver, kidney, pancreas, leukaemia, bladder, colorectal, non-Hodgkin lymphoma, lung and post-menopausal breast, although the effects differed substantially by cancer type. An increasing number of MS components positively correlated with a significant increase in cancer risk in adjusted models, except for non-Hodgkin lymphoma and prostate, lung and pre-menopausal breast cancer. The observed effect sizes for the cancers associated with MS in our data were broadly consistent with previous studies [7, 9, 13–15, 28–34]. Contrary to our study, Park et al. reported a weaker association between MS and thyroid cancer [14], while Almquist and colleagues failed to report any association [35] using a z-score (standard score) calculation that included all 5 components of MS. In agreement with other studies, our results do not show an association between MS and prostate cancer or Hodgkin

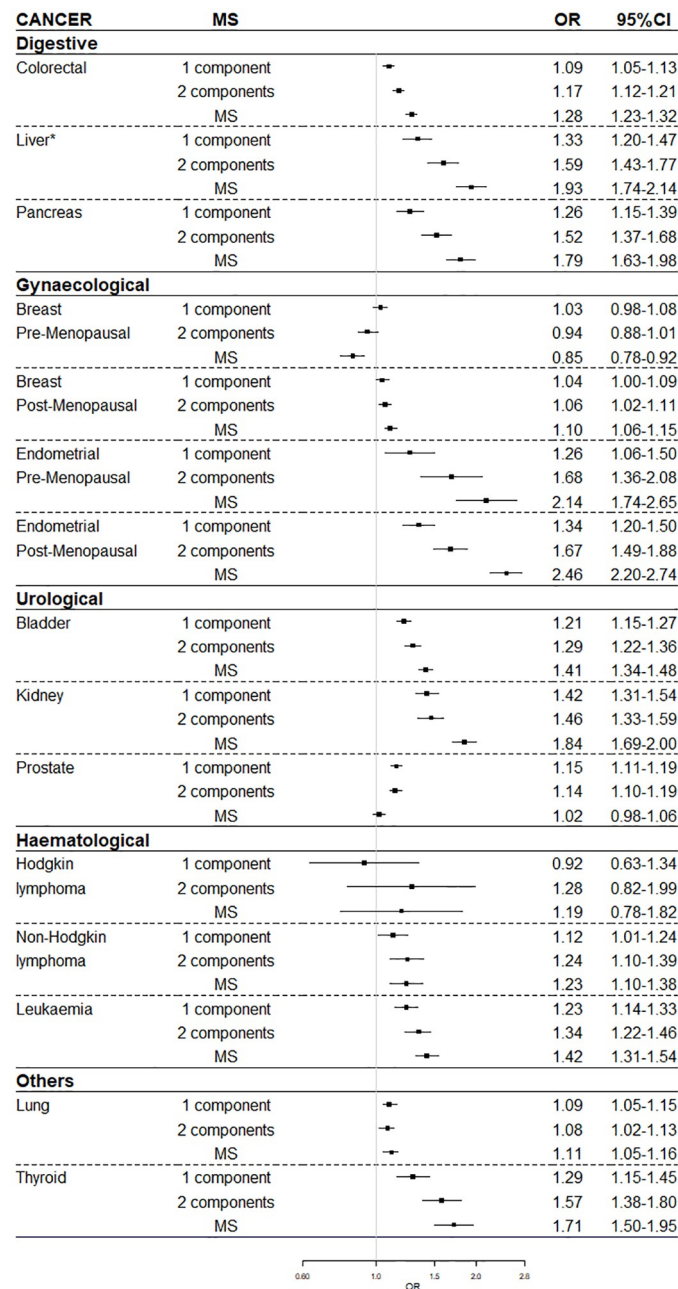


Fig 2. Adjusted ORs and 95% confidence intervals according to metabolic syndrome by selected cancers. ORs are presented by squares, with their 95% CIs as horizontal lines; OR, odds ratio; CI, confidence interval. Reference category is 0 components. All models are adjusted by age, MEDEA Deprivation Index, smoking status and nationality. * Also adjusted by hepatitis and others liver diseases. Multiple imputation by chained equations with 20 imputed datasets were applied to outcomes and covariates.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264634.g002>

lymphoma [36]. The results from studies on prostate cancer and MS are inconclusive; some studies report a reduced risk [5, 12] and others report an increased risk [10, 37] while our study found no significant risk of prostate cancer associated with MS. These discrepancies might be explained by Hammarsten's hypothesis [38] that MS inversely correlates with localised prostate cancer and positively with advanced disease. Furthermore, a study of Gomez-

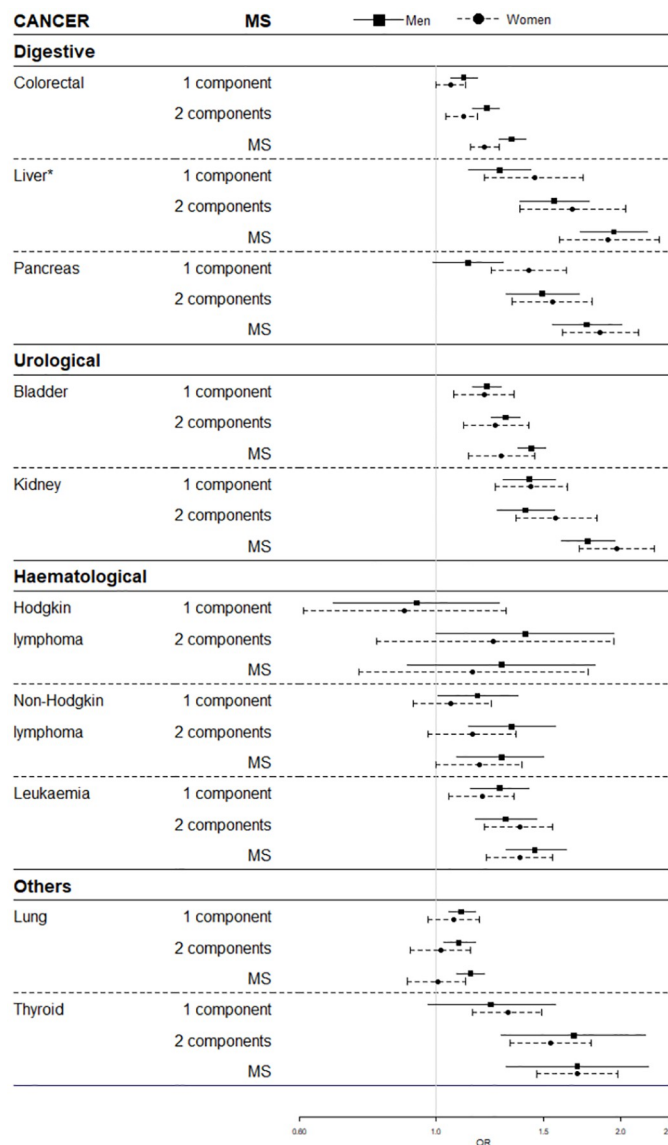


Fig 3. Adjusted ORs and 95% confidence intervals according to metabolic syndrome by selected cancers and sex. ORs are presented by squares (in men) and circles (in women), with their 95% confidence intervals as horizontal lines; OR, odds ratio. Reference category is 0 components. All models are adjusted by age, MEDEA Deprivation Index, smoking status and nationality. * Also adjusted by hepatitis and others liver diseases. Multiple imputation by chained equations with 20 imputed datasets were applied to outcomes and covariates.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264634.g003>

Gomez et al., showed that each of the individual criterion of MS, circulating testosterone levels and inflammatory status may have on the risk and aggressiveness of prostate cancer [10]. In the case of gynaecological cancers, menopausal status was a determinant factor, especially in breast cancer. In agreement with previous studies, we observed that MS increased breast cancer risk in post-menopausal women, and decreased it in pre-menopausal women [7, 29]. Previous investigations proposed that each component of the metabolic syndrome is connected with systemic alterations. Concerning breast cancer, it has been proposed that components of MS, especially obesity, play different roles in cancer risk according to menopausal status and estrogen receptor status [39]. Obesity is associated with decreased risk of estrogen receptor–

Table 3. Adjusted ORs of metabolic syndrome and lung cancer according to tobacco consumption.

	Non-smoker			Ex-smoker			Smoker		
	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value	OR	95% CI	P-value
Lung cancer in general									
No components	1.00		0.099 ¹	1.00		0.033 ¹	1.00		<0.001 ¹
1 component	0.97	0.90–1.05	0.042 ²	1.16	1.02–1.31	0.026 ²	1.25	1.11–1.41	<0.001 ²
2 components	0.91	0.84–1.00		1.15	1.01–1.32		1.31	1.15–1.50	
MS	0.93	0.85–1.01		1.19	1.04–1.35		1.34	1.18–1.52	

OR, odds ratio; CI, confidence interval.

Models adjusted by age, medea, alcohol and nationality

¹Wald test.

²P-Trend.

Multiple imputation by chained equations with 20 imputed datasets were applied to outcomes and covariates.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264634.t003>

positive breast cancer in premenopausal women, but it is closely related with increased risk of estrogen receptor-positive breast cancer in postmenopausal women [7, 29, 40].

The risk of most cancers was higher in individuals with MS than in patients with one or two components of MS. In agreement with the literature [9, 13–15, 28, 31, 34], a positive correlation between MS components and risk of cancer was found in eight of these eleven cancers (colorectal, liver, pancreas, post-menopausal breast, pre- and post-menopausal endometrial, bladder, leukaemia, and thyroid).

Mechanisms that link metabolic syndrome and cancer risk are not fully understood. Metabolic syndrome may be a surrogate marker for other cancer risk factors, such as decreased physical activity, consumption of high-calorie dense foods, high dietary fat intake, low fiber intake, and oxidative stress [7].

In accordance with previous studies, when stratifying by gender, the risk of colorectal, lung and bladder cancer was higher in men [7, 9, 15, 30]. The positive association between MS and lung cancer was greater in smokers, corroborating the results reported in a recent cohort study [15].

While MS has multiple definitions, the most widely recognised criteria to construct MS belong to the NCEP ATP III and the IDF [1]. A study by Qiao et al. found similar results when comparing NCEP ATP III and IDF criteria for the association between MS and lung cancer [41, 42]. In contrast, Xiang and colleagues found that MS was a risk factor for breast cancer following IDF criteria, whereas no statistical association could be established using NCEP ATP III criteria [39].

We also conducted a sensitivity analysis, in which we required two abnormal measurements of each component for diagnosis, and found that it did not significantly affect the results. When using WC in the analysis instead of BMI, the ORs obtained were similar except for lung and prostate cancer. However, the Kappa index between both measurement methods was low. Since we only had WC measurements for 15% of the population and the number of missing values of this variable was too high, we used BMI criteria for obesity in agreement with other publications [5, 31, 34]. Furthermore, when Montella et al. performed similar sensitivity analyses, their results did not significantly change [9], and Gomez-Gomez et al. found a strong correlation between BMI and WC [10].

Our study has several strengths. Firstly, we used a large data source with sufficient statistical power to investigate associations of less frequent cancers (i.e. Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma and thyroid). Consequently, we have been able to present the first results on the

association between MS and haematological malignancies. SIDIAP patients broadly represent the wider population, suggesting good generalizability to the Catalanian and similar populations. In 2019, Recalde et al. [19] validated the diagnosis of cancer in the SIDIAP and the result was that the SIDIAP includes 76% of cancers recorded in the cancer registries [43–45].

Our study also has limitations. Firstly, we assumed that once a person had an abnormal result, this person was constantly exposed to this component even if later results showed improvement. Some evidence points at the concept of metabolic memory, i.e., even when an individual stops meeting MS criteria, they are still at higher risk of specific cancers (i.e. kidney cancer) [13]. Also, the lack of data on other possible confounders influencing the relationship between MS and cancer, such as physical activity and parity, or information related to previous treatment for other health conditions might have biased the results. In addition, it is necessary to explore the potential association of specific MS criteria and risk of specific cancer types in future studies. This is a case-control study, when estimating the association between MS and cancer; however, we were not able to estimate cumulative incidences or other types of absolute risks, which would have been useful to put the relative increase in absolute terms. The tobacco and alcohol variables have a high percentage of missing values (45.9% and 47.2% for tobacco and alcohol, respectively). This is a significant limitation to our study which we have attempted to mitigate through multiple imputation. While it's true that multiple imputation has its own set of biases, current theory suggests that the multiple imputation bias is smaller than the analysis with completed-cases. Considering only the complete-cases of the database would result in a smaller sample size, loss of statistical power and theoretically with more bias [46].

The increasing prevalence of MS worldwide and the high incidence of some cancers suggests that a large number of cancer cases diagnosed every year are related to the metabolic syndrome. There is a compelling need for evidence on whether effective interventions to reduce the prevalence of metabolic syndrome in adult populations could reduce cancer risk. The formulation of public health strategies based on lifestyle changes could obtain significant results in the fight against cancer. Investigating the role of MS as a risk factor of specific cancers is crucial to diagnose and treat cancer in earlier stages.

In summary, MS is associated with a higher risk of developing at least 11 cancer types. The risk of most cancers increased with the number of MS components present in an individual. Our results indicate that prevention strategies targeting individual components of MS could reduce the risk of several cancer types.

Supporting information

S1 Table. MS components combination with cancer cases and matched controls.

(DOCX)

S2 Table. Characteristics of the controls according to metabolic syndrome.

(DOCX)

S3 Table. Analysis of those patients exposed to a single value of the pathological component versus those who present 2 measures and analysis considering waist circumference instead of BMI. Adjusted ORs and 95% CI. Multiple imputation by chained equations with 20 imputed datasets were applied to outcomes and covariates. Models adjusted by age, medea, tobacco, alcohol, nationality. ^aConsider two measures of parameters separated at least by 2 weeks (maximum 1 year) to ensure that the patient has that pathological component of MS. ^bUsing Waist circumference instead of one measure of BMI. There were 157,872 (86.1%) missing values in the case group and 636,984 (86.9%) missing values in the control group. ^cAlso adjusted by hepatitis and others liver disease. ^dThe model does not converge when using Waist

circumference instead of one measure of BMI, because the number of observations in this model are very low. ¹Wald test. ²P-Trend. OR, odds ratio; CI, confidence interval. (DOCX)

Acknowledgments

We would like to thank the Catalan Institute of Health and the SIDIAP, which provided the database for the study. We would like to thank Eulàlia Farré for the English proofreading of the manuscript.

Author Contributions

Conceptualization: Tomàs López-Jiménez, Talita Duarte-Salles, Diana Puente.

Data curation: Tomàs López-Jiménez, Diana Puente.

Formal analysis: Tomàs López-Jiménez.

Funding acquisition: Diana Puente.

Investigation: Tomàs López-Jiménez, Diana Puente.

Methodology: Tomàs López-Jiménez, Diana Puente.

Project administration: Diana Puente.

Resources: Diana Puente.

Software: Tomàs López-Jiménez.

Supervision: Oleguer Plana-Ripoll, Diana Puente.

Validation: Tomàs López-Jiménez, Oleguer Plana-Ripoll, Diana Puente.

Visualization: Diana Puente.

Writing – original draft: Tomàs López-Jiménez, Diana Puente.

Writing – review & editing: Tomàs López-Jiménez, Talita Duarte-Salles, Oleguer Plana-Ripoll, Martina Recalde, Francesc Xavier-Cos, Diana Puente.

References

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009, 120: 1640–1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644> PMID: 19805654
2. Ford ES, Giles WH, Dietz WH: Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002, 287: 356–359. <https://doi.org/10.1001/jama.287.3.356> PMID: 11790215
3. Fernandez-Berges D, Cabrera de LA, Sanz H, Elosua R, Guembe MJ, Alzamora M, et al. Metabolic syndrome in Spain: prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and WHO proposal. *DARIOS study. Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2012, 65: 241–248. <https://doi.org/10.1016/j.recesp.2011.10.015> PMID: 22305818
4. Guallar-Castillon P, Perez RF, Lopez GE, Leon-Munoz LM, Aguilera MT, Graciani A, et al. Magnitude and management of metabolic syndrome in Spain in 2008–2010: the ENRICA study. *Rev Esp Cardiol (Engl Ed)* 2014, 67: 367–373. <https://doi.org/10.1016/j.rec.2013.08.014> PMID: 24774729
5. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent ME: Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada *BMC Public Health* 2015, 15: 913. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2260-x> PMID: 26385727

6. Chen Y, Zhang L, Liu W, Wang K: Case-control study of metabolic syndrome and ovarian cancer in Chinese population. *Nutr Metab (Lond)* 2017, 14: 21. <https://doi.org/10.1186/s12986-017-0176-4> PMID: 28261315
7. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D: Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2012, 35: 2402–2411. 2012;35:2402–2411. <https://doi.org/10.2337/dc12-0336> PMID: 23093685
8. Fiori E, Lamazza A, De ME, Schillaci A, Crocetti D, Antoniozzi A, et al. Association of liver steatosis with colorectal cancer and adenoma in patients with metabolic syndrome. *Anticancer Res* 2015, 35: 2211–2214. PMID: 25862880
9. Montella M, Di MM, Crispo A, Grimaldi M, Bosetti C, Turati F, et al. Metabolic syndrome and the risk of urothelial carcinoma of the bladder: a case-control study. *BMC Cancer* 2015, 15: 720. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1769-9> PMID: 26475132
10. Gomez-Gomez E, Carrasco-Valiente J, Campos-Hernandez JP, Blanca-Pedregosa AM, Jimenez-Vacas JM, Ruiz-Garcia J, et al. Clinical association of metabolic syndrome, C-reactive protein and testosterone levels with clinically significant prostate cancer. 1. *J Cell Mol Med* 2019, 23: 934–942. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13994> PMID: 30450757
11. Li C, Liu P, Liu L, Zhang X, Yang P, Sheng H, et al. Metabolic syndrome in hematologic malignancies survivors: a meta-analysis. *Med Oncol* 2015, 32: 422. <https://doi.org/10.1007/s12032-014-0422-9> PMID: 25471791
12. Li LZ, Han H, Chang Y: Association between metabolic syndrome and the incidence of gastric cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Diabetol Metab Syndr* 2019, 11: 83. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0478-y> PMID: 31624504
13. Oh TR, Han KD, Choi HS, Kim CS, Bae EH, Ma SK, et al. Metabolic Syndrome Resolved within Two Years is Still a Risk Factor for Kidney Cancer. *J Clin Med* 2019, 8:1329. <https://doi.org/10.3390/jcm8091329> PMID: 31466366
14. Park JH, Choi M, Kim JH, Kim J, Han K, Kim B, et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Thyroid Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Thyroid* 2020, 30: 1496–1504. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0699> PMID: 32524894
15. Sin S, Lee CH, Choi SM, Han KD, Lee J: Metabolic Syndrome and Risk of Lung Cancer: An Analysis of Korean National Health Insurance Corporation Database. *J Clin Endocrinol Metab* 2020, 105. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa596> PMID: 32860708
16. Nicolucci A: Epidemiological aspects of neoplasms in diabetes. *Acta Diabetol* 2010, 47: 87–95. <https://doi.org/10.1007/s00592-010-0187-3> PMID: 20376506
17. Renehan AG, Tyson M, Egger M, Heller RF, Zwahlen M: Body-mass index and incidence of cancer: a systematic review and meta-analysis of prospective observational studies. *Lancet* 2008, 371: 569–578. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(08\)60269-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(08)60269-X) PMID: 18280327
18. Bolibar B, Fina AF, Morros R, Garcia-Gil MM, Hermosilla E, Ramos R, et al. SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research. *Med Clin (Barc)* 2012, 138: 617–621. <https://doi.org/10.1016/j.medcli.2012.01.020> PMID: 22444996
19. Recalde M, Manzano-Salgado CB, Diaz Y, Puente D, Garcia-Gil MDM, Marcos-Gragera R, et al. Validation Of Cancer Diagnoses In Electronic Health Records: Results From The Information System For Research In Primary Care (SIDIAP) In Northeast Spain. *Clin Epidemiol* 2019, 11: 1015–1024. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S225568> PMID: 31819655
20. Bartella V, De MP, Malaguarnera R, Belfiore A, Maggiolini M: New advances on the functional cross-talk between insulin-like growth factor-I and estrogen signaling in cancer. *Cell Signal* 2012, 24: 1515–1521. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.03.012> PMID: 22481093
21. Hennessy S, Bilker WB, Berlin JA, Strom BL: Factors influencing the optimal control-to-case ratio in matched case-control studies. *Am J Epidemiol* 1999, 149: 195–197. <https://doi.org/10.1093/oxfordjournals.aje.a009786> PMID: 9921965
22. Grundy SM, Brewer HB Jr., Cleeman JI, Smith SC Jr., Lenfant C: Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004, 109: 433–438. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.000011245.75752.C6> PMID: 14744958
23. Puente D, Lopez-Jimenez T, Cos-Claramunt X, Ortega Y, Duarte-Salles T: Metabolic syndrome and risk of cancer: a study protocol of case-control study using data from the Information System for the Development of Research in Primary Care (SIDIAP) in Catalonia. *BMJ Open* 2019, 9: e025365. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025365> PMID: 31201184
24. Graham JW. *Missing Data: Analysis and Design*. New York, Springer New York. 2012.

25. Lee KJ, Carlin JB: Multiple imputation for missing data: fully conditional specification versus multivariate normal imputation. *Am J Epidemiol* 2010, 171: 624–632. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp425> PMID: 20106935
26. White IR, Royston P, Wood AM: Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med* 2011, 30: 377–399. <https://doi.org/10.1002/sim.4067> PMID: 21225900
27. Rubin D: *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. Hoboken NJ USA: John Wiley&Sons; 1987.
28. Chen H, Zheng X, Zong X, Li Z, Li N, Hur J, et al. Metabolic syndrome, metabolic comorbid conditions and risk of early-onset colorectal cancer. *Gut* 2021, 70: 1147–1154. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321661> PMID: 33037055
29. Hwang KT, Han KD, Oh S, Koo BK, Lee SK, Kim J, et al. Influence of Metabolic Syndrome on Risk of Breast Cancer: A Study Analyzing Nationwide Data from Korean National Health Insurance Service. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020, 29: 2038–2047. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0300> PMID: 32763912
30. Peng XF, Meng XY, Wei C, Xing ZH, Huang JB, Fang ZF, et al. The association between metabolic syndrome and bladder cancer susceptibility and prognosis: an updated comprehensive evidence synthesis of 95 observational studies involving 97,795,299 subjects. *Cancer Manag Res* 2018, 10: 6263–6274. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S181178> PMID: 30568489
31. Rosato V, Tavani A, Bosetti C, Pelucchi C, Talamini R, Polesel J, et al. Metabolic syndrome and pancreatic cancer risk: a case-control study in Italy and meta-analysis. *Metabolism* 2011, 60: 1372–1378. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.03.005> PMID: 21550085
32. Tan Y, Zhang X, Zhang W, Tang L, Yang H, Yan K, et al. The influence of metabolic syndrome on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B infection in mainland China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0303> PMID: 31533942
33. Wang L, Du ZH, Qiao JM, Gao S: Association between metabolic syndrome and endometrial cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging (Albany NY)* 2020, 12: 9825–9839. <https://doi.org/10.18632/aging.103247> PMID: 32439832
34. Xia B, He Q, Pan Y, Gao F, Liu A, Tang Y, et al. Metabolic syndrome and risk of pancreatic cancer: A population-based prospective cohort study. *Int J Cancer* 2020, 147: 3384–3393. <https://doi.org/10.1002/ijc.33172> PMID: 32580250
35. Almquist M, Johansen D, Borge T, Ulmer H, Lindkvist B, Stocks T, et al. Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can). *Cancer Causes Control* 2011, 22: 743–751. <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9747-2> PMID: 21380729
36. Monroy-Iglesias MJ, Russell B, Crawley D, Allen NE, Travis RC, Perez-Cornago A, et al. Metabolic syndrome biomarkers and prostate cancer risk in the UK Biobank. *Int J Cancer* 2021, 148: 825–834. <https://doi.org/10.1002/ijc.33255> PMID: 33405276
37. Zhang XE, Cheng B, Wang Q, Wan JJ: Association of gender-specific risk factors in metabolic and cardiovascular diseases: an NHANES-based cross-sectional study. *J Investig Med* 2018, 66: 22–31. <https://doi.org/10.1136/jim-2017-000434> PMID: 28866631
38. Hammarsten J, Damber JE, Haghsheeno MA, Mellstrom D, Peecker R: A stage-dependent link between metabolic syndrome components and incident prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2018, 15: 321–333. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2018.8> PMID: 29434372
39. Xiang Y, Zhou W, Duan X, Fan Z, Wang S, Liu S, et al. Metabolic Syndrome, and Particularly the Hypertriglyceridemic-Waist Phenotype, Increases Breast Cancer Risk, and Adiponectin Is a Potential Mechanism: A Case-Control Study in Chinese Women. *Front Endocrinol (Lausanne)* 2019, 10: 905. <https://doi.org/10.3389/fendo.2019.00905> PMID: 32038481
40. Esposito K, Chiodini P, Capuano A, Bellastella G, Maiorino MI, Rafaniello C, et al. Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer: systematic review and meta-analysis. *Menopause* 2013, 20: 1301–1309. <https://doi.org/10.1097/GME.0b013e31828ce95d> PMID: 23571527
41. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J: Metabolic syndrome—a new world-wide definition. A Consensus Statement from the International Diabetes Federation. *Diabet Med* 2006, 23: 469–480. <https://doi.org/10.1111/j.1464-5491.2006.01858.x> PMID: 16681555
42. Qiao L, Ma D, Lv H, Shi D, Fei M, Chen Y, et al. Metabolic syndrome and the incidence of lung cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Diabetol Metab Syndr* 2020, 12: 95. <https://doi.org/10.1186/s13098-020-00598-0> PMID: 33133241
43. Galceran J, Carulla M, Ameijide A, et al. *Cancer incidence in Tarragona (2008–2012)*. Edited by Bray F, Colombet M, Mery L, et al. 2017. Lyon, International Agency for Research on Cancer. Cancer Incidence in Five Continents. 10-3-2018.
44. Navarro C, Martos C, Ardanaz E, Galceran J, Izarzugaza I, Peris-Bonet R, et al. Population-based cancer registries in Spain and their role in cancer control. *Ann Oncol* 2010, 21 Suppl 3: iii3–13. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdq094> PMID: 20427357

45. Unitat d'Epidemiologia i Registre de Càncer de Girona. El càncer a Girona 2010–12: Projeccions de la Incidència 2017. 2016. Girona, Institut Català d'Oncologia.
46. Madley-Dowd P, Hughes R, Tilling K, Heron J. The proportion of missing data should not be used to guide decisions on multiple imputation. *J Clin Epidemiol*. 2019; 110:63–73. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.02.016> PMID: 30878639

Artículo 2

Título: Exploring the association between metabolic syndrome, its components and subsequent cancer incidence: A cohort study in Catalonia.

Autores: López-Jiménez T, Plana-Ripoll O, Duarte-Salles T, Recalde M, Bennett M, Xavier-Cos F, Puente D.

Revista: Cancer Med. 2024;13:e7400.

Factor de impacto en el año de publicación:

2,900 - Q2 – Oncology.

DOI: 10.1002/cam4.7400.

<https://ddd.uab.cat/record/306184>

Resumen resultados segundo artículo:

Los hallazgos indican que los componentes del SM presentan una asociación significativa con un aumento en la incidencia general de cáncer y con 10 de los 13 tipos de cáncer evaluados. Tanto los componentes individuales como sus combinaciones contribuyen de manera diferenciada al riesgo, subrayando que el riesgo de cáncer aumenta progresivamente con el número de componentes del SM, alcanzando su punto máximo en aquellos con cinco componentes en comparación con quienes tienen cuatro o menos.

En términos de incidencia acumulada a cinco años, los individuos con un componente del SM mostraron una incidencia de cáncer del 5,4%, mientras que esta se incrementó al 8,1% en aquellos con los cinco componentes. En comparación, los individuos emparejados sin componentes del SM tuvieron una incidencia de cáncer ligeramente inferior.

El análisis detallado de las combinaciones de componentes del SM identificó al colesterol HDL como el componente con la asociación más fuerte con el riesgo de cáncer en general, seguido por la glucemia, la hipertensión arterial (HTA), los triglicéridos y la obesidad. Las combinaciones de dos componentes que incluyeron colesterol HDL o glucemia estuvieron asociadas con un mayor número de tipos de cáncer que cualquier otra combinación. Particularmente, la combinación de dos componentes "HDL+Glucemia" fue la que mostró la asociación positiva más alta con el riesgo de cáncer en hombres, mientras que la combinación "HDL+HTA" fue la que mostró la asociación más grande en mujeres. Por otra parte, la combinación "TG+Obesidad" estuvo vinculada exclusivamente al riesgo de cáncer endometrial postmenopáusico.

Además, el estudio reveló importantes diferencias según el sexo. La incidencia general de cáncer resultó superior en hombres en relación con las mujeres, y la edad promedio al momento del diagnóstico fue más elevada en mujeres. En hombres, el colesterol HDL fue el componente con la asociación más fuerte con el riesgo de cáncer, mientras que en mujeres lo fue la glucemia. Este hallazgo subraya la posible influencia de diferencias biológicas y hormonales en cómo se vinculan los componentes del SM con el riesgo de cáncer.

RESEARCH ARTICLE

Exploring the association between metabolic syndrome, its components and subsequent cancer incidence: A cohort study in Catalonia

Tomàs López-Jiménez^{1,2,3}  | Oleguer Plana-Ripoll^{4,5} | Talita Duarte-Salles^{1,2,6}  |
Martina Recalde^{1,2,7} | Matthew Bennett^{1,2} | Francesc Xavier-Cos^{1,8,9} | Diana Puente^{1,2}

¹Fundació Institut Universitari Per a La Recerca a L'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain

²Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra (Cerdanyola de Vallès), Barcelona, Spain

³Programa de Doctorat en Metodologia de la Recerca Biomèdica i Salut Pública, Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra (Cerdanyola del Vallès), Spain

⁴Department of Clinical Medicine, Aarhus University, Aarhus, Denmark

⁵Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University and Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

⁶International Agency for Research on Cancer (IARC-WHO), Lyon Cedex, France

⁷Department of Medical Informatics, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, The Netherlands

⁸DAP-Cat Group, Unitat de Suport a la Recerca Barcelona, Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain

⁹Innovation Office at Institut Català de la Salut, Barcelona, Spain

Correspondence

Diana Puente, Fundació Institut Universitari Per a La Recerca a L'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Gran Via de les Corts Catalanes, 587 àtic, Barcelona 08007, Spain.
Email: dpuente@idiapjgol.org

Funding information

Instituto de Salud Carlos III, Grant/Award Number: PI17/00914; Wereld Kanker Onderzoek Fonds, Grant/Award Number: 2017/1630

Abstract

Background: Metabolic syndrome (MS) has emerged as a significant global health concern. The relationship between MS and the risk of cancer doesn't seem clear, whether examining by components or in combination. The objective of this study is to examine the relationship between MS, its components, and the overall risk of cancer, including the risk of 13 specific cancer types.

Methods: We included 3,918,781 individuals aged 40 years or older sourced from the SIDIAP database between 2008 and 2017. Cox models were employed with MS components and their combinations. A subsample was created using a matched cohort (by age and sex). Incidence curves were computed to determine the time elapsed between the date of having 1–5 MS components and cancer incidence, compared to matched participants with no MS components, which showed that individuals who had one MS component experienced a greater incidence of cancer over 5 and 10 years than individuals with no MS, and the incidence rose with an increase in the number of MS components.

Results: Individuals exposed to MS components were diagnosed with cancer earlier than those who were not exposed to them. In the Cox model, HDL (HR 1.46, 95% CI: 1.41–1.52) and Glycemia (HR 1.40, 95% CI: 1.37–1.44) were the individual

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

© 2024 The Author(s). *Cancer Medicine* published by John Wiley & Sons Ltd.

combinations with the highest risk of overall cancer. In combinations with two components, the highest HR was HDL+Glycemia (HR 1.52, 95% CI: 1.45–1.59) and Glycemia+HBP (HR 1.48, 95% CI: 1.45–1.50). In combinations with three components, the highest HR was HDL+Glycemia+HBP (HR 1.58, 95% CI: 1.55–1.62).

Conclusion: In summary, having one or more MS components raises the risk of developing at least 11 cancer types and these risk differ according to type of component included. Some sex differences are also observed. Our findings suggest that implementing prevention measures aimed at specific MS components may lower the risk of various cancer types.

KEYWORDS

cancer risk factors, epidemiology, metabolic studies, registries

1 | INTRODUCTION

Metabolic Syndrome (MS) is characterized by a collection of cardiometabolic risk factors that commonly co-exist. These factors include obesity, hypertension, dyslipidemia, and insulin resistance.¹ The prevalence of MS in adults in Europe is about 10%–30%. In USA, the prevalence of MS was 32.5% in the 2011–2012 and increased to 36.9% in 2015–2016.² The prevalence of MS represents a significant public health concern, and with rising rates of overweight and obesity anticipated in the future, the number of individuals affected by MS is projected to increase further.³ Although MS was in the beginning regarded as a likelihood for diabetes and cardiovascular disease,⁴ recent articles, including one from our group,⁵ have also identified a relationship among MS and various types of cancer.^{6–7,8}

The fundamental pathophysiological mechanism linking MS and cancer remains poorly comprehended. Separate factors of MS such as obesity,^{9,10} elevate glucose levels and hypertension^{11,12} have been linked independently to an increased risk of various cancer types. Nevertheless, prior research has determined that the simultaneous presence of obesity and insulin resistance may constitute the primary factors underlying the link between MS and cancer.^{6,13,14}

Obesity and others poor metabolic status, such as MS, have risen significantly in recent times,¹⁵ and these conditions are correlated with contemporary Western lifestyles. In a previous study,⁵ we observed an association between MS and different cancers utilizing relative risks, though absolute risks were not explored. Additionally, few studies have investigated the connection between the individual components of MS and their combinations with the risk of a wide numbers of cancers.^{16–17,18} Only one of these studies was population-based, with a large database. There is a need to provide new evidence based on a large sample and focusing on the combination of individual MS components, a range of

different cancer types, and using both relative and absolute measures of association. In our previous study,⁵ odds ratios were employed to assess the relationship between MS components and various types of cancer. Nevertheless, the objective of this present study is to expand our understanding by incorporating hazard ratios (HR) alongside absolute measures of association. While relative measures, such as HR, provide insights into the temporal aspects of the association, absolute measures, such as risk differences or absolute risks, allow us to quantify the direct impact of these relationships on the overall risk in the population. This dual approach not only enhances the comprehensiveness of our analysis but also ensures a more robust and nuanced interpretation of the intricate links between MS components and diverse cancer types among different populations.

The aim of this study is thus to examine the relationship among MS, its components, and the likelihood of developing overall cancer, along with the risk of 13 specific types of cancer. Both relative and absolute measures of association will be utilized to ensure a comprehensive understanding of these relationships.

2 | MATERIALS AND METHODS

2.1 | Design

We conducted a cohort study using data collected prospectively from the Information System for Research in Primary Care (SIDIAP; www.sidiap.org).

2.2 | Data Source and setting

Data were collected from the SIDIAP database, covering the period from January 1, 2006, to December 31, 2017, which consists of the electronic health records of 286 primary

healthcare centers (approximately 5.8 million individuals, 75% of the residents of Catalonia, Spain).¹⁹ The SIDIAP contains information on sociodemographic characteristics and clinical diagnoses, coded using the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10), clinical parameters, laboratory tests outcomes and prescriptions and dispensations of medicines (using the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System).²⁰

2.3 | Study population

We included all participants aged 40 years or older who did not have a prior cancer diagnosis as of the index date, which was either January 1, 2008, or the date when a participant turned 40 years of age if they were younger than 40 on January 1, 2008. We followed participants starting from the index date until they were diagnosed with their first incident (primary) cancer, until their death, until they were no longer part of the SIDIAP database, until they reached the age of 100 years, or until the conclusion of the study period (December 31, 2017). There was no minimum follow-up time.

Patients were excluded from participation if two different cancer types were registered on the same date, if they presented with secondary cancers and metastases, if men were diagnosed with breast cancer, or there was a possible error in diagnosis (men with endometrial cancer or women with prostate cancer).

Information regarding the study's structure and the accuracy of the initial measurements has been documented in other publications.^{5,21,22}

2.4 | Cancer definition

Cases of cancer were identified as individuals diagnosed with cancer for the first time between January 1, 2008, and December 31, 2017. We included all cancers registered in the database (ICD-10 C00-C99). However, when the analysis was stratified by cancer type, the following cancers were included: colorectal (C18+C20), prostate (C61), liver (C22), bladder (C67), endometrial (C54), pancreas (C25), breast (C50), lung (C34), kidney (C64), thyroid (C73), Hodgkin lymphoma (C81), non-Hodgkin lymphoma (C82-85), leukemia (C91-95) and other cancers (C00-C99 not included in the above definitions). We excluded benign tumors and tumors with uncertain or unknown behavior (D01-D48). The analyses for breast and endometrial cancer were stratified according to menopausal status (pre- and post-), guided by evidence suggesting different effects of obesity and estrogens during these two life stages.²³

2.5 | MS definition

As per criteria set by the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI), a diagnosis of MS is established in a patient if they exhibit three or more of the following components: Obesity, high blood pressure (HBP), reduced HDL cholesterol, elevated Triglycerides (TG) and high Glycemia.¹ We characterized obesity as a body mass index (BMI) exceeding 30 kg/m², serving as a measure of overall adiposity. Details of the definition of MS have been published elsewhere.²¹ In cases where multiple measurements for a component were documented on the same day, we calculated the mean of these values.

MS was treated as time-varying factor.²⁴ Individuals were considered unexposed until presenting with at least one MS component. Then, they were considered exposed to one component until presenting a second component. If they presented a second component, they were considered exposed to two components until presenting a third component, and so on.

Based on these definitions, we generated a combined variable ranging from 0 to 5 MS components, representing the presence of MS components.

2.6 | Covariables

We also extracted information on age, sex, nationality (Spanish, non-Spanish), the MEDEA deprivation index²⁵ (a census tract-based deprivation index used as a proxy of socioeconomic status in urban areas), smoking status, alcohol intake calculated in standard units, dispensation of drugs such as hormonal replacement therapy in menopausal women (ATC G03), paracetamol, aspirin, ibuprofen, presence of hepatitis and menopause (ICD-10 N95). For women lacking data regarding menopausal status, we considered being ≥50 years of age as indicative of postmenopausal status. For covariates with missing data, a "missing" response category was created.

2.7 | Statistical analysis

We conducted a descriptive analysis of the baseline population, utilizing the mean (standard deviation) and median (percentile 25-percentile 75) for numerical variables and percentages for categorical variables, stratified by the number of MS components.

A subsample was created using a matched cohort. In this subsample, a descriptive analysis and cumulative incidence curves were computed to determine the time elapsed between the date of having at least one of the MS

components prior to cancer incidence, compared to age- and sex-matched participants with no MS components. Sex matching was exact, while age matching had an interval of plus/minus 90 days. Each MS case was paired with a participant without MS components at the time of the pairing.

In the general cohort sample, we fitted Cox proportional hazards models with age as the underlined time scale to estimate hazard ratios (HR) and 95% confidence intervals (CI) for the association of the numbers of MS components, the combinations of different MS components, and individual numbers of MS components in relation to later cancer incidence, calculated separately for each cancer type. The cumulative incidence probability of cancer was estimated using the Aalen–Johansen estimator, which takes competing risks into account. Individuals with cancer contributed time to the study from their index date until their cancer diagnosis, whereas individuals without cancer contributed time to the study from their index date until the conclusion of follow-up, date of death, or date of exit from the study, whichever occurred first. All models were adjusted for the MEDEA Deprivation Index, smoking status (never, former, current), alcohol intake (no consumption, low consumption, high consumption, and nationality Spanish, others). Hepatitis (B, C, and other/ unspecified hepatitis) and other liver diseases (alcoholic liver disease, toxic liver disease, inflammatory liver disease, liver disease, unspecified, cystic liver disease) were accounted as a covariable in the analysis of liver cancer. Sensitivity analyses were conducted by rerunning the analyses excluding cases with non-melanoma skin cancer (C44).

All statistical analyses were conducted using the software packages Stata 17 (StataCorp LLC., College Station, Texas, USA) and R version 4.1.2.

3 | RESULTS

This study included 3,918,781 participants, of whom 315,803 were diagnosed with cancer during the follow-up. The distribution of individuals with cancer was as follows: 36,270 colorectal; 5751 liver; 5421 pancreatic; 37,954 breast (7802 pre-menopausal and 29,819 post-menopausal); 5381 endometrial (464 pre-menopausal and 4914 post-menopausal); 20,788 bladder; 6824 kidney; 30,839 prostate; 681 Hodgkin lymphoma; 3611 non-Hodgkin lymphoma; 6950 leukemia; 20,376 lung, 2707 thyroid, and 132,250 other cancers. We excluded 333 men with breast cancer and 7 individuals with an error in the cancer diagnosis (three men with endometrial cancer and four women with prostate cancer).

Baseline characteristics of all individuals categorized by the count of MS components are summarized in [Table 1](#). During the study period, 1,990,124 individuals were diagnosed with 1 MS, 1,542,436 individuals were diagnosed with 2 MS, 1,332,084 were diagnosed with 3 MS, 672,031 were diagnosed with 4 MS and 259,549 were diagnosed with 5 MS. On average, those without any MS components were younger (mean age 47.9). Additionally, participants with a greater number of MS components tended to be older (mean age 56.0, 59.6, 61.9, 63.2, and 64.2 years for those with 1, 2, 3, 4, and 5 MS components, respectively). Women accounted for 49.5% of participants with no components and 51.2%, 50.6%, 51.8%, 52.9%, and 57.5% in participants with 1–5 MS components, respectively.

[Table 2](#) shows the mean time until cancer diagnosis according to number of components affected. Patients exposed to metabolic syndrome were diagnosed with cancer earlier than those not exposed. Furthermore, the diagnosis was earlier according to number of components added. Specifically, the mean time until cancer diagnosis was (years): 4.35, 4.06, 3.87, 3.68, and 3.46 according to 1, 2, 3, 4, and 5 components respectively.

In [Figure 1](#), we compared the cumulative incidence of any cancer between people with 1, 2, 3, 4, and 5 MS components and people without MS components, matched by age and sex. The cumulative cancer incidence at 5 years in individuals with 1 MS component was 5.4% (vs. 4.3% in participants with no components of MS), and the incidence increased to 11.7% at 10 years (vs. 10.3% in participants with no components MS). These percentages are higher when the individuals have more MS components. For example, in individuals with 5 MS components, the cumulative cancer incidence at 5 years was 8.1% and the cumulative cancer incidence at 10 years was 15.8%. The results are similar when stratifying by cancer type, apart from pre-menopausal breast cancer (higher incidence in participants with no MS component), pre-menopausal endometrial cancer (no differences), and prostate cancer (lower incidence in participants with three or more MS components compared to non-exposed patients) ([Figures S1–S17](#)).

We examined the HRs of all possible combinations using a variable with multiple categories, where each category represents a different combination, as can be observed in [Figure 2](#). The group with no MS components was used as the reference category ([Figure 2](#)), HDL and Glycemia stood out as individual factors associated with the highest risk of overall cancer (HR 1.46, 95% CI: 1.41–1.52, and HR 1.40, 95% CI: 1.37–1.44 for HDL and Glycemia, respectively). In participants exposed to two components, the combinations with higher HR were HDL+Glycemia (HR 1.52, 95% CI: 1.45–1.59), Glycemia+HBP (HR 1.48, 95% CI: 1.45–1.50), and HDL+HBP (HR 1.44, 95% CI: 1.41–1.48).

TABLE 1 Cohort characteristics by number of metabolic syndrome (MS) components.

Metabolic syndrome ^a						
	0 components	1 component	2 components	3 components	4 component	5 components
N total	2,269,299	1,990,124	1,542,436	1,100,966	672,031	259,549
Percentage	57.9%	50.8%	39.4%	28.1%	17.1%	6.6%
Age mean (SD)	47.9 (10.9)	56.0 (13.9)	59.6 (13.9)	61.9 (13.67)	63.2 (13.1)	64.2 (12.5)
Median (IQR)	42.8 (40–52.3)	53.1 (44.1–64.8)	58.1 (47.9–69.7)	61.1 (50.9–72.1)	63.0 (53.1–73.2)	64.2 (54.8–73.7)
Sex						
Men, <i>n</i> (%)	1,145,512 (50.5)	970,198 (48.8)	762,562 (49.4)	541,410 (49.2)	316,761 (47.1)	110,318 (42.5)
Women, <i>n</i> (%)	1,123,787 (49.5)	1,019,926 (51.2)	779,874 (50.6)	559,556 (50.8)	355,270 (52.9)	149,231 (57.5)
Nationality						
Spanish	1,932,488 (85.2)	1,805,863 (90.7)	1,421,452 (92.2)	1,024,203 (93.0)	629,231 (93.6)	244,578 (94.2)
Non-Spanish	336,811 (14.8)	184,261 (9.3)	120,984 (7.8)	76,763 (7.0)	42,800 (6.4)	14,971 (5.8)
MEDEA index						
Quintile 1	392,538 (17.1)	319,445 (16.1)	207,079 (13.4)	132,499 (12.0)	25,945 (10.0)	74,462 (11.1)
Quintile 2	336,583 (14.8)	297,495 (14.9)	224,673 (14.6)	155,774 (14.2)	34,391 (13.3)	92,184 (13.7)
Quintile 3	318,352 (14.0)	286,013 (14.4)	228,228 (14.8)	164,245 (14.9)	39,047 (15.0)	100,035 (14.9)
Quintile 4	306,698 (13.5)	275,415 (13.8)	228,203 (14.8)	168,800 (15.3)	42,138 (16.2)	105,291 (15.7)
Quintile 5	292,090 (12.8)	252,313 (12.7)	213,140 (13.8)	162,982 (14.8)	43,712 (16.8)	105,398 (15.7)
Rural	388,011 (17.1)	377,131 (19.0)	309,652 (20.1)	224,569 (20.4)	53,987 (20.8)	139,305 (20.7)
Missings	235,027 (10.4)	182,312 (9.2)	131,461 (8.5)	92,097 (8.4)	20,329 (7.8)	55,356 (8.2)
Smoking status						
Never smoker	612,011 (27.0)	870,939 (43.8)	747,301 (48.4)	542,960 (49.3)	337,067 (50.2)	132,739 (51.1)
Ex-smoker	106,291 (4.7)	179,021 (9.0)	186,023 (12.1)	160,280 (14.6)	113,721 (16.9)	49,152 (18.9)
Smoker	320,960 (14.1)	336,578 (16.9)	251,177 (16.3)	173,658 (15.8)	103,448 (15.4)	38,201 (14.7)
Missings	1,230,037 (54.2)	603,586 (30.3)	357,935 (23.2)	224,068 (20.4)	117,795 (17.5)	39,457 (15.2)
Alcohol intake risk						
No risk	549,359 (24.2)	807,130 (40.6)	754,580 (48.9)	599,256 (54.4)	549,359 (24.2)	807,130 (40.6)
Low risk	278,465 (12.3)	433,451 (21.8)	398,523 (25.8)	300,346 (27.3)	278,465 (12.3)	433,451 (21.8)
High risk	27,738 (1.2)	45,450 (2.3)	44,691 (2.9)	33,587 (3.1)	27,738 (1.2)	45,450 (2.3)
Missings	1,413,737 (62.3)	704,093 (35.4)	344,642 (22.3)	167,777 (15.2)	1,413,737 (62.3)	704,093 (35.4)

(Continues)

TABLE 1 (Continued)

Metabolic syndrome ^a						
	0 components	1 component	2 components	3 components	4 component	5 components
Hormonal therapy (women postmenopausia)						
No consumption	349,825 (95.1)	609,494 (95.5)	552,207 (96.0)	437,679 (96.5)	295,081 (97.0)	132,521 (97.7)
Consumption	18,155 (4.9)	28,650 (4.5)	22,976 (4.0)	15,872 (3.5)	9,080 (3.0)	3,195 (2.4)
Paracetamol						
No consumption	2,204,105 (97.1)	1,738,439 (87.4)	1,244,560 (80.7)	823,167 (74.8)	466,149 (69.4)	161,579 (62.3)
Consumption	65,194 (2.9)	251,685 (12.6)	297,876 (19.3)	277,799 (25.2)	205,882 (30.6)	97,970 (37.7)
Acetylsalicylic acid (ASA)						
No consumption	2,252,990 (99.3)	1,853,313 (93.1)	1,365,347 (88.5)	919,193 (83.5)	524,334 (78.0)	188,274 (72.5)
Consumption	16,309 (0.7)	136,811 (6.9)	177,089 (11.5)	181,773 (16.5)	147,697 (22.0)	71,275 (27.5)
Ibuprofen						
No consumption	2,210,757 (97.4)	1,852,255 (93.1)	1,414,006 (91.7)	1,002,603 (91.1)	612,768 (91.2)	238,670 (92.0)
Consumption	58,542 (2.6)	137,869 (6.9)	128,430 (8.3)	98,363 (8.9)	59,263 (8.8)	20,879 (8.0)
Chronic hepatitis						
No hepatitis	2,244,031 (98.9)	1,956,606 (98.3)	1,512,595 (98.1)	1,078,863 (98.0)	658,974 (98.1)	255,142 (98.3)
Hepatitis B	5249 (0.2)	6773 (0.3)	6281 (0.4)	4898 (0.4)	3261 (0.5)	1303 (0.5)
Hepatitis C	19,703 (0.9)	26,315 (1.3)	23,182 (1.5)	16,928 (1.5)	9626 (1.4)	3043 (1.2)
Other/unspecified hepatitis	316 (0.0)	430 (0.0)	378 (0.0)	277 (0.0)	170 (0.0)	61 (0.0)
Menarche age mean (SD)	12.8 (1.6)	12.8 (1.6)	12.7 (1.6)	12.6 (1.6)	12.6 (1.7)	12.5 (1.7)
Median (IQR)	13 (12–14)	13 (12–14)	13 (12–14)	13 (12–14)	13 (12–14)	12 (11–14)
Missings <i>n</i> (%)	776,738 (69.1)	719,289 (70.5)	556,365 (71.3)	412,869 (73.8)	268,926 (75.7)	113,792 (76.3)
Menopause						
No	755,807 (67.3)	381,782 (37.4)	204,691 (26.2)	106,005 (18.9)	51,109 (14.4)	13,515 (9.1)
Yes	367,980 (32.7)	638,144 (62.6)	575,183 (73.8)	453,551 (81.1)	304,161 (85.6)	135,716 (90.9)

Note: The data is collected at the beginning of the study or when the participant is diagnosed with 1, 2, 3, 4 or 5 components of MS. *N* total = 3,919,121.

^aA participant can contribute in column 0 and in other columns.

TABLE 2 Mean time until cancer diagnosis according to number of components affected.

	N	Age		Cancer risk	Follow-up until cancer (years)	
		Mean (SD)	Median (IQR)	N (%)	Mean (SD)	Median (IQR)
1 component	1,990,124	56.0 (13.9)	55.1 (44.0–64.8)	152,478 (7.66%)	4.35 (2.81)	4.14 (1.91–6.63)
No components	1,990,124	56.0 (13.9)	55.1 (44.0–64.8)	124,777 (6.27%)	4.63 (2.73)	4.49 (2.29–6.84)
2 components	1,542,436	59.6 (13.9)	58.1 (47.9–69.8)	133,821 (8.68%)	4.06 (2.74)	3.76 (1.67–6.20)
No components	1,542,436	59.6 (13.9)	58.1 (47.9–69.8)	113,793 (7.38%)	4.25 (2.69)	4.00 (1.95–6.36)
3 components	1,100,966	61.9 (13.6)	61.1 (50.9–72.1)	100,096 (9.09%)	3.87 (2.68)	3.51 (1.56–5.91)
No components	1,100,966	61.9 (13.6)	61.1 (50.9–72.1)	87,421 (7.94%)	4.03 (2.64)	3.71 (1.78–6.07)
4 components	672,031	63.3 (13.1)	63.0 (53.1–73.2)	60,630 (9.02%)	3.68 (2.61)	3.27 (1.44–5.59)
No components	672,031	63.3 (13.1)	63.0 (53.1–73.2)	52,312 (7.78%)	3.82 (2.58)	3.46 (1.62–5.74)
5 components	259,549	64.2 (12.5)	64.2 (54.8–73.7)	22,112 (8.52%)	3.46 (2.52)	3.04 (1.30–5.28)
No components	259,549	64.2 (12.5)	64.2 (54.8–73.7)	19,023 (7.33%)	3.59 (2.50)	3.15 (1.48–5.35)

Note: Participants with altered MS components compared with participants with no components, matched by age and sex. N: Number of individuals with MS components (between 1 and 5) and individuals with 0 MS components matched by age and sex. Age: Mean (SD) and median (IQR) age at which the MS component(s) was diagnosed. Cancer incidence: Number of individuals who have developed cancer and the % of individuals who have developed cancer among the total. Follow-up until cancer: Mean (standard deviation) and median (IQR) of years of follow-up of people who have developed cancer.

Abbreviations: IQR, inter quartile range (percentiles 25 and 75); SD, standard deviation.

In participants with three components, the combination with the highest HR was HDL+Glycemia+HBP (HR 1.58, 95% CI: 1.55–1.62). Patterns differed when we analyzed specific cancers, the type of associated component can vary depending on the cancer. (Tables S1–S14). In general, similar results were found for colorectal, prostate, lung cancer, and non-Hodgkin lymphoma. The HRs in liver, pre and post menopausal endometrial, kidney, bladder, and thyroid cancer were mostly higher than for overall cancer. Similar results were observed in pancreatic cancer in the combinations of 2 components and the same pattern was identified in leukemia, with combinations of 1 component of MS compared with overall cancer. The HRs in the combinations of pre- and post-menopausal breast cancer were mostly lower than the overall cancer. In Hodgkin's lymphoma, only a few statistically significant combinations were detected, with none found in combinations with one component of MS, and three significant HRs identified in two-component combinations.

Sex-specific analyses were performed, revealing similar cumulative incidence results for males and females (Figure S18). The total rate of cancer occurrence was greater in males compared to females, and the mean age at cancer diagnosis was higher in females. In the sex-stratified Cox models depicting all possible MS-component combinations, the results for women were generally lower than the HRs for men (e.g., HDL+Glycemia combination: women 1.21, men 1.81) (Figure 3). The components in men ordered from the higher HR to the lower were HDL, Glycemia, HBP, TG, and BMI, whereas in women the higher HR to the lower were Glycemia, HDL, HBP, TG, and BMI. In men, the combinations of two components

with the highest HRs are: HDL+Glycemia, HDL+HBP, and Glycemia+HBP, while in women, the combinations of two components with the highest HRs are Glycemia+HBP, HDL+HBP, and HDL+Glycemia. In men, the combinations of three components with the highest HRs were HBP+HDL+Glycemia, HBP+Glycemia+TG, and HBP+HDL+TG, while in women, the combinations of three components with the highest HRs were HBP+HDL+Glycemia, HBP+Glycemia+TG, and HBP+Obesity+HDL.

Sensitivity analysis was conducted, excluding cases with non-melanoma skin cancer (C44). The results from the model incorporating all possible combinations of MS components (Figure 2) were nearly identical when performing the sensitivity analysis (Figure S19). Graphically, no differences were observed, and HRs varied by less than 0.1 points (on average, they varied by 0.04 points) (data not shown). We also repeated the analyses from Figure 2 by creating three age groups: “40–59 years”, “60–79 years”, and “80–99 years” (Figure S20). The results show similar trends regarding the age group. The results also indicate that the HRs are higher in the 80–99 age group and lower in the 40–59 age group. In all three age groups, HDL and Glycemia are the components of MS with the highest HR.

Upon replicating Figure 1 (Cumulative incidence function curves for incidence of overall cancer) and Table 2 (Mean time until cancer diagnosis according to the number of components affected) with the sensitivity analysis, in addition to reducing the sample size, the proportional difference in cancer occurrence between individuals with any MS component and their respective age- and sex-matched individuals with no MS components remained

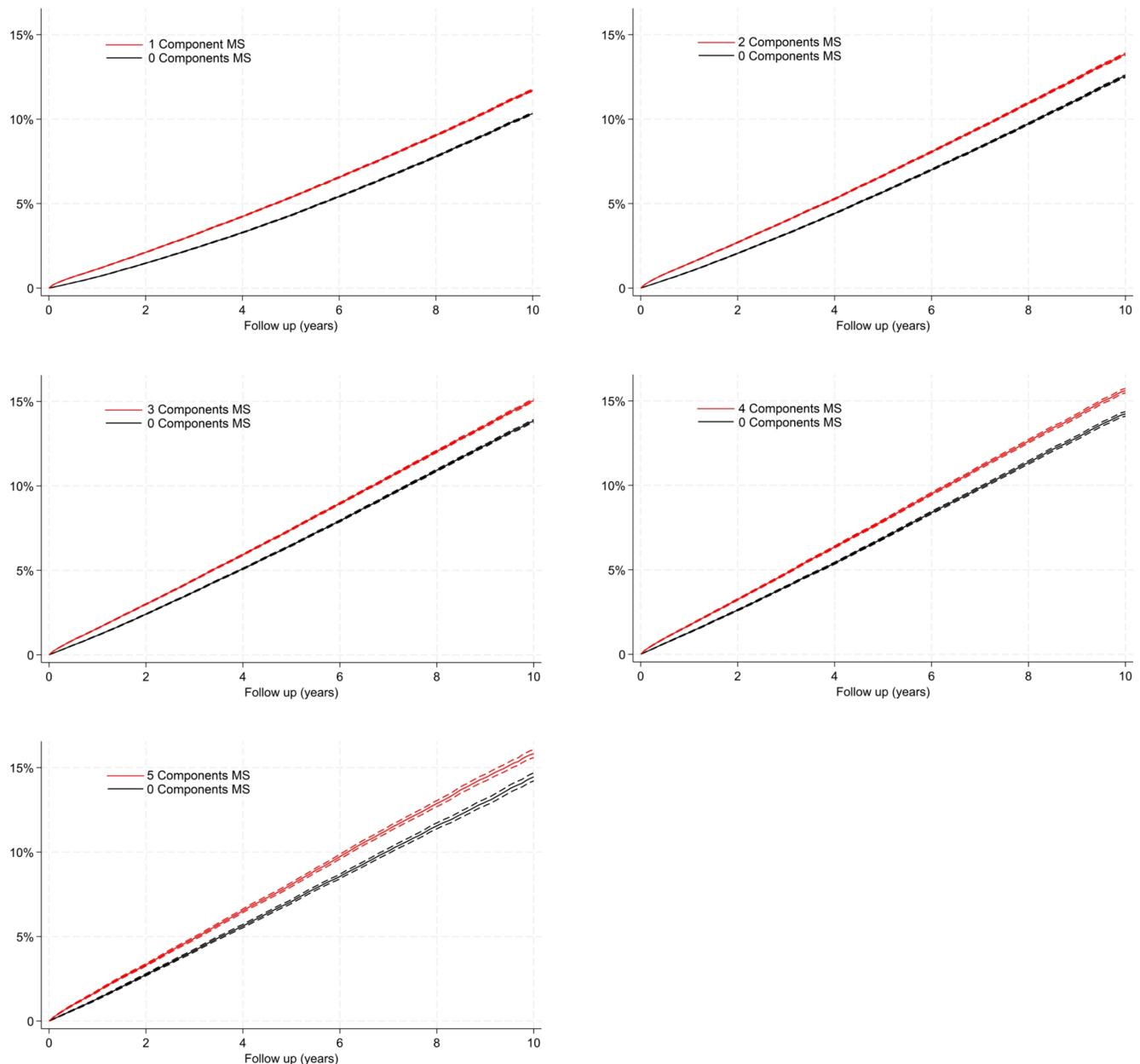


FIGURE 1 Cumulative incidence function curves for incidence of overall cancer stratified by individuals with MS components, compared to individuals without, matched by age and sex. (The dashed lines represent the 95% CIs).

very similar (around 1%). However, in the sensitivity analysis, the cancer risk proportions decreased (data not shown).

4 | DISCUSSION

In this extensive population-based study, we found that MS components are correlated with a high incidence of overall cancer and specifically in 10 out of 13 cancers studied, both when presented individually and in combination. These associations occurred independently of certain known factors contributing to cancer risk, like

age, alcohol, tobacco, and deprivation status. Our results would also suggest that cancer incidence would increase according to the number of associated MS components.

Among participants with diagnosed cancer, those with more MS components had a shorter time to diagnosis compared to those with fewer or no MS components. However, age appeared to be more influential than the number of affected components on time to diagnosis. A comparison with another study revealed a similar pattern, indicating that individuals with MS have a shorter time between follow-up initiation and cancer incidence.^{26,27}

Consistent with prior research, our findings indicate that MS is associated with an increased risk of different

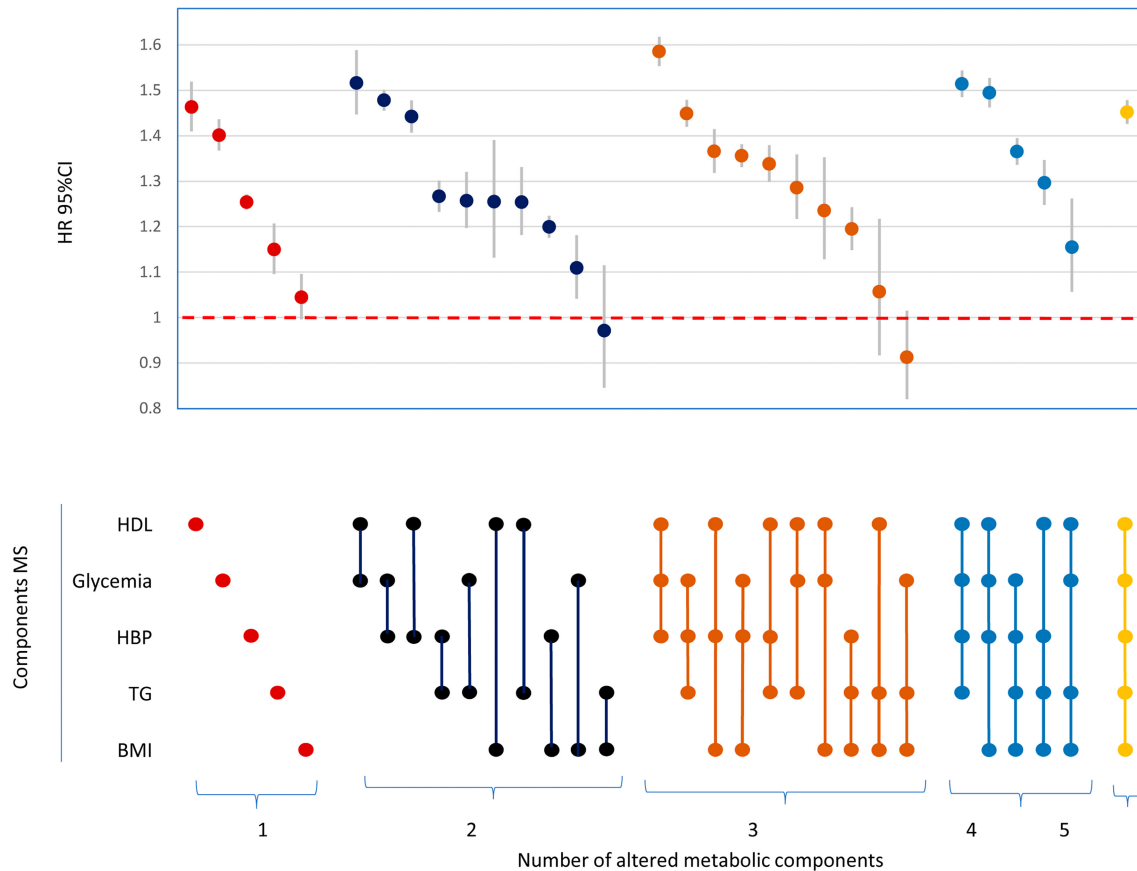


FIGURE 2 The combined effect of MS components on overall cancer incidence compared with individuals without any MS component. HRs are represented by circles, with their 95% CIs as vertical lines; HR, hazard ratio; CI, confidence interval. Reference category is 0 components. Cox models adjusted by age, MEDEA Deprivation Index, smoking status and nationality.

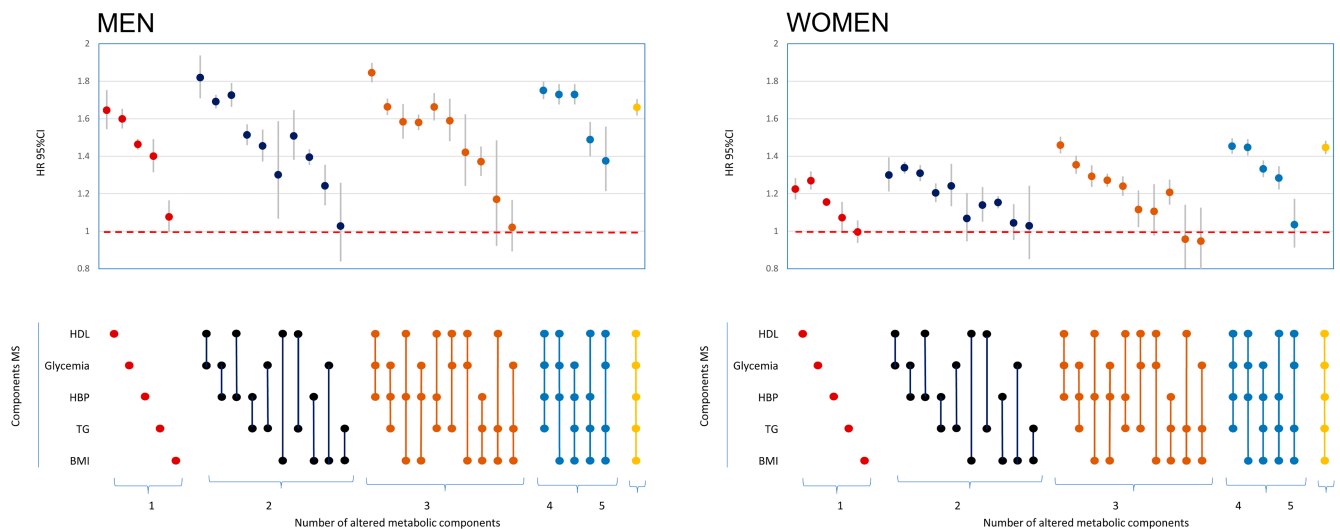


FIGURE 3 The combined effect of components of MS on overall cancer incidence. Stratified by sex.

cancer types such as colorectal, liver, pancreatic, endometrial (pre- and post-menopausal), bladder, kidney, thyroid cancers leukemia and non-Hodgkin lymphoma.^{28,29} The observed association between MS components and

cancer incidence was similar to other studies by Li et al.,¹⁶ where MS was statistically associated with overall cancer in adjusted models, as well as by Mili et al.,³⁰ where MS consistently showed a positive correlation with the

likelihood of developing common types of cancer. In individuals presenting one MS component, the 5-year incidence was 5.4% and rising to 8.1% in individuals with five MS components, while in the study of Miyashita et al the 5-years incidence was 5.0% and 10.3% for one and 5 MS components.³¹ Matched individuals with no components showed slightly lower incidence. Our findings align with other national studies,^{29,32,33} which have revealed a higher 5-year cancer incidence among those with MS compared to those without it. There are combinations of 3 or 4 components of MS where the risk of cancer is higher than in the combination of 5 components of MS. However, individuals with 5 MS components have, on average, a higher risk than those with four or fewer MS components (see Table S1). This phenomenon also occurs in the study by Oh et al.,¹⁸ where some combinations of fewer than 5 MS components have a higher risk than the combination of 5 MS components. According to existing literature,⁸ having 3 MS components is considered that the patient has MS, and having 4 or 5 components doesn't significantly increase the risk. Although we followed this premise, we wanted to see if having 4 or 5 components indeed didn't alter the cancer risk, or if, on the contrary, there was an increase in this risk.

In the model with all the combinations of MS components in a single variable with multiple categories, HDL was the MS component with the strongest association with overall cancer risk. This finding in relation to overall cancer is supported by Li et al.¹⁶ Moreover, various articles have reported different associations between HDL and specific types of cancer, such as endometrial, bladder, pancreatic, kidney, thyroid, colorectal, and lung.^{18,27,32–34,35,36} According to our findings, HDL was also associated with these types of cancer.

Glycemia is the second component of MS with a high HR for overall cancer risk. Recent studies specifically investigating the link between glycemia and cancer, have determined that glycemia is linked to a higher likelihood of developing cancer.³⁷ These findings are particularly concernig given that the global prevalence of diabetes due to insulin resistance continues to increase.³⁸ Other studies have also found that elevated glycemia is linked to a higher risk of specific cancers, such as colorectal, endometrial, bladder, prostate, pancreatic, thyroid, liver, and post-menopausal breast cancer. These findings are consistent with those of our study.^{27,33,39–40,41,42} Some studies indicate the relationship between glycemia and cancer may be due to insulin resistance that generates hyperinsulinemia, which trigger physiological effects leading to carcinogenesis.⁴³

HBP is a common comorbidity in patients suffering from cancer.^{30,44} Our findings are in line with different articles that have indicated a connection between HBP and

various types of cancer,^{18,33,42,45–46,47} but the underlying mechanism by which HBP increases the risk for cancer development is unclear.^{12,29}

Additionally, elevated TG levels have been linked to a higher risk of certain types of cancer (colorectal, endometrial, prostate, lung, pancreatic cancer, and non-Hodgkin lymphoma).^{33,44,45,47} In our study TG was associated with colorectal, post-menopausal endometrial, bladder and prostate cancer.⁴⁸

While waist circumference (WC) is the standard method for determining central adiposity (obesity), we relied on BMI as an indicator of obesity (BMI>30) in accordance with the WHO definition of MS, given that WC data were not accessible for the majority of patients in the SIDIAP database.⁴⁹ In our study, obesity was associated with an increased risk of pre-menopausal breast, post-menopausal endometrial and bladder cancer, and inversely associates with lung cancer. This finding is similar to Recalde et al.¹⁰ who in their study using the SIDIAP database, discovered that increased BMI is positively correlated with the risk of nine cancers (endometrial, kidney, gallbladder, thyroid, colorectal, post-menopausal breast, multiple myeloma, leukemia, non-Hodgkin lymphoma) while showing an inverse association with the risk of lung cancer, similar to other population-based studies.⁹

The combinations of two MS components that included HDL+Glycemia were associated with more cancer types than any other combination. Our study showed that HDL+Glycemia was the combination with the highest positive association with cancer risk. This observation is corroborated by Li et al.,¹⁶ whose study also revealed that HDL+Glycemia was associated with the highest overall cancer risk. On the other hand, one article reported obesity and glycemia as the combination with the highest cancer risk.¹⁸ This finding may be attributed to the way in which we defined obesity in this study, given that we used BMI as a proxy to classify obesity and were unable to consider abdominal fat, which is an underlying symptoms of MS. In our study, TG+obesity was the MS component combination associated with only post menopausal endometrial cancer risk. Similarly, Oh TR et al.¹⁸ found no association with the combination TG-WC in their adjusted models.

In our study, we observed differences in cancer incidence based on gender, with an overall higher incidence in men compared to women. Additionally, we noted a difference in the mean age at cancer diagnosis, which was higher in women. Our findings align with previous studies that have reported a higher overall cancer incidence in men compared to women.^{12,18,29,32,33,39,41,42} The observed differences in our study highlight the necessity for additional research to elucidate the intricate connection between the components of MS and cancer risk, considering gender-specific variations and potential

modifying factors not fully explored in current literature. The variation between males and females could stem from the interaction of sex hormones^{12,33,42} and fundamental biological and lifestyles differences. In our study, the component most associated with cancer in men is HDL, while in women it is Glycemia. These results are similar to the meta-analysis of Zhan et al.⁵⁰ in which HDL was the component with the highest risk in men for colorectal cancer and gastrointestinal cancer, meanwhile Glycemia was the component with the highest risk for women in colorectal cancer and gastrointestinal cancer. Furthermore, in the study of Zhan et al., Glycemia was the component with the highest risk for both men and women for pancreatic cancer.

The large sample size of this study, available through SIDIAP, is its main strength. Approximately 75% of the population of Catalonia is included in the SIDIAP database, so the patient data analyzed in this study may be considered representative of the region.¹⁹ The SIDIAP's cancer diagnoses have been validated and found to be highly consistent with provincial population-based cancer registries available in Catalonia.²² We meticulously analyzed the relationship between the numbers of MS, its individual components, and all the combinations of the MS components, across all cancer types and different types of cancer, going beyond the scope of numerous studies exploring the correlation between MS and cancer. Notably, the level of detail in our analyses surpasses that found in previous research articles on this topic. Our research leveraged a large dataset to assess associations with unparalleled accuracy and power. Another strength of this study is that we analyzed each of the different combinations of MS components for each type of cancer, adding new information, particularly on less frequently studied cancers such as leukemia.

Our study also has limitations. There are individuals without information on some MS components at the beginning of the study. In those cases, we assumed that missing MS component information meant normal levels of that component. This assumption may have generated misclassification bias, as there may be participants who have an altered component that is not recorded in their electronic clinical data. Another limitation is the lack of information on others possible confounding variables, including physical activity, parity, and treatment, which may influence the association between MS and cancer. The consumption of all medications related to MS components was not available, and those that were available could be incomplete. This may also influence the association between MS and cancer. We must also consider the possibility of covariate misclassification bias. For instance, our data on tobacco and alcohol usage exhibit a considerable proportion of missing entries, especially at

the beginning of the follow-up. In those cases, we created a missing category for any missing values. While this approach allowed us to retain as much data as possible for analysis, it introduces some potential bias. Multiple imputation seemed to be a better solution, but it is not feasible due to the complexity of the database, with millions of participants, and where a participant can have multiple entries if their MS condition changes. Using a simpler database, multiple imputation could be performed, but with this simplified database, the necessary analyses for this study could not be conducted.

Additionally, it is worth noting that we classified obesity using BMI instead of abdominal fat (measured as waist circumference) as a criterion for MS. It is crucial to acknowledge that the BMI data obtained from the SIDIAP database exhibit high reliability, and the use of BMI is supported by the WHO. The studies carried out in Spain, which are representative of the population, found that the distribution of BMI is similar to that found in the SIDIAP database.¹⁰

Some research suggests that the prevalence of MS is on the rise across various regions globally, due in part to the growing prevalence of obesity and other factors that contribute to the development of the condition.^{2,3} This suggests that cancer cases diagnosed every year may be related to MS. To reduce the occurrence of MS, public health initiatives may prioritize encouraging healthy lifestyle choices, including engaging exercise, adopting a balanced diet, and abstaining from tobacco consumption. Public health campaigns can also educate people about the risks of MS and provide them with information about how to prevent or manage the condition. Additionally, public health programs can target specific groups of people prone to MS onset, such as individuals with obesity or who have a family history of the condition. Recognizing the significance of MS as a contributing factor to certain types of cancer is vital for early detection and treatment of cancer.

In conclusion, the presence of one or more MS components increases the incidence of acquiring a minimum of 10 types of cancer, and these incidences vary according to the type of component included. Some sex differences are also observed. Our findings suggest that implementation of preventive measures targeting specific MS components could be an initiative that would help to reduce the incidence of cancer.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Tomàs López-Jiménez: Conceptualization (equal); data curation (lead); formal analysis (equal); investigation (equal); methodology (equal); software (lead); supervision (equal); validation (equal); visualization (equal); writing – original draft (equal); writing – review and editing (equal).

Oleguer Plana-Ripoll: Conceptualization (equal); formal analysis (equal); methodology (equal); software (equal); writing – review and editing (equal). **Talita Duarte-Salles:** Conceptualization (equal); writing – review and editing (equal). **Martina Recalde:** Conceptualization (equal); writing – review and editing (equal). **Matthew Bennett:** Writing – review and editing (equal). **Francesc Xavier-Cos:** Conceptualization (equal); writing – review and editing (equal). **Diana Puente:** Conceptualization (equal); funding acquisition (lead); methodology (equal); resources (lead); writing – original draft (equal); writing – review and editing (equal).

ACKNOWLEDGMENTS

We extend our gratitude to the Catalan Institute of Health and the SIDIAP, for furnishing the dataset utilized in this investigation. We express our gratitude to Patryk Bialoskorski for reviewing the manuscript for English accuracy.

FUNDING INFORMATION

The project was funded from the Carlos III Institute of Health, (Spain) (reference PI17/00914). MR work was supported by the Wereld Kanker Onderzoek Fonds (WKOF), through the World Cancer Research Fund International grant program [grant number: 2017/1630].

CONFLICT OF INTEREST STATEMENT

The authors have no conflict of interest to declare.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data utilized for analysis in this study were sourced from electronic records within the primary healthcare clinical history. Limitations affect the accessibility of this data, rendering it unavailable to the public. Nevertheless, authors may obtain the data through a reasonable request.

ETHICS STATEMENT

This study adheres to both national and international guidelines, including the Declaration of Helsinki and Principles of Good Research Practice. In compliance with European and Spanish laws regarding confidentiality and data protection ([EU] 2016/679), all data within SIDIAP is consistently pseudo-anonymized. Hence, obtaining consent from the participants was deemed unnecessary and was waived by the Clinical Ethics Committee at IDIAPJGol. To establish a connection with the CMBD database, SIDIAP utilizes a third-party service to maintain confidentiality. Approval for the study protocol was granted by the Clinical Research Ethics Committee of IDIAPJGol (P17/212) on November 29, 2017. Anonymity and confidentiality of data and medical records were ensured throughout, following the guidelines outlined in the

Organic Law 15/1999 on the Protection of Personal Data (<http://www.boe.es/boe/dias/1999/12/14/pdfs/A43088-43099.pdf>).

ORCID

Tomàs López-Jiménez  <https://orcid.org/0000-0001-8255-4936>

Talita Duarte-Salles  <https://orcid.org/0000-0002-8274-0357>

REFERENCES

1. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640-1645. doi:[10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644](https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644)
2. Hirode G, Wong RJ. Trends in the prevalence of metabolic syndrome in the United States, 2011–2016. *JAMA*. 2020;323:2526-2528. doi:[10.1001/jama.2020.4501](https://doi.org/10.1001/jama.2020.4501)
3. Scuteri A, Laurent S, Cucca F, et al. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(4):486-491. doi:[10.1177/2047487314525529](https://doi.org/10.1177/2047487314525529)
4. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent ME. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health*. 2015;15:913. doi:[10.1186/s12889-015-2260-x](https://doi.org/10.1186/s12889-015-2260-x)
5. López-Jiménez T, Duarte-Salles T, Plana-Ripoll O, Recalde M, Xavier-Cos F, Puente D. Association between metabolic syndrome and 13 types of cancer in Catalonia: a matched case-control study. *PLoS One*. 2022;17:e0264634. doi:[10.1371/journal.pone.0264634](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264634)
6. Chen Y, Zhang L, Liu W, Wang K. Case-control study of metabolic syndrome and ovarian cancer in Chinese population. *Nutr Metab (Lond)*. 2017;14:21. doi:[10.1186/s12986-017-0176-4](https://doi.org/10.1186/s12986-017-0176-4)
7. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012;35:2402-2411. doi:[10.2337/dc12-0336](https://doi.org/10.2337/dc12-0336)
8. Cirulli GO, Larcher A, Montorsi F, Martini A. Metabolic syndrome, obesity and cancer risk. In: Goonewardene SS, Brunckhorst O, Albala D, Ahmed K, eds. *Men's Health and Wellbeing*. Springer; 2022. doi:[10.1007/978-3-030-84752-4_8](https://doi.org/10.1007/978-3-030-84752-4_8)
9. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5·24 million UK adults. *Lancet*. 2014;384:755-765. doi:[10.1016/S0140-6736\(14\)60892-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60892-8)
10. Recalde M, Davila-Batista V, Díaz Y, et al. Body mass index and waist circumference in relation to the risk of 26 types of cancer: a prospective cohort study of 3.5 million adults in Spain. *BMC Med*. 2021;19:10. doi:[10.1186/s12916-020-01877-3](https://doi.org/10.1186/s12916-020-01877-3)
11. Stocks T, Lukanova A, Johansson M, et al. Components of the metabolic syndrome and colorectal cancer risk; a prospective study. *Int J Obes*. 2008;32:304-314. doi:[10.1038/sj.ijo.0803713](https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803713)
12. Stocks T, Van Hemelrijck M, Manjer J, et al. Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the metabolic

- syndrome and cancer project. *Hypertension*. 2012;59:802-810. doi:10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189258
13. Agnoli C, Gritti S, Sieri S, et al. Metabolic syndrome and breast cancer risk: a case-cohort study nested in a multicentre Italian cohort. *PLoS One*. 2015;10:e0128891. doi:10.1371/journal.pone.0128891
 14. Arthur RS, Kabat GC, Kim MY, et al. Metabolic syndrome and risk of endometrial cancer in postmenopausal women: a prospective study. *Cancer Causes Control*. 2019;30:355-363. doi:10.1007/s10552-019-01139-5
 15. World Health Organization. Overweight and obesity. 2021. Available from: <http://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>
 16. Li L, Meng F, Xu D, Xu L, Qiu J, Shu X. Synergism between the metabolic syndrome components and cancer incidence: results from a prospective nested case-control study based on the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS). *BMJ Open*. 2022;12:e061362. doi:10.1136/bmjopen-2022-061362
 17. Li X, Chen H, Wang G, et al. Metabolic syndrome components and the risk of colorectal cancer: a population-based prospective study in Chinese men. *Front Oncol*. 2019;9:1047. doi:10.3389/fonc.2019.01047
 18. Oh TR, Han KD, Choi HS, et al. Metabolic syndrome resolved within two years is still a risk factor for kidney cancer. *J Clin Med*. 2019;8:1329. doi:10.3390/jcm8091329
 19. Recalde M, Rodríguez C, Burn E, et al. Data resource profile: the information system for research in primary care (SIDIAP). *Int J Epidemiol*. 2022;51:e324-e336. doi:10.1093/ije/dyac068
 20. World Health Organization (WHO). Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification [Internet]. [cited 6 october 2023] <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification>
 21. Puente D, Lopez-Jimenez T, Cos-Claramunt X, Ortega Y, Duarte-Salles T. Metabolic syndrome and risk of cancer: a study protocol of case-control study using data from the information system for the development of research in primary care (SIDIAP) in Catalonia. *BMJ Open*. 2019;9:e025365. doi:10.1136/bmjopen-2018-025365
 22. Recalde M, Manzano-Salgado CB, Diaz Y, et al. Validation of cancer diagnoses in electronic health records: results from the information system for research in primary care (SIDIAP) in northeast Spain. *Clin Epidemiol*. 2019;11:1015-1024. doi:10.2147/CLEP.S225568
 23. Bartella V, De Marco P, Malaguarnera R, Belfiore A, Maggiolini M. New advances on the functional cross-talk between insulin-like growth factor-I and estrogen signaling in cancer. *Cell Signal*. 2012;24:1515-1521. doi:10.1016/j.cellsig.2012.03.012
 24. Clayton D, Hills M. *Statistical Models in Epidemiology*. Oxford University Press; 2013. doi:10.1002/sim.4780140113
 25. Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit*. 2008;22:179-187. doi:10.1157/13123961
 26. Buono G, Crispo A, Giuliano M, et al. Metabolic syndrome and early stage breast cancer outcome: results from a prospective observational study. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;182:401-409. doi:10.1007/s10549-020-05701-7
 27. Tan Y, Zhang X, Zhang W, et al. The influence of metabolic syndrome on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B infection in mainland China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2019;28:2038-2046. doi:10.1158/1055-9965.EPI-19-0303
 28. Divella R, Gadaleta Caldarola G, Mazzocca A. Chronic inflammation in obesity and cancer cachexia. *J Clin Med*. 2022;11:2191. doi:10.3390/jcm11082191
 29. Park JH, Han K, Hong JY, et al. Changes in metabolic syndrome status are associated with altered risk of pancreatic cancer: a Nationwide cohort study. *Gastroenterology*. 2022;162:509-520. e7. doi:10.1053/j.gastro.2021.09.070
 30. Mili N, Paschou SA, Goulis DG, Dimopoulos MA, Lambrinoudaki I, Psaltopoulou T. Obesity, metabolic syndrome, and cancer: pathophysiological and therapeutic associations. *Endocrine*. 2021;74:478-497. doi:10.1007/s12020-021-02884-x
 31. Miyashita Y, Hitsumoto T, Fukuda H, et al. Metabolic syndrome is linked to the incidence of pancreatic cancer. *EClinicalMedicine*. 2023;12(67):102353. doi:10.1016/j.eclinm.2023.102353
 32. Park JH, Choi M, Kim JH, et al. Metabolic syndrome and the risk of thyroid cancer: a Nationwide population-based cohort study. *Thyroid*. 2020;30:1496-1504. doi:10.1089/thy.2019.0699
 33. Sin S, Lee CH, Choi SM, Han KD, Lee J. Metabolic syndrome and risk of lung cancer: an analysis of Korean National Health Insurance Corporation Database. *J Clin Endocrinol Metab*. 2020;105:dga596. doi:10.1210/clinem/dga596
 34. Gandaglia G, Leni R, Bray F, et al. Epidemiology and prevention of prostate cancer. *Eur Urol Oncol*. 2021;4:877-892. doi:10.1016/j.euo.2021.09.006
 35. Yang X, Li X, Dong Y, et al. Effects of metabolic syndrome and its components on the prognosis of endometrial cancer. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:780769. doi:10.3389/fendo.2021.780769
 36. Xia B, He Q, Pan Y, et al. Metabolic syndrome and risk of pancreatic cancer: a population-based prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2020;147:3384-3393. doi:10.1002/ijc.33172
 37. Tran TT, Gunathilake M, Lee J, Kim J. Association between metabolic syndrome and its components and incident colorectal cancer in a prospective cohort study. *Cancer*. 2022;128:1230-1241. doi:10.1002/cnrc.34027
 38. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, et al. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: results from the international diabetes federation diabetes atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract*. 2019;157:107843. doi:10.1016/j.diabres.2019.107843
 39. Han F, Wu G, Zhang S, Zhang J, Zhao Y, Xu J. The association of metabolic syndrome and its components with the incidence and survival of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Sci*. 2021;17:487-497. doi:10.7150/ijbs.52452
 40. Lutz SZ, Hennenlotter J, Franko A, et al. Diabetes and the prostate: elevated fasting glucose, insulin resistance and higher levels of adrenal steroids in prostate cancer. *J Clin Med*. 2022;11:6762. doi:10.3390/jcm11226762
 41. Johansen D, Stocks T, Jonsson H, et al. Metabolic factors and the risk of pancreatic cancer: a prospective analysis of almost 580,000 men and women in the metabolic syndrome and cancer project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2010;19:2307-2317. doi:10.1158/1055-9965.EPI-10-0234
 42. Almquist M, Johansen D, Björge T, et al. Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the metabolic syndrome and cancer project (me-can). *Cancer Causes Control*. 2011;22:743-751. doi:10.1007/s10552-011-9747-2

43. Navarro-Ledesma S, Hamed-Hamed D, González-Muñoz A, Pruimboom L. Physical activity, insulin resistance and cancer: a systematic review. *Cancers (Basel)*. 2024;16:656. doi:[10.3390/cancers16030656](https://doi.org/10.3390/cancers16030656)
44. Duvillier P. Hypertension artérielle et cancer: les liaisons dangereuses [Hypertension and cancer: Dangerous Liaisons]. *Ann Cardiol Angeiol*. 2022;71:317-320. doi:[10.1016/j.ancard.2022.08.003](https://doi.org/10.1016/j.ancard.2022.08.003)
45. Motterle G, DE Zorzi L, Zecchini G, et al. Metabolic syndrome and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Panminerva Med*. 2022;64:337-343. doi:[10.23736/S0031-0808.21.04507-9](https://doi.org/10.23736/S0031-0808.21.04507-9)
46. Aune D, Sen A, Vatten LJ. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Sci Rep*. 2017;7:44808. doi:[10.1038/srep44808](https://doi.org/10.1038/srep44808)
47. Lim U, Gayles T, Katki HA, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol and risk of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Res*. 2007;67:5569-5574. doi:[10.1158/0008-5472.CAN-07-0212](https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-0212)
48. Wang H, Yan F, Cui Y, Chen F, Wang G, Cui W. Association between triglyceride glucose index and risk of cancer: a meta-analysis. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2023;12(13):1098492. doi:[10.3389/fendo.2022.1098492](https://doi.org/10.3389/fendo.2022.1098492)
49. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JJ, Smith SC Jr, Lenfant C, American Heart Association; National Heart, Lung, and Blood Institute. Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109:433-438. doi:[10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6](https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6)
50. Zhan ZQ, Chen YZ, Huang ZM, et al. Metabolic syndrome, its components, and gastrointestinal cancer risk: a meta-analysis of 31 prospective cohorts and mendelian randomization study. *J Gastroenterol Hepatol*. 2024;39:630-641. doi:[10.1111/jgh.16477](https://doi.org/10.1111/jgh.16477)

SUPPORTING INFORMATION

Additional supporting information can be found online in the Supporting Information section at the end of this article.

How to cite this article: López-Jiménez T, Plana-Ripoll O, Duarte-Salles T, et al. Exploring the association between metabolic syndrome, its components and subsequent cancer incidence: A cohort study in Catalonia. *Cancer Med*. 2024;13:e7400. doi:[10.1002/cam4.7400](https://doi.org/10.1002/cam4.7400)

Artículo 3

Título: The effect between metabolic syndrome and life expectancy after cancer diagnosis: Catalan cohort study.

Autores: López-Jiménez T, Plana-Ripoll O, Duarte-Salles T, Palomar-Cros, Puente D.

Revista: BMC Public Health. 2025;25:178.

Factor de impacto:

Año 2023, último disponible en el momento de la publicación: 3,5 - Q1 - Public, environmental & occupational health

DOI: 10.1186/s12889-025-21437-9.

<https://ddd.uab.cat/record/306380>

Resumen resultados tercer artículo:

El tercer artículo explora la relación entre el SM, el RLE y el LYL tras un diagnóstico de cáncer, abordando cómo la acumulación de componentes del SM afecta la supervivencia en pacientes oncológicos. Mientras que los dos primeros estudios analizaron cómo los componentes del SM están relacionados con el riesgo de desarrollar cáncer, este tercer artículo explora cómo la acumulación de múltiples componentes del SM afecta la supervivencia y el RLE en pacientes oncológicos.

Los resultados indican que mayor número de componentes del SM está asociado con una reducción significativa de la RLE, específicamente en 8 de los 11 tipos de cáncer en hombres y en 9 de los 12 tipos en mujeres. En hombres de 68 años, aquellos con tres o más componentes del SM tenían una RLE promedio de 8,9 años, en comparación con 13,2 años en aquellos sin componentes. En mujeres de la misma edad, la RLE fue de 11,4 años en aquellas con tres o más componentes, frente a 15,9 años en aquellas sin componentes. Este patrón fue consistente en distintas edades al momento del diagnóstico, evidenciando el impacto acumulativo de los factores metabólicos en la supervivencia. Además, todos los casos de cáncer mostraron tasas de supervivencia más bajas en pacientes con 1, 2 o ≥ 3 componentes del SM en comparación con aquellos con 0 componentes del SM.

La mortalidad durante el seguimiento fue particularmente elevada en cánceres como el de páncreas, pulmón e hígado, mientras que los de menor mortalidad incluyeron tiroides, mama y próstata. La diferencia más pronunciada en la RLE entre pacientes con 0 y ≥ 3 componentes del SM se observó en linfoma no Hodgkin, mientras que las diferencias más pequeñas ocurrieron en el cáncer de páncreas. Las mujeres generalmente mostraron una mayor RLE y tasas de supervivencia superiores a las de los hombres, destacando un patrón consistente de diferencias por sexo.

Las curvas de Kaplan-Meier mostraron variaciones significativas en la supervivencia en función del número de componentes del SM. Los individuos con tres o más componentes del SM presentaron tasas de supervivencia significativamente más bajas en comparación con aquellos con uno o dos componentes, y aún más frente a quienes no presentaban ningún componente. Estas disparidades fueron especialmente notorias en cánceres colorrectal, de hígado y de pulmón, reforzando la evidencia de que la acumulación de alteraciones metabólicas agrava la progresión tumoral y afecta la supervivencia.

RESEARCH

Open Access



The effect between metabolic syndrome and life expectancy after cancer diagnosis: Catalan cohort study

Tomàs López-Jiménez^{1,2}, Oleguer Plana-Ripoll^{3,4}, Talita Duarte-Salles^{1,5}, Anna Palomar-Cros^{1,6} and Diana Puente^{1,6*}

Abstract

This study examines remaining life expectancy (RLE) after a cancer diagnosis, focusing on age, sex, cancer type, and metabolic syndrome (MS) components, using data from the SIDIAP database in Catalonia (2006–2017). RLE was analyzed for 13 cancer types, stratified by sex and MS components. The cohort study includes 183,364 individuals followed from diagnosis until death, transfer, or study end (December 2017). RLE at age 68 (median diagnosis age) was calculated based on MS components (0, 1, 2, and ≥ 3). Men aged 68 with 0 MS components had an RLE of 13.2 years, compared to 8.9 years for those with ≥ 3 MS. Women had an RLE of 15.9 years with 0 MS components versus 11.4 years with ≥ 3 MS. RLE varied by cancer type, with the highest RLE in men seen in prostate cancer and in women in non-Hodgkin lymphoma. The lowest RLE for both sexes was in pancreatic cancer. The largest differences between 0 and ≥ 3 MS components were observed in non-Hodgkin lymphoma and the smallest in pancreatic cancer. Increased MS components were associated with reduced RLE in at least 8 cancer types for men and 9 for women. Prevention strategies targeting MS components could increase RLE in cancer patients.

Keywords Metabolic syndrome, Cancer, Remaining life expectancy, Survival

Introduction

Metabolic syndrome (MS) forms a cluster of metabolic dysregulations including insulin resistance, dyslipidemia, central obesity, and hypertension. MS is significantly associated with an increased risk of developing diabetes and cardiovascular diseases [1]. Moreover, some studies [2–4] found an association between MS and a higher risk of liver, colorectal and bladder cancer in men; and endometrial, pancreatic, colorectal, ovarian and post-menopausal breast cancer in women.

MS is associated with a 1.5-fold increase in the risk of all-cause mortality [5]. Recent studies have examined MS and its components with cancer recurrence and overall mortality [6, 7]. The relationship between MS and cancer is complex; individual components of the MS are known risk factors for incident cancer disease, but it is not clear how the clustering of these components is linked to the

*Correspondence:

Diana Puente
dpuente@idiapjgol.org

¹ Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Gran Via de Les Corts Catalanes, 587 Àtic, 08007 Barcelona, Spain

² Programa de Doctorat en Metodologia de la Recerca Biomèdica i Salut Pública, Universitat Autònoma de Barcelona, Barcelona (Cerdanyola del Vallès), Spain

³ Department of Clinical Epidemiology, Aarhus University and Aarhus University Hospital, Aarhus, Denmark

⁴ National Center for Register-Based Research, Aarhus University, Aarhus, Denmark

⁵ Department of Medical Informatics, Erasmus University Medical Center, Rotterdam, Netherlands

⁶ Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra (Cerdanyola de Vallès), Barcelona, Spain



development and progression of tumors, including cancer mortality. It seems self-evident that a condition characterized by multiple risk factors, like MS, will carry a greater risk for adverse clinical outcomes than will a single risk factor [6]. The more components of MS present, the higher the mortality in cancer patients [8]. Contrarily, a study from Li W et al [9], did not find an association between MS and cancer mortality. Thus, the association between MS and cancer mortality remains unclear [10].

However, from a clinical point of view, it is preferable to convey to patients their life expectancy. In this sense, this study focuses on the concepts remaining life expectancy (RLE) and life years lost (LYL). RLE after a cancer diagnosis provides a potentially more easily interpretable survival-based measure with real-world meaning, by quantifying a cancer's impact over a lifetime horizon [11, 12].

Electronic health records (EHR) are a rich clinical data source that could be used to create individualized life expectancy predictions to identify cancer patients.

Studying the effect of MS as a risk factor on life expectancy is novel. The main aim of this study was to investigate the RLE, LYL and survival time of cancer cases according to the MS number of components. We investigated the effect of MS and the number of its components in a cohort of 13 cancer cases.

Material and methods

Data source and setting

Data were collected from the Information System for the Development of Research in Primary Care (SIDIAP) database, covering the period from January 1, 2008, to December 31, 2017. This database consists of the EHR of 286 primary healthcare centers (approximately 5.8 million individuals, 75% of the residents of Catalonia, Spain) [13]. The SIDIAP contains information on sociodemographic characteristics and clinical diagnoses, coded using the International Classification of Diseases, 10th revision (ICD-10), clinical parameters, laboratory tests outcomes and prescriptions and dispensations of medicines (using the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification System) [14].

The cause of death was provided by the National Institute of Statistics (INE) [15], a Spanish public body responsible for the general coordination of the statistical services of the General Administration of the State. This data source was used to collect information on the cause of death among individuals in this study. The data contains the cause of death for each study participant who died during the follow-up. The cause of death is coded according to the official medical death certificate in Spain. For this study, the cause of death has been categorized as Cancer/Other causes.

Study population and design

We designed a population-based cohort including incident cases of 13 cancer types. We included all participants aged 40 years or older who were diagnosed with their first incident (primary) cancer after January 1, 2008. We followed participants starting from the date of cancer diagnosis and until their death, until they were no longer part of the SIDIAP database (due to reason such as emigration), until they reached the age of 100 years, or until the end of the study period (December 31, 2017).

Patients were excluded from participation if two different cancer types were registered on the same date or they presented secondary cancers and metastases (6826 cases), if men were diagnosed with breast cancer (334 cases), or if there was a possible error in diagnosis (such as men with endometrial cancer or women with prostate cancer, 7 cases). The attrition rate was 3.9%.

Information regarding the study's structure and the accuracy of the initial measurements has been documented in other publications [13, 16].

Cancer definition

Cases of cancer were identified as individuals diagnosed with cancer for the first time between January 1, 2008, and December 31, 2017. We selected the most prevalent types of cancer with published evidence of association with MS such as colorectal ICD-10 codes C18+C20), prostate (C61), liver (C22), bladder (C67), endometrial (C54), pancreas (C25) and breast (C50). Although few published data are available, we also included lung (C34) and kidney cancer (C64) because of their high prevalence. Finally, we included types of cancer for which little evidence is available but that which might also be associated with MS such as thyroid cancer (C73), Hodgkin lymphoma (C81), non-Hodgkin lymphoma (C82-85) and leukemia (C91-95). The analyses were done for any of these cancers combined or stratified by cancer type. Analyses for breast and endometrial cancers were stratified according to menopausal status (pre- and post-), guided by evidence suggesting different effects of obesity and estrogens during these two life stages [17].

MS definition

As per criteria set by the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute (AHA/NHLBI), a diagnosis of MS is established if an individual exhibits three or more of the following components: obesity, high blood pressure (HBP), reduced HDL cholesterol, elevated triglycerides (TG) and high glycemia [18]. We defined obesity as a body mass index (BMI) > 30 kg/m², serving as a measure of overall adiposity. Details of the definition of MS have been published elsewhere [19].

In cases where multiple measurements for a component were documented on the same day, we calculated the mean of these values.

For each individual, we assessed MS on the date of cancer diagnosis (based on prior history data) and classified individuals as having 0 MS components, 1 MS components, 2 MS components and ≥ 3 MS components.

Covariables

We also extracted information on age (in years), sex, menopausal status, nationality (Spanish, non-Spanish); the MEDEA deprivation index (census tract-based deprivation index to identify socioeconomic status in urban areas) categorized in quintiles, with the first quintile representing the least deprived areas and the fifth quintile representing the most deprived areas, along with rural areas; smoking status (non-smokers, ex-smokers and current smokers); alcohol intake calculated in standard units (no alcohol, low and high consumption); dispensation of drugs such as hormonal replacement therapy among menopausal women, paracetamol, aspirin and ibuprofen (classified as yes/ no); presence of hepatitis (classified as yes/ no) and menopause status (classified as pre/post, ICD-10 code N95). For women lacking data regarding menopausal status, we considered being ≥ 50 years of age as indicative of post-menopausal status.

Statistical analysis

We conducted a descriptive analysis of population, utilizing the mean (standard deviation) and median (interquartile range (IQR)) for numerical variables and percentages for categorical variables, stratified by the number of MS components.

With the Life Years Lost method [20] we estimated the LYL and RLE among those individuals with 0, 1, 2 and ≥ 3 MS components. This approach utilizes a Markov illness-death model combined with population life tables to estimate LYL and RLE at specific ages and calculate differences between groups. These calculations were based on age-specific mortality rates derived from population life tables and adjusted for competing risks using a multi-state model. The method also allows for the decomposition of life expectancy into components attributable to different causes of death, providing a comprehensive view of the impact of metabolic syndrome on survival outcomes in cancer patients. We calculated these metrics at three different ages, using the median and the percentiles 25 and 75 at time of cancer diagnosis of the population. We calculated the total LYL of the individuals of 1, 2, ≥ 3 MS components (and the 95% confidence interval (CI)) compared with the individuals with 0 MS components. The LYL has been divided into two categories based on

cause of death: due to cancer and due to other causes. We stratified the analyses by sex and by each cancer type.

Kaplan–Meier curves and log-rank tests were performed according to MS for total cancer and for each cancer type, and stratified by sex (gynecological cancers were stratified by menopausal status at the time of cancer diagnosis).

All statistical analyses were conducted using R version 4.4.0 and the R package lillies [21].

Results

This study included 183,364 individuals with a cancer diagnosis, of whom 55,603 died during the follow-up. The distribution of individuals by cancer type was as follows: 37,926 breast (20.7%); 36,155 colorectal (19.7%); 30,879 prostate (16.8%); 20,792 bladder (11.3%); 20,337 lung (11.1%); 6,939 leukemia (3.8%); 6,826 kidney (3.7%); 5,735 liver (3.1%); 5,391 pancreatic (2.9%); 5,382 endometrial (2.9%); 3,616 non-Hodgkin lymphoma (2.0%); 2,705 thyroid (1.5%) and 681 Hodgkin lymphoma (0.4%).

Baseline characteristics of all individuals categorized by the numbers of MS components are summarized in Table 1. During the study period, 19.5% of individuals with 0 MS components at baseline died. Mortality rates increased with the number of MS components: 29.9% for those with 1 component, 33.3% for those with 2 components, and 32.1% for those with 3 or more components. Cancers with the highest mortality during the follow up were pancreas (72.6%), lung (67.5%), and liver (66.8%), while the cancers with the lowest mortality were thyroid (7.8%), breast (12.6%) and prostate (18.8%). The median follow-up time was 3.15 years (IQR: 1.18 years to 5.89 years). The median follow-up time was longer for patients with 0 MS components (4.62 years, IQR 1.99 to 7.29 years) and shorter for those with ≥ 3 MS components (2.50 years, IQR 0.92 to 4.95 years). The study included 79,937 women and 103,427 men. During the follow-up period, 23.9% of the women and 35.3% of the men died. Most participants were never smokers (31.9%), and 16.3% were in the least deprived category of the MEDEA deprivation index. Additionally, 73.6% of the women were post-menopausal at the time of diagnosis.

The median age at cancer diagnosis among all the individuals in the study was 68 years. In women with a cancer diagnosis at 68 years and 0 MS components, the RLE was 15.95 years (95% CI: 15.37–16.53), 13.79 years (95% CI: 13.48–14.21) for 1 MS component, 12.36 years (95% CI: 12.02–12.64) for 2 MS components and 11.38 years (95% CI: 11.16–11.62) for ≥ 3 MS components. The RLE decreased as the number MS components increased. The LYL for women with ≥ 3 MS components, compared with women with 0 MS components was 4.57 years (95% CI

Table 1 Characteristics of the study population at baseline

	All Cases n(%)	Cases who survived during the follow-up	Cases who died during the follow-up
N total	183,364	127,761	55,603
Age mean (SD)	67.9 (12.4)	65.6 (11.9)	73.3 (12.1)
Median (IQR)	68.2 (58.9–77.6)	65.8 (57.0–74.5)	75.2 (64.9–82.5)
Sex			
Men	103,427 (56.4)	66,943 (52.4)	36,484 (65.6)
Women	79,937 (43.6)	60,818 (47.6)	19,119 (34.4)
Metabolic Syndrome			
No component	27,761 (15.1)	22,352 (17.5)	5409 (9.7)
1 component	42,822 (23.4)	30,038 (23.5)	12,784 (23.0)
2 components	40,561 (22.1)	27,059 (21.2)	13,502 (24.3)
≥ 3 components	72,220 (39.4)	48,312 (37.8)	23,908 (43.0)
Cancer Type			
Colon_Rectal	36,155 (19.7)	25,140 (19.7)	11,015 (19.8)
Liver	5735 (3.1)	1905 (1.5)	3830 (6.9)
Pancreas	5391 (2.9)	1478 (1.2)	3913 (7.0)
Breast	37,926 (20.7)	33,154 (26.0)	4772 (8.6)
Endometrial	5382 (2.9)	4330 (3.4)	1052 (1.9)
Bladder	20,792 (11.3)	14,802 (11.6)	5990 (10.8)
Kidney	6826 (3.7)	5169 (4.0)	1657 (3.0)
Prostate	30,879 (16.8)	25,060 (19.6)	5819 (10.5)
Hodgkin	681 (0.4)	536 (0.4)	145 (0.3)
Non_Hodgkin	3616 (2.0)	2645 (2.1)	971 (1.7)
Leukemia	6939 (3.8)	4433 (3.5)	2506 (4.5)
Lung	20,337 (11.1)	6614 (5.2)	13,723 (24.7)
Thyroid	2705 (1.5)	2495 (2)	210 (0.4)
Follow-up time Median (IQR)	3.15 (1.18–5.89)	4.17 (1.89–6.75)	1.36 (0.52–3.12)
Follow-up time (No MS component) Median (IQR)	4.62 (1.99–7.29)	5.34 (2.78–7.76)	1.79 (0.74–3.82)
Follow-up time (1 MS component) Median (IQR)	3.62 (1.40–6.43)	4.69 (2.26–7.18)	1.56 (0.61–3.52)
Follow-up time (2 MS components) Median (IQR)	3.10 (1.14–5.82)	4.20 (1.93–6.74)	1.38 (0.51–3.23)
Follow-up time (≥ 3 MS components) Median (IQR)	2.50 (0.92–4.95)	3.42 (1.51–5.78)	1.18 (0.44–2.74)
Nationality			
Spanish	178,320 (97.2)	123,718 (96.8)	54,602 (98.2)
Non-Spanish	5044 (2.8)	4043 (3.2)	1001 (1.8)
MEDEA index			
Quintile 1	29,808 (16.3)	23,708 (18.6)	6100 (11.0)
Quintile 2	26,416 (14.4)	20,363 (15.9)	6053 (10.9)
Quintile 3	25,152 (13.7)	19,107 (15.0)	6045 (10.9)
Quintile 4	23,684 (12.9)	17,935 (14)	5749 (10.3)
Quintile 5	20,381 (11.1)	14,877 (11.6)	5504 (9.9)
Rural	33,972 (18.5)	22,887 (17.9)	11,085 (19.9)
Missings	23,951 (13.1)	8884 (7)	15,067 (27.1)
Smoking status			
Never smoker	58,553 (31.9)	43,158 (33.8)	15,395 (27.7)
Ex-smoker	20,909 (11.4)	14,649 (11.5)	6260 (11.3)
Smoker	19,789 (10.8)	13,513 (10.6)	6276 (11.3)
Missings	84,113 (45.9)	56,441 (44.2)	27,672 (49.8)
Alcohol intake			
No consumption	58,951 (32.1)	42,253 (33.1)	16,698 (30.0)

Table 1 (continued)

	All Cases n(%)	Cases who survived during the follow-up	Cases who died during the follow-up
Low consumption	34,401 (18.8)	25,350 (19.8)	9051 (16.3)
High consumption	3569 (1.9)	2355 (1.8)	1214 (2.2)
Missings	86,443 (47.1)	57,803 (45.2)	28,640 (51.5)
Hormonal therapy (women postmenopausia)			
No consumption	54,913 (93.3)	38,873 (92.9)	16,040 (94.4)
Consumption	3916 (6.7)	2962 (7.1)	954 (5.6)
Paracetamol			
No consumption	129,248 (70.5)	94,252 (73.8)	34,996 (62.9)
Consumption	54,116 (29.5)	33,509 (26.2)	20,607 (37.1)
Acetylsalicylic acid (ASA)			
No consumption	151,386 (82.6)	109,249 (85.5)	42,137 (75.8)
Consumption	31,978 (17.4)	18,512 (14.5)	13,466 (24.2)
Ibuprofen			
no consumption	156,781 (85.5)	109,151 (85.4)	47,630 (85.7)
consumption	26,583 (14.5)	18,610 (14.6)	7973 (14.3)
Chronic Hepatitis			
No hepatitis	182,007 (99.3)	127,170 (99.5)	54,837 (98.6)
Hepatitis B	258 (0.1)	143 (0.1)	115 (0.2)
Hepatitis C	1078 (0.6)	440 (0.3)	638 (1.1)
Other/unspecified hepatitis	21 (0.0)	8 (0)	13 (0.0)
Menarche age mean (SD)	12.6 (1.6)	12.6 (1.6)	12.7 (1.6)
Median (IQR)	13 (12–14)	13 (12–14)	13 (12–14)
Missings n(%)	63,642 (79.6)	46,123 (75.8)	17,519 (91.6)
Menopause			
No	21,108 (26.4)	18,983 (31.2)	2125 (11.1)
Yes	58,829 (73.6)	41,835 (68.8)	16,994 (88.9)
Primary care visits between 2 and 4 years before data index mean (SD)	14.2 (17.4)	13.4 (15.8)	16.1 (20.4)
Median (IQR)	9 (1–21)	9 (2–19)	10 (1–24)

Table 2 Remaining life expectancy when the cancer diagnosis was at 68 years

	0 MS	1 MS	2 MS	≥ 3 MS
Women				
Remaining life expectancy	15.95 (15.37–16.53)	13.79 (13.48–14.21)	12.36 (12.02–12.64)	11.38 (11.16–11.62)
Life Years Lost	Ref	2.17 (1.38–2.75)	3.59 (2.85–4.24)	4.57 (3.92–5.12)
- Due to Cancer	Ref	0.93 (-0.01–1.72)	3.30 (2.38–4.05)	3.68 (3.01–4.56)
- Due to Other Causes	Ref	1.24 (0.43–1.91)	0.29 (-0.43–0.82)	0.89 (0.24–1.36)
Men				
Remaining life expectancy	13.23 (12.78–13.68)	10.89 (10.67–11.15)	10.13 (9.89–10.38)	8.92 (8.71–9.08)
Life Years Lost	Ref	2.34 (1.88–2.81)	3.10 (2.62–3.57)	4.31 (3.88–4.74)
- Due to Cancer	Ref	1.37 (0.71–2.09)	2.21 (1.60–2.98)	3.65 (3.05–4.33)
- Due to Other Causes	Ref	0.97 (0.40–1.32)	0.88 (0.35–1.28)	0.66 (0.17–1.06)

* 95% confidence intervals based on 100 bootstrap iterations

3.92–5.12). The LYL increased as the number of MS components increased (Table 2).

In men with cancer diagnosis at 68 years and 0 MS components, the RLE was 13.23 years (95% CI: 12.78–13.68), 10.89 years (95% CI: 10.67–11.15) for 1 MS component, 10.13 years (95% CI: 9.89–10.38) for 2 MS components and 8.92 years (95% CI: 8.71–9.08) for ≥ 3 MS components. The RLE decreased as the number of MS increased. The LYL of men with 1 MS component, compared to those with 0 MS components was 2.34 years (95% CI 1.88–2.81), 1.37 years (95% CI: 0.71–2.09). The LYL increased as the number of MS components increased (Table 2).

Figures 1 and 2 show the RLE in women and men diagnosed with cancer at 68 years of age, depending on the type of cancer and the number of MS components. In general, from 1 MS component onwards, there was a decrease in RLE as the number of MS components increased. Exceptions for this trend were observed in pancreas, kidney and thyroid cancer in women and Hodgkin lymphoma and thyroid cancer in men. In pancreatic cancer in women, the RLE was similar regardless of the number of MS components. In kidney cancer in women, the RLE for those with 0 MS components was lower compared to those with 1 MS component. In thyroid cancer in women, the RLE of individuals with 0 MS components was lower compared to those with ≥ 1 MS components. In Hodgkin lymphoma in men, the RLE was lower in the participants with 2 MS components. For thyroid cancer in men, the RLE was lower in those with 0 MS components.

RLE was higher in both women and men when cancer was diagnosed at 59 years old (20.8 and 15.3 in women with 0 and ≥ 3 MS components respectively, and 15.3 and 10.4 in men with 0 and ≥ 3 MS components respectively) and lower when cancer was diagnosed at 78 years old (10.2 and 7.0 in women with 0 and ≥ 3 MS components respectively, and 8.8 and 5.9 in men with 0 and ≥ 3 MS components respectively) (Supplementary Table 1–2).

The 5-years survival rate was higher with fewer MS components. In men with cancer, the 5-year survival rate was 71.8% in the group with 0 MS components, compared to 58.9% in the group with ≥ 3 MS components. In women with cancer, the 5-year survival rate was 87.3% in the group with 0 MS components, compared to 65.7% in the group with ≥ 3 MS components (Figs. 3 and 4, Supplementary Tables 3–4, Supplementary Figs. 26–27).

Regarding cancer type, using Kaplan–Meier analysis, 5-year survival rates generally decreased as the number of associated components increases. However, no statistically significant relationship was observed between a higher number of MS and shorter survival in some specific cancers: i) in women with pre-menopausal

endometrial cancer, individuals with 2 MS components had a higher survival at 5 years than individuals with 1 MS components; ii) in men with Hodgkin lymphoma, the survival at 5 years in individuals with 1 MS component was lower than the survival in the individuals with 2 MS components (Supplementary Figs. 28–54).

Supplementary Figs. 3–25 illustrate the RLE in men and women with cancer diagnosis between the ages 59 and 78, stratified by cancer type and the number of MS components. RLE decreased as the number of components of MS increased in the majority of cancer types. In general, the observed pattern aligns with global cancer trends.

Discussion

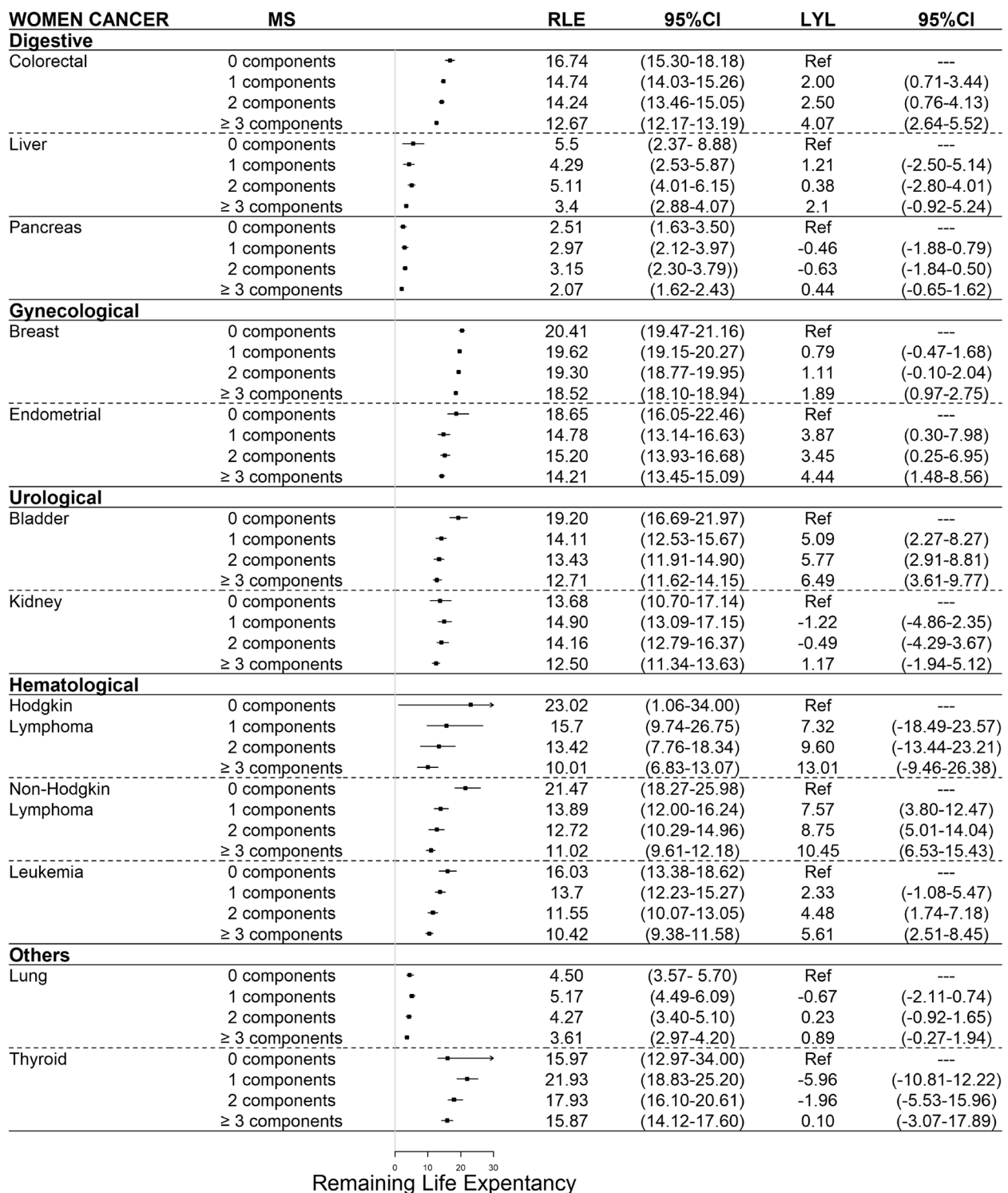
In this population-based cohort, we found that MS, and a higher number of MS components were associated with a lower RLE for cancer, specifically in 8 of 11 cancer types in men and 9 of 12 in women. These effects were independent of the age at cancer diagnosis. We observed consistent results using the median age of cancer diagnosis (68 years) and the 25th and 75th percentiles (59 and 78 years) in the LYL and RLE analyses. Moreover, all cancer cases exhibited lower survival rates in patients with 1, 2, or ≥ 3 MS components compared to those with 0 MS components.

Cancer mortality

Recent articles have reported a significant relationship between MS and mortality in cancer patients [10, 22, 23]. Similar to our findings, the Watanabe study [22], as well as other studies such as J-MICC [23] and NHANES III [10], reported that the risk of cancer mortality increases with the number of MS components. Consequently, the addition of MS components appears to increase cancer mortality risk, in contrast to the presence of individual components, which is associated with a lower mortality risk [24, 25].

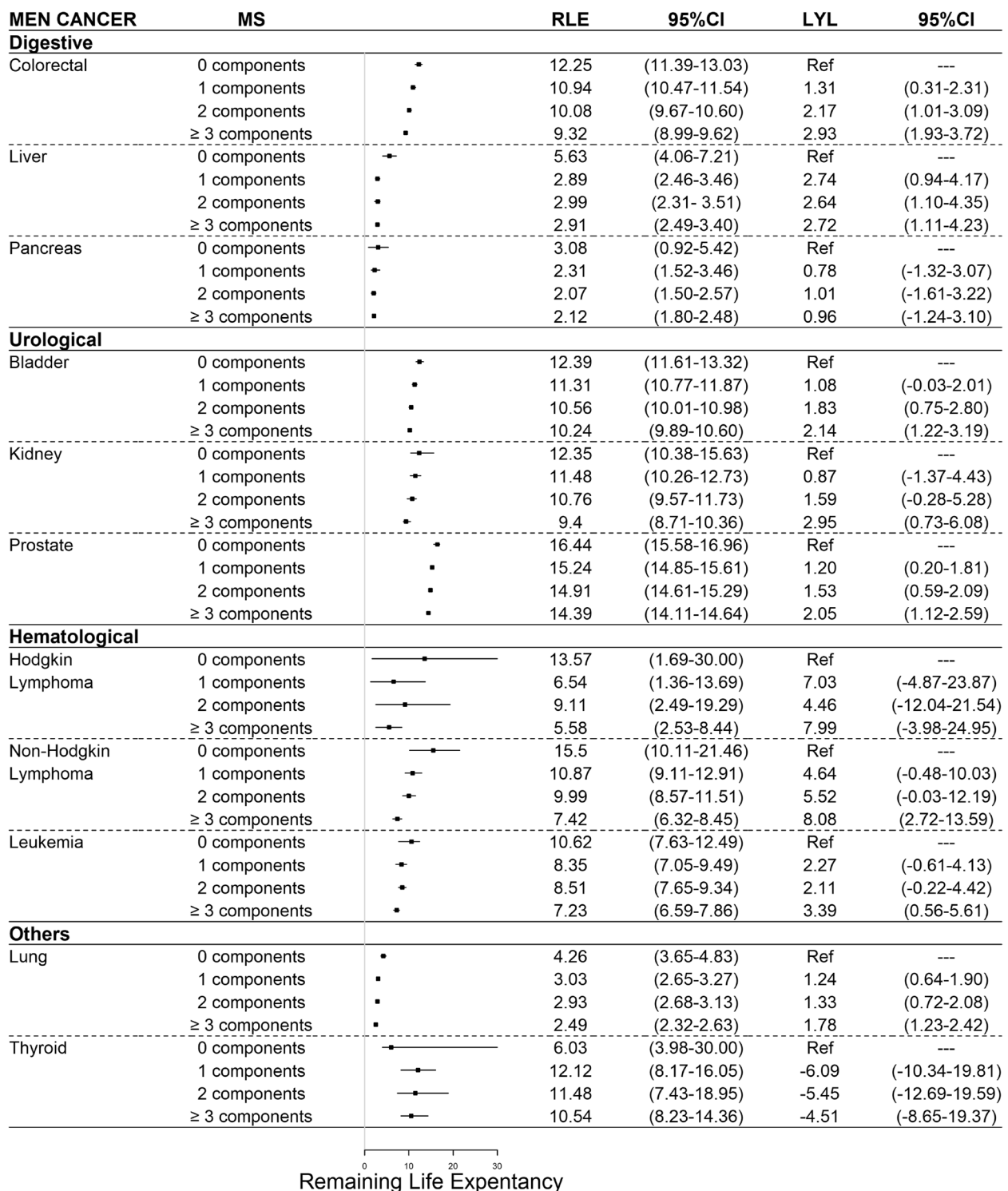
When examining associations by specific cancer types, despite methodological differences, our results align with those several studies. In other studies MS showed worse survival in non-Hodgkin lymphoma, and for men, in kidney, prostate, and lung [26] cancer, which is consistent with our study. We found no studies examining MS and mortality in Hodgkin lymphoma or leukemia. Nevertheless, individual components of MS, such as obesity and low LDL, have been linked to higher mortality in Hodgkin lymphoma [27] and HBP have been associated with an increased of leukemia mortality. Similarly, studies lack sufficient follow-up to confirm the impact of MS on thyroid cancer survival, as noted by Li et al. [28].

We evaluated LYL differences among cancer patients based on MS presence, finding shorter LYL for patients



RLE: Remaining Life Expectancy. LYL: Life Years Loss

Fig. 1 Remaining life expectancy (and Life of Years Lost) by cancer type in women



RLE: Remaining Life Expectancy. LYL: Life Years Loss

Fig. 2 Remaning life expectancy (and Life of Years Lost) by cancer type in men

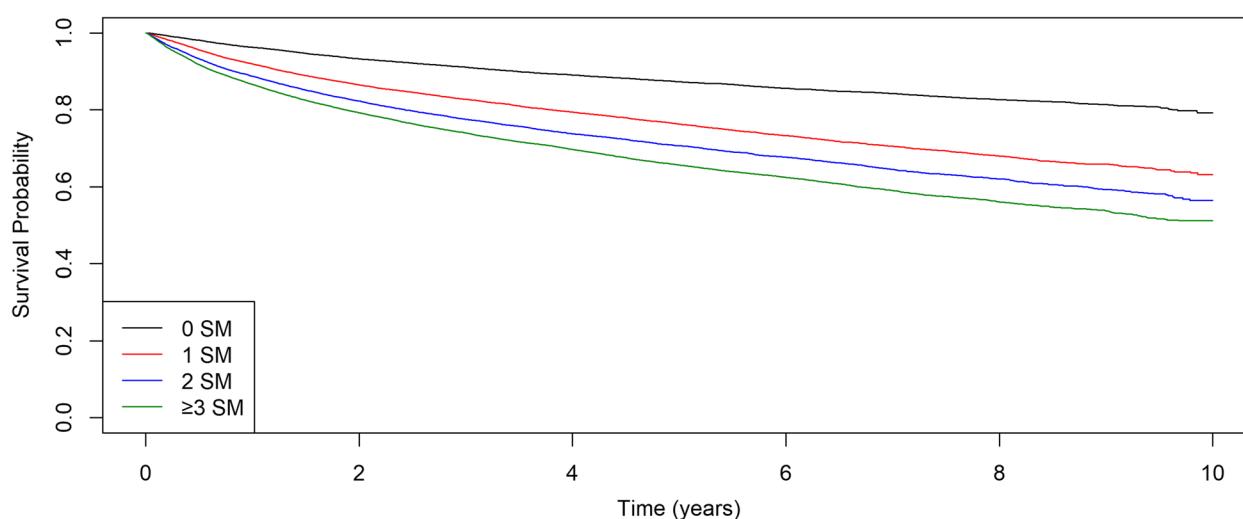


Fig. 3 Women with Cancer. Kaplan-Meier Curve by MS

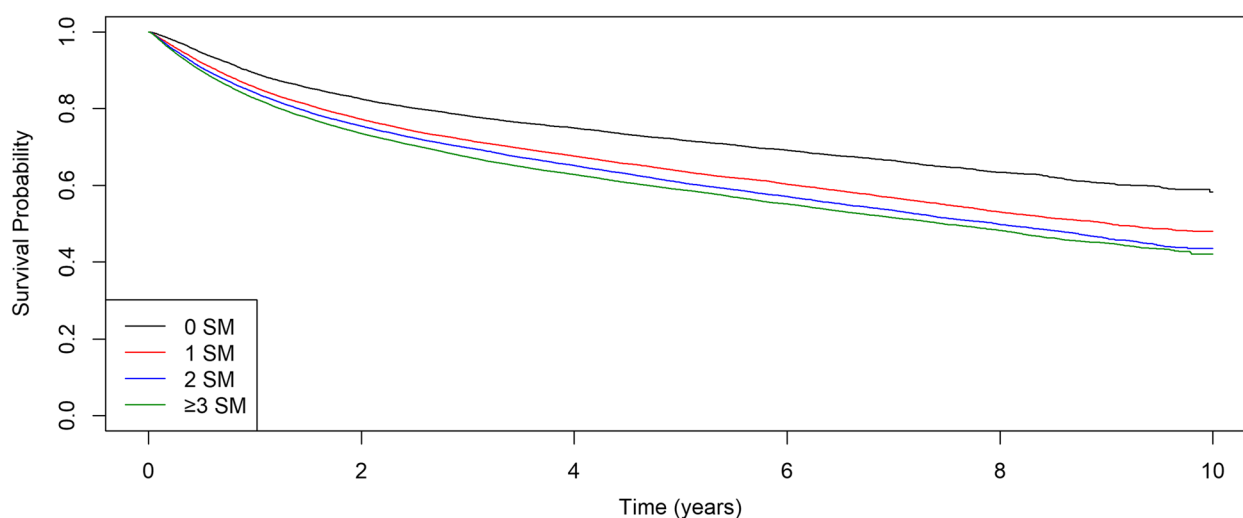


Fig. 4 Men with Cancer. Kaplan-Meier Curve by MS

with 1, 2, or ≥ 3 MS components compared to those with 0 MS components. To the best of our knowledge, no studies have specifically analyze LYL and MS in cancer patients, although LYL has been used in other conditions. LYL provides conservative estimates by accounting for age at onset [29]. Additionally, LYL is a valuable tool for assessing the impact of diseases on life expectancy in clinical and epidemiological research [10, 11].

Sex-specific differences

In the study of Watanabe et al. [22] MS was positively associated with cancer mortality in women but not in men. Moreover, in our study differences in RLE and

Kaplain-Meier curves based on sex were observed, with better survival outcomes in women. Our findings indicate that MS is associated with a decrease in RLE across various cancer types in men including colorectal, liver, pancreatic, bladder, kidney, and prostate cancers, as well as leukemia, and Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas. For women, the affected cancers included colorectal, liver, breast, endometrial, and bladder cancers, along with leukemia, and Hodgkin and non-Hodgkin lymphomas according to other published works [27, 30–40].

RLE is generally greater in women than in men, reflecting findings from other studies [41, 42] that suggest this disparity can not be fully explained by differences in

cancer stage, grade, or treatment. Lifestyle factors and immunological differences contribute to these sex-based survival disparities.

In gynecological cancers (breast and endometrial), we observed a clear trend of decreased survival with an increased number of MS components in post-menopausal women. For pre-menopausal breast cancer, a similar but less pronounced trend was noted. However, in pre-menopausal endometrial cancer, survival increased with 2 MS components but decreased with 1 MS component according to the Kokts-Porietis et al. study [38].

Comparative survival analysis: LYL, RLE, and Kaplan–Meier methods

Compared with Cox and Kaplan–Meier methods, RLE provides a more straightforward interpretation by directly quantifying survival time between different groups, aiding clear communication with clinicians and patients, and offering a clearer understanding of the impact of various factors on overall survival. RLE focuses on patient-centered outcomes by emphasizing the total lifespan, which is often more relevant to patients than relative measures of risk (like HRs). Additionally, RLE provides absolute measures of survival time, which can be more informative in clinical decision-making, while Kaplan–Meier plots provide valuable visual information and are widely used.

The Kaplan–Meier plot results are very similar to those from the RLE analysis. Several studies using Kaplan–Meier methods have found that patients with ≥ 3 MS components have lower survival rates than those with 0 MS components, particularly in cases of colorectal [43], breast [37], bladder [39], prostate [31], kidney [30] cancer, and non-Hodgkin lymphoma [26]. Although some studies show slightly different survival rates, the overall pattern of reduced survival in patients with ≥ 3 MS components compared to those with 0 MS components is consistent with our findings (Supp. Figures 26–54). Kaplan–Meier analyses illustrate survival trajectories over the 10-year follow-up, showing how survival probabilities evolve. In contrast, the main analyses summarize the impact of RLE and LYL across the lifespan. Together, they provide complementary perspectives: Kaplan–Meier analyses focus on short- to medium-term survival, while RLE and LYL offer a long-term overview [44].

Strengths and limitations

A key strength of this study is its large, population-based sample from the SIDIAP and INE databases. SIDIAP includes approximately 75% of the Catalanian population, ensuring high representativeness [13], and INE accurately

provides the causes of death of the deceased participants [15].

This study also contributes novel insights by examining MS and survival in underexplored cancer types, including Hodgkin lymphoma, leukemia, and thyroid cancer, expanding the current literature on this topic. Our study uniquely applies RLE analyses to MS, a method not used in previous research, making our findings novel and impactful.

Our study has several limitations. One is the assumption of a linear relationship between the cumulative number of MS components and cancer mortality risk, while the AHA/NHLBI criteria emphasize the binary categorization of MS. At the beginning of the follow-up, some individuals lacked data on specific MS components, we assumed that missing data indicated normal levels, potentially introducing misclassification bias. Additionally, the RLE analysis only adjusts for age and excludes confounders like tobacco use, alcohol consumption, socioeconomic status, nationality, physical activity, parity, and treatment. Notably, our data on tobacco and alcohol usage exhibit a considerable proportion of missing entries, especially at the beginning of the follow-up. However, this does not alter or introduce bias into the analyses, as the LYL and RLE analyses do not adjust for covariables. Obesity was classified using BMI rather than abdominal fat, aligning with the World Health Organization (WHO) [45]. We also lacked data on cancer treatment, which may influence survival outcomes. Finally, the RLE estimates should be interpreted cautiously and not extrapolated as the number of years left to live for cancer patients in general. The cohort primarily includes survivors diagnosed between 2008 and 2017, a period of high early mortality post-diagnosis, and predictions may be less accurate for rare cancers.

Conclusion

The prevalence of MS and cancer is increasing worldwide [46, 47] while recent reductions in cancer mortality reflect progress in prevention, though mortality rates remain high. Recognizing the significance of MS in cancer mortality is crucial for understanding its impact on increasing RLE.

MS is becoming increasingly prevalent among young adults due to changes in lifestyle, diet, and socioeconomic environment. While healthy lifestyles may reduce MS incidence, further research is needed to determine if interventions targeting MS will improve life expectancy. The role of MS in cancer survivors is an emerging research topic [48].

In conclusion, MS is significantly linked to reduced RLE, with more MS components statistically associated with decreased RLE in 8 cancer types in men and 9 in

women. Women generally show higher RLE and better survival than men. This study provides compelling evidence that informs cancer prevention and management strategies for individuals with MS. Our findings suggest that implementing preventive measures targeting specific MS components could potentially increase RLE in cancer patients.

Supplementary Information

The online version contains supplementary material available at <https://doi.org/10.1186/s12889-025-21437-9>.

Supplementary Material 1.

Acknowledgements

We extend our gratitude to the Catalan Institute of Health and the SIDIAP, for furnishing the dataset utilized in this investigation. We express our gratitude to Patryk Bialoskorski for reviewing the manuscript for English accuracy.

Authors' contributions

TL-J, OP-R, TD-S, and DP participated in the design of the study. DP and TL-J drafted the manuscript. TL-J performed the statistical analyses with the supervision of OP-R. DP led the funding and resource allocation. All authors were involved in the thorough review of the paper and endorsed the final version.

Funding

The project was funded from the Carlos III Institute of Health, (Spain) (reference PI17/00914).

Data availability

The data utilized for analysis in this study were sourced from EHR within the primary healthcare clinical history and are only available for the participating researchers, in accordance with current European and national laws. Thus, the distribution of the data is not allowed. However, researchers from public institutions can request data from SIDIAP. Further information is available online (<https://www.sidiap.org/index.php/menu-solicitudes-en/application-procedure>).

Declarations

Ethics approval and consent to participate

This study adheres to both national and international guidelines, including the Declaration of Helsinki and Principles of Good Research Practice. In compliance with European and Spanish laws regarding confidentiality and data protection (EUJ 2016/679), all data within SIDIAP is consistently pseudo-anonymized. Hence, obtaining consent from the participants was deemed unnecessary and was waived by the Clinical Ethics Committee at IDIAPJGol. To establish a connection with the CMDB database, SIDIAP utilizes a third-party service to maintain confidentiality. Approval for the study protocol was granted by the Clinical Research Ethics Committee of IDIAPJGol (P17/212) on November 29, 2017. Anonymity and confidentiality of data and medical records were ensured throughout, following the guidelines outlined in the Organic Law 15/1999 on the Protection of Personal Data (<http://www.boe.es/boe/dias/1999/12/14/pdfs/A43088-43099.pdf>).

Consent for publication

Not applicable.

Competing interests

The authors declare no competing interests.

Received: 19 August 2024 Accepted: 13 January 2025
Published online: 16 January 2025

References

- Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent ME. Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal. *Canada BMC Public Health*. 2015;15:913.
- Xia B, He Q, Pan Y, Gao F, Liu A, Tang Y, Chong C, Teoh AYB, Li F, He Y, Zhang C, Yuan J. Metabolic syndrome and risk of pancreatic cancer: a population-based prospective cohort study. *Int J Cancer*. 2020;147(12):3384–93.
- Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2402–11.
- Montella M, Di MM, Crispo A, Grimaldi M, Bosetti C, Turati F, Giudice A, Libra M, Serraino D, La Vecchia C, Tambaro R, Cavalcanti E, Ciliberto G, Polesel J. Metabolic syndrome and the risk of urothelial carcinoma of the bladder: a case-control study. *BMC Cancer*. 2015;15:720.
- Egin A. The definition and prevalence of obesity and metabolic syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:1–17.
- Micucci C, Valli D, Matacchione G, Catalano A. Current perspectives between metabolic syndrome and cancer. *Oncotarget*. 2016;7(25):38959–72.
- Uzunlulu M, Telci CO, Oguz A. association between Metabolic Syndrome and Cancer. *Ann Nutr Metab*. 2016;68(3):173–9.
- Lee JS, Cho SI, Park HS. Metabolic syndrome and cancer-related mortality among Korean men and women. *Ann Oncol*. 2010;21(3):640–5.
- Li W, Chen D, Peng Y, Lu Z, Kwan MP, Tse LA. Association between metabolic syndrome and mortality: prospective cohort study. *JMIR Public Health Surveill*. 2023;9:e44073.
- Gathirua-Mwangi WG, Monahan PO, Murage MJ, Zhang J. Metabolic syndrome and total cancer mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Causes Control*. 2017;28(2):127–36.
- Eloranta S, Smedby KE, Dickman PW, Andersson TM. Cancer survival statistics for patients and healthcare professionals - a tutorial of real-world data analysis. *J Intern Med*. 2021;289(1):12–28.
- Rutherford MJ, Andersson TML, Bjorkholm M, Lambert PC. Loss in life expectancy and gain in life years as measures of cancer impact. *Cancer Epidemiol*. 2019;60:168–73.
- Recalde M, Rodríguez C, Burn E, Far M, García D, Carrere-Molina J, Benítez M, Moleras A, Pistillo A, Bolibar B, Aragón M, Duarte-Salles T. Data Resource Profile: The Information System for Research in Primary Care (SIDIAP). *Int J Epidemiol*. 2022;51(6):e324–36.
- World Health Organization (WHO). Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification <https://www.who.int/tools/atc-ddd-toolkit/atc-classification/>. Accessed Jul 2024
- INE (Instituto Nacional de Estadística). Metodología de las estadísticas de mortalidad. INE, 2023. <https://www.ine.es/metodologia/t20/t2020319a.pdf/>. Accessed Jul 2024.
- Recalde M, Manzano-Salgado CB, Díaz Y, Puente D, Garcia-Gil MDM, Marcos-Gragera R, Ribes-Puig J, Galceran J, Posso M, Macià F, Duarte-Salles T. Validation Of Cancer Diagnoses In Electronic Health Records: Results From The Information System For Research In Primary Care (SIDIAP) In Northeast Spain. *Clin Epidemiol*. 2019;11:1015–24.
- Bartella V, De Marco P, Malaguarnera R, Belfiore A, Maggiolini M. New advances on the functional cross-talk between insulin-like growth factor-I and estrogen signaling in cancer. *Cell Signal*. 2012;24(8):1515–21.
- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, Fruchart JC, James WP, Loria CM, Smith SC Jr. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640–5.
- Puente D, Lopez-Jimenez T, Cos-Claramunt X, Ortega Y, Duarte-Salles T. Metabolic syndrome and risk of cancer: a study protocol of case-control study using data from the Information System for the Development of Research in Primary Care (SIDIAP) in Catalonia. *BMJ Open*. 2019;9(6):e025365.
- Andersen PK. Life years lost among patients with a given disease. *Stat Med*. 2017;36(22):3573–82.
- Plana-Ripoll O, Canudas-Romo V, Wey N, Laursen TM, McGrath JJ, Andersen PK. lillies: an R package for the estimation of excess Life Years

- Lost among patients with a given disease or condition. *PLoS One*. 2020;15(3):e0228073.
22. Watanabe J, Kakehi E, Kotani K, Kayaba K, Nakamura Y, Ishikawa S. Metabolic syndrome is a risk factor for cancer mortality in the general Japanese population: the Jichi Medical School Cohort Study. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:3.
23. Nguyen TV, Arisawa K, Katsuura-Kamano S, Ishizu M, Nagayoshi M, Okada R, Hishida A, Tamura T, Hara M, Tanaka K, Nishimoto D, Shibuya K, Koyama T, Watanabe I, Suzuki S, Nishiyama T, Kuriki K, Nakamura Y, Saito Y, Ikezaki H, Otonari J, N Koyanagi Y, Matsuo K, Mikami H, Kusakabe M, Takeuchi K, Wakai K. Associations of metabolic syndrome and metabolically unhealthy obesity with cancer mortality: The Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) study. *PLoS One*. 2022;17(7):e0269550.
24. Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH, Dyer AR, Liu K. Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2002;11(4):385–91.
25. Akinyemiju T, Moore JX, Judd S, Lakoski S, Goodman M, Safford MM, Pisu M. Metabolic dysregulation and cancer mortality in a national cohort of blacks and whites. *BMC Cancer*. 2017;17(1):856.
26. Zhang Z, Liu Q, Huang C, Wu J, Wen Y. Association between metabolic syndrome and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Horm Metab Res*. 2023;55(12):846–54.
27. Xiong W, Li L, Hui X, Liu Y, Li H, Zhang Y, Zhao S. The effect of metabolic syndrome on prognosis of diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Transl Oncol*. 2024;26(9):2240–49.
28. Li LR, Song JL, Liu HQ, Chen C. Metabolic syndrome and thyroid Cancer: risk, prognosis, and mechanism. *Discov Oncol*. 2023;14(1):23.
29. Plana-Ripoll O, Pedersen CB, Agerbo E, Holtz Y, Erlangsen A, Canudas-Romo V, Andersen PK, Charlson FJ, Christensen MK, Erskine HE, Ferrari AJ, Iburg KM, Momen N, Mortensen PB, Nordestoft M, Santomauro DF, Scott JG, Whiteford HA, Weyer N, McGrath JJ, Laursen TM. A comprehensive analysis of mortality-related health metrics associated with mental disorders: a nationwide, register-based cohort study. *Lancet*. 2019;394(10211):1827–35.
30. Liang Y, Zhang C, Luo J, He Y, Zhang Y, Quan Z, Yang L. Influence of metabolic syndrome on survival of patients with localized renal clear cell carcinoma: a retrospective cohort study in China. *Urol Oncol*. 2023;41(5):257.e19–257.e26.
31. Conteduca V, Caffo O, Galli L, Maugeri A, Scarpi E, Maines F, Chiuri VE, Lolli C, Kinspergher S, Schepisi G, Santoni M, Santini D, Fratino L, Burgio SL, Salvi S, Menna C, De Giorgi U. Association among metabolic syndrome, inflammation, and survival in prostate cancer. *Urol Oncol*. 2018;36(5):240.e1–240.e11.
32. Huang J, Pang WS, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE 3rd, Xu W, Zheng ZJ, Elcarte E, Withers M, Wong MCS, NCD Global Health Research Group, Association of Pacific Rim Universities (APRU). Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):57.
33. Batty GD, Shipley MJ, Marmot MG, Davey Smith G, Whitehall Study. Blood pressure and site-specific cancer mortality: evidence from the original Whitehall study. *Br J Cancer*. 2003;89(7):1243–7.
34. Han F, Wu G, Zhang S, Zhang J, Zhao Y, Xu J. The association of metabolic syndrome and its components with the incidence and survival of colorectal cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Biol Sci*. 2021;17(2):487–97.
35. Peng F, Hu D, Lin X, Chen G, Liang B, Zhang H, Ji K, Huang J, Lin J, Zheng X, Niu W. Preoperative metabolic syndrome and prognosis after radical resection for colorectal cancer: The Fujian prospective investigation of cancer (FIESTA) study. *Int J Cancer*. 2016;139(12):2705–13.
36. Awwad F, Ozga AK, Amin T, Schlueter C, Kailani S, Perez D, Wolter S, Sauter G, Izbicki J, Lohse AW, Schrader J. Metabolic syndrome is associated with impaired survival after surgery for pancreatic neuroendocrine tumors. *Neuroendocrinology*. 2022;112(12):1225–36.
37. Buono G, Crispo A, Giuliano M, De Angelis C, Schettini F, Forestieri V, Lauria R, De Laurentiis M, De Placido P, Rea CG, Pacilio C, Esposito E, Grimaldi M, Nocerino F, Porciello G, Giudice A, Amore A, Minopoli A, Botti G, De Placido S, Trivedi MV, Arpino G. Metabolic syndrome and early stage breast cancer outcome: results from a prospective observational study. *Breast Cancer Res Treat*. 2020;182(2):401–9.
38. Kokts-Porietis RL, McNeil J, Nelson G, Courneya KS, Cook LS, Friedenreich CM. Prospective cohort study of metabolic syndrome and endometrial cancer survival. *Gynecol Oncol*. 2020;158(3):727–33.
39. Peng XF, Meng XY, Wei C, Xing ZH, Huang JB, Fang ZF, Hu XQ, Liu QM, Zhu ZW, Zhou SH. The association between metabolic syndrome and bladder cancer susceptibility and prognosis: an updated comprehensive evidence synthesis of 95 observational studies involving 97,795,299 subjects. *Cancer Manag Res*. 2018;10:6263–74.
40. Siegel AB, Lim EA, Wang S, Brubaker W, Rodriguez RD, Goyal A, Jacobson JS, Hershman DL, Verna EC, Zaretsky J, Halazun K, Dove L, Brown RS Jr, Neugut AI, Kato T, Remotti H, Coppleson YJ, Emond JC. Diabetes, body mass index, and outcomes in hepatocellular carcinoma patients undergoing liver transplantation. *Transplantation*. 2012;94(5):539–43.
41. Dong M, Cioffi G, Wang J, Waite KA, Ostrom QT, Kruchko C, Lathia JD, Rubin JB, Berens ME, Connor J, Barnholtz-Sloan JS. Sex differences in cancer incidence and survival: a pan-cancer analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2020;29(7):1389–97.
42. Yu XQ, Yap ML, Cheng ES, Ngo PJ, Vaneckova P, Karikios D, Canfell K, Weber MF. Evaluating prognostic factors for sex differences in lung cancer survival: findings from a large Australian cohort. *J Thorac Oncol*. 2022;17(5):688–99.
43. Syriopoulou E, Osterman E, Miething A, Nordenvall C, Andersson TM. Income disparities in loss in life expectancy after colon and rectal cancers: a Swedish register-based study. *J Epidemiol Community Health*. 2024;78(6):402–8.
44. Chu PC, Wang JD, Hwang JS, Chang YY. Estimation of life expectancy and the expected years of life lost in patients with major cancers: extrapolation of survival curves under high-censored rates. *Value Health*. 2008;11(7):1102–9.
45. López-Jiménez T, Duarte-Salles T, Plana-Ripoll O, Recalde M, Xavier-Cos F, Puente D. Association between metabolic syndrome and 13 types of cancer in Catalonia: a matched case-control study. *PLoS One*. 2022;17(3):e0264634.
46. Hirode G, Wong RJ. Trends in the prevalence of metabolic syndrome in the United States, 2011–2016. *JAMA*. 2020;323(24):2526–8.
47. Shelton J, Zotow E, Smith L, Johnson SA, Thomson CS, Ahmad A, Murdock L, Nagarwalla D, Forman D. 25 year trends in cancer incidence and mortality among adults aged 35–69 years in the UK, 1993–2018: retrospective secondary analysis. *BMJ*. 2024;384:e076962.
48. Felicetti F, Fortunati N, Brignardello E. Cancer survivors: an expanding population with an increased cardiometabolic risk. *Diabetes Res Clin Pract*. 2018;143:432–42.

Publisher's Note

Springer Nature remains neutral with regard to jurisdictional claims in published maps and institutional affiliations.

7. DISCUSIÓN

7. DISCUSIÓN

Este capítulo complementa y profundiza en los análisis discutidos en los distintos artículos que integran esta tesis doctoral. Su propósito es integrar los principales hallazgos obtenidos en relación con las hipótesis planteadas al inicio, proporcionando un análisis crítico que permita contextualizar estos resultados en el marco de la evidencia científica actual. Asimismo, se abordan las principales limitaciones metodológicas y las dificultades experimentadas a lo largo del desarrollo de los estudios, ofreciendo una visión más profunda de sus implicaciones. Finalmente, se exploran las posibles aplicaciones de estos hallazgos en los sectores clínico y de salud pública, destacando su importancia en la prevención y el manejo del cáncer en el contexto del SM.

7.1 COMPARATIVA CON OTROS ARTÍCULOS

Los hallazgos del **primer estudio** se alinean firmemente con investigaciones previas que han vinculado el SM con un espectro amplio de neoplasias malignas, subrayando su importancia como factor de riesgo modificable. Este trabajo contribuye a consolidar la evidencia de que el SM incrementa el riesgo de desarrollar múltiples tipos de cáncer, con asociaciones significativas en 11 de los 13 tipos estudiados y que este riesgo relativo aumenta según el número de componentes del SM asociados.

Los riesgos observados en el este estudio para los diversos tipos de cáncer asociados al SM son ampliamente consistentes con estudios previos [35,68, 82,125-133]. Diversas investigaciones han respaldado la asociación entre el SM y algunos tipos específicos de cáncer, incluidos el colorrectal, el pancreático, el de mama postmenopáusico y el endometrial. Un metaanálisis de Esposito et al. reportó riesgos relativos significativamente elevados para el cáncer colorrectal (RR=1,31, IC95%: 1,16-1,45) y cáncer de mama postmenopáusico (RR=1,56, IC95%: 1,37-1,79), resultados que concuerdan con nuestras observaciones [35]. Los resultados del primer estudio están en gran medida alineados con los de Stocks et al. [67], quienes también identificaron un incremento progresivo en el riesgo de cáncer asociado al aumento en el número de componentes del SM (OR: 1,09, 2,40 y 2,57 para 1, 2 y 3 componentes, respectivamente, comparados con el grupo sin componentes del SM).

El primer artículo identifica al cáncer de endometrio como el tipo de neoplasia más estrechamente relacionado con el SM, tanto en mujeres premenopáusicas (OR=2,14) como postmenopáusicas (OR=2,46). Estos resultados coinciden con estudios como el de Calle et al. [29], que relacionaban este riesgo con el exceso de

estrógenos generado en el tejido adiposo, un mecanismo clave que impulsa la proliferación endometrial. Para el cáncer de mama, el estado menopáusico resultó ser un factor determinante. Similar a estudios previos, observamos que el SM incrementaba el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas y lo reducía en aquellas premenopáusicas [35,129].

En este estudio, se identificó una relación significativa entre el SM y el cáncer de hígado (OR=1,93). Estos hallazgos están en concordancia con los de Yoshida et al. [134], quienes identificaron que el SM no solo incrementa el riesgo de carcinoma hepatocelular, sino que también está vinculado a peores resultados quirúrgicos, subrayando su impacto metabólico en el pronóstico. Además, el primer estudio destaca asociaciones significativas entre el SM y cánceres menos estudiados, como el de tiroides (OR=1,71) y leucemia (OR=1,42). Estos hallazgos están respaldados por investigaciones previas que relacionan lípidos séricos alterados con un riesgo elevado de neoplasias hematológicas y endocrinas [135]. Por otra parte, al contrario que nuestro estudio, Park et al. reportaron una asociación débil entre SM y el cáncer de tiroides [127] mientras que Almquist et al. no identificaron vínculo alguno [136].

Similar a otros estudios, en el primer estudio no se observó evidencia que vinculara SM con el cáncer de próstata o el linfoma de Hodgkin [137]. Sin embargo, la evidencia sobre el cáncer de próstata sigue siendo controvertida. Mientras que algunos estudios sugerían que el SM podría actuar como factor protector del cáncer de próstata [138,139] otros informaban que el SM podría aumentar el riesgo [70,140,141]. Estas discrepancias probablemente reflejan diferencias en los diseños metodológicos, como el ajuste por tratamientos hormonales, y en las características de las poblaciones estudiadas. Häggström et al. [142], señalaron que ciertos factores metabólicos, como un déficit en la regulación de la glucosa, podrían tener un impacto reducido en esta neoplasia, dependiendo del contexto. Adicionalmente, Hammarsten [143] propuso que el SM podría correlacionarse inversamente con las fases iniciales de esta neoplasia, pero una asociación positiva con sus etapas más avanzadas.

Un aspecto clave de este estudio es la identificación de diferencias de riesgo por sexo. En concordancia con otros estudios publicados [35,83,125,126,130] se observa que el SM está asociado con cánceres específicos según el sexo, como cáncer renal, hígado, colorrectal, esófago, oral, vejiga, pulmonar y leucemia en hombres, y cáncer de endometrio, páncreas, renal, cuello uterino y recto en mujeres. Esto subraya la relevancia de las hormonas sexuales en la interacción entre el SM y la probabilidad de cáncer. Particularmente, en el cáncer pulmonar, el riesgo asociado al SM es más pronunciado en hombres fumadores, en línea con el

trabajo de Sin et al. [126], que subrayaba una interacción multifacética entre el SM, y la probabilidad de cáncer de pulmonar, según el tabaquismo y el IMC.

Los hallazgos obtenidos en el **segundo estudio** aportan nuevas perspectivas sobre el impacto del SM en el desarrollo del cáncer al desglosar las asociaciones individuales y combinadas de los componentes del SM y en analizar la incidencia acumulada de cáncer con un estudio de cohortes.

En este estudio, el *colesterol HDL bajo* fue el componente con la asociación más fuerte con el cáncer, un hallazgo que se alinea con investigaciones como la de Li et al., que identificaron al colesterol HDL bajo como un marcador clave de riesgo para el cáncer en general (OR 2,40) [144]. Otros estudios han destacado asociaciones entre HDL bajo y tipos específicos de cáncer, como el de endometrio, vejiga, páncreas, riñón, tiroides, colorrectal y pulmón [68,126,127,132,133,145,146]. Estas asociaciones también se observaron en este estudio, consolidando la importancia del HDL bajo como un elemento determinante en como el SM influye en el cáncer.

La *glucemia* fue el segundo componente del SM con asociaciones más altas de riesgo oncológico, un hallazgo que coincide con investigaciones recientes que destacaban su impacto significativo en la predisposición a diversos tipos de cáncer [147]. Este resultado adquiere relevancia en un contexto donde la prevalencia global de la diabetes, impulsada por los niveles altos de glucemia en sangre, sigue en aumento, lo que podría agravar la carga global del cáncer [148]. Diversos estudios han documentado una correlación entre la glucemia elevada y un mayor riesgo de desarrollar cánceres específicos, incluidos el colorrectal, endometrial, de vejiga, próstata, páncreas, tiroides, hígado y mama postmenopáusico [126,132,149-152]. Estos resultados refuerzan la hipótesis de que un descontrol glucémico en sangre actúa como un factor determinante en la carcinogénesis. La resistencia a la insulina subyacente a la glucemia elevada puede desencadenar mecanismos fisiológicos prooncogénicos, como la hiperinsulinemia, que activa vías de señalización celular, aumenta los niveles de IGF y crea un microambiente inflamatorio favorable al desarrollo tumoral [153].

La *hipertensión arterial* (HTA) se presenta con frecuencia en personas diagnosticadas cáncer [154,155]. Diferentes artículos han indicado una conexión entre la HTA y varios tipos de cáncer, hallazgos que están en línea con nuestros resultados en el que se observa que la HTA está asociada con cáncer de pulmón, riñón y endometrio [68,126,156]. Sin embargo, el proceso mediante el cual la HTA incrementa el riesgo de cáncer no está completamente definido [157,158].

Una concentración alta de *triglicéridos* (TG) se ha relacionado con un incremento de la probabilidad de desarrollar ciertos tipos de cáncer tales como colorrectal, endometrio, próstata, pulmón, cáncer de páncreas y linfoma no Hodgkin [70,126,159]; en nuestro estudio, los TG se asociaron al cáncer colorrectal, endometrio postmenopáusico, vejiga y próstata.

En el segundo estudio, se observó que la *obesidad* incrementa el riesgo de padecer cáncer de mama premenopáusico, endometrial postmenopáusico y de vejiga, mientras que se identificó una relación negativa con el cáncer pulmonar. Este hallazgo es similar al de Recalde et al. [160], quienes, utilizando la base de datos SIDIAP, encontraron que un mayor IMC se correlacionaba positivamente con el riesgo de nueve tipos de cáncer (endometrio, riñón, vesícula biliar, tiroides, colorrectal, mama postmenopáusico, mieloma múltiple, leucemia, linfoma no Hodgkin) mientras que presentaba una relación negativa con cáncer de pulmón, un resultado respaldado por estudios nacionales [161]. En nuestro estudio, hemos empleado el IMC como indicador de obesidad, mientras que otros trabajos han considerado la medida de la cintura como referencia para evaluar la obesidad central. En los estudios de Recalde et al. [160], Badou et al. [162] y de Kabat et al. [163] se examina los dos indicadores (IMC y circunferencia de la cintura) para determinar la asociación con diferentes tipos de cáncer. En estos estudios reportaban poca diferencia en el riesgo al utilizar los dos indicadores (IMC y circunferencia de la cintura), si bien las ratios solían ser un poco más elevadas al utilizar la circunferencia de la cintura. En nuestro caso se hicieron análisis de sensibilidad utilizando la circunferencia de la cintura en vez de IMC y los resultados fueron similares, excepto para el cáncer de pulmón y próstata, en el que las ratios eran ligeramente superiores. Debido a que tan sólo teníamos un 15% de la población con medidas de circunferencia de la cintura, optamos por utilizar el criterio del IMC.

La combinación “*HDL+Glucemia+HTA*” se identificó como la de mayor impacto en el riesgo de cáncer. Estos resultados podrían ser comparables con el estudio de Li et al. [144], donde examinaban combinaciones de los componentes del SM de 2 a 2 y las combinaciones de “*HDL+Glucemia*”, “*HDL+HTA*” y “*Glucemia+HTA*” son las asociaciones que estaban más asociadas con el riesgo general de cáncer. Estos resultados subrayan la necesidad de enfoques más personalizados al considerar combinaciones específicas de factores de riesgo metabólicos.

Un aspecto innovador de este estudio es el uso de curvas de incidencia acumulada para analizar riesgos absolutos, en lugar de limitarse a riesgos relativos. En individuos que presentaban un componente del SM, la incidencia de cáncer global a 5 años fue del 5,4% y aumentó hasta el 8,1% en individuos con cinco componentes del SM, acorde a otros estudios [69]. Los individuos sin componentes

mostraron una incidencia ligeramente menor. Nuestros hallazgos se alinean con otros estudios nacionales [127,132,157], que han revelado una mayor incidencia de cáncer a 5 años entre aquellos con SM en comparación con aquellos sin SM.

El segundo estudio reveló diferencias significativas en el riesgo de cáncer según el sexo. La combinación “HDL+Glucemia+HTA” muestra la mayor probabilidad de desarrollar cáncer en ambos sexos, la segunda combinación con mayor riesgo es “HTA+Glucemia” para hombres y “HDL+Glucemia+HTA+TG” en mujeres. Observamos una incidencia general más alta en hombres en comparación con mujeres, un hallazgo respaldado por estudios previos [68,126,127,149,151,152,157,158]. Además, las mujeres fueron diagnosticadas con cáncer a una edad promedio más avanzada. Los resultados observados subrayan la necesidad de realizar investigaciones adicionales que profundicen en la compleja conexión entre las características del SM y la probabilidad de desarrollar cáncer, considerando las variaciones específicas de sexo y posibles factores modificadores como la influencia del microbioma intestinal, la interacción entre factores genéticos y ambientales, y el impacto del estrés crónico en la progresión del SM y el cáncer, que aún no han sido completamente explorados en la literatura actual. Las variaciones entre hombres y mujeres podrían explicarse por la interacción de hormonas sexuales, junto con factores biológicos y diferencias en los estilos de vida [126,152,158]. Estos resultados enfatizan la necesidad de incorporar un enfoque diferenciado por sexo en futuros estudios, particularmente al examinar los componentes individuales del SM, a fin de desarrollar estrategias de prevención y manejo adaptadas a cada grupo.

Nuestros hallazgos sobre las diferencias en el tiempo hasta el diagnóstico según el número de componentes del SM añaden una dimensión temporal clave al conocimiento existente. Entre los participantes con diagnóstico de cáncer, aquellos con más componentes del SM presentaron un tiempo más corto hasta el diagnóstico en comparación con aquellos con menos componentes del SM o sin ellos. Este patrón también ha sido observado en otros estudios, sugiriendo que la acumulación de componentes del SM podría acelerar procesos biológicos asociados con la progresión tumoral y la detección clínica [132,164]. El análisis de tiempo hasta el diagnóstico también destaca la relevancia de intervenciones tempranas en poblaciones con múltiples factores metabólicos, ya que estas diferencias temporales podrían representar ventanas de oportunidad crítica para estrategias de detección precoz y manejo integral del cáncer [165].

El segundo estudio no solo confirma las asociaciones generales entre el SM y el cáncer, sino que amplía significativamente el conocimiento al identificar combinaciones específicas de componentes, al evaluar riesgos absolutos mediante curvas de incidencia acumulada y al incorporar una dimensión temporal

clave. Estos hallazgos refuerzan la importancia de enfoques preventivos personalizados y subrayan el valor de estrategias basadas en combinaciones de factores de riesgo metabólicos específicos.

El **tercer estudio** refuerza la evidencia sobre el efecto acumulativo del SM en la mortalidad oncológica e introduce un enfoque novedoso al considerar métricas como la esperanza de vida restante (RLE) y los años de vida perdidos (LYL), proporcionando una perspectiva más completa sobre su repercusión en pacientes oncológicos.

Estudios recientes han reportado una relación significativa entre el SM y la mortalidad en pacientes oncológicos [74-77]. De manera similar a nuestros hallazgos, investigaciones como la de Watanabe [77], así como otros estudios destacados como el J-MICC [76] y el NHANES III [74], han evidenciado una relación proporcional positiva entre la cantidad de componentes del SM y la mortalidad asociada al cáncer. Estos hallazgos refuerzan la hipótesis de que un mayor número de componentes del SM eleva considerablemente la mortalidad relacionada con el cáncer, a diferencia de los componentes individuales, que presentan una asociación con riesgos más bajos [166,167].

Nuestros hallazgos indican que el SM está asociado con una disminución en la RLE en hombres afectados por varios tipos de cáncer, como colorrectal, hepáticos, páncreas, vejiga, riñón y próstata, así como en leucemia y linfomas de Hodgkin y no Hodgkin. En las mujeres, se observaron relaciones en varios cánceres, como el colorrectal, hígado, mama, endometrio y vejiga, junto con la leucemia y los linfomas de Hodgkin, tal como han señalado otros estudios publicados [130,149,164,168-175]. Estos resultados subrayan la importancia de abordar el impacto del SM en la supervivencia oncológica desde una perspectiva que considere las diferencias de sexo, particularmente en relación con los tipos específicos de cáncer. Además, estudios como el de Ma et al. refuerzan la idea de que estas diferencias están mediadas por hormonas sexuales y diferencias biológicas entre ambos sexos [176].

El estudio de Watanabe et al. [77], identificó una asociación directa entre el SM y la mortalidad por cáncer en mujeres, pero en hombres no se encontró evidencia similar. Contrariamente, en nuestro estudio se evidenciaron diferencias en la RLE y en las curvas de Kaplan-Meier según el sexo, mostrando mejores resultados de supervivencia en mujeres, un hallazgo consistente con otros estudios que sugieren que esta disparidad no puede explicarse completamente por diferencias en el estadio, grado o tratamiento del cáncer [93,177]. Aspectos como hábitos de vida y diferencias inmunológicas parecen influir en estas discrepancias en la supervivencia según el sexo.

Aunque existen diferencias metodológicas, los resultados de este estudio están alineados con investigaciones previas. En otros trabajos, el SM se ha relacionado con más mortalidad en cáncer colorrectal [149], y peor supervivencia en el linfoma no Hodgkin [168]. En el caso de los hombres, se observaron asociaciones con el cáncer de riñón [170], próstata [169] y pulmón [178], mientras que, en mujeres, la relación fue particularmente fuerte en cánceres ginecológicos, especialmente el de endometrio [179,180]. Nuestros hallazgos coinciden con estas asociaciones previas. Sin embargo, en mujeres encontramos aún más relaciones, ampliando la evidencia sobre la influencia del SM en distintos tipos de cáncer. No se encontraron estudios específicos que analicen el impacto global del SM sobre las tasas de supervivencia en el linfoma de Hodgkin o la leucemia, sin embargo, en nuestro estudio se observa que el SM está asociado con una menor supervivencia y una mayor mortalidad en estos tipos de cáncer. En cuanto al cáncer de tiroides, los estudios actuales presentan limitaciones en cuanto a la duración del seguimiento, lo que dificulta confirmar el impacto del SM en la supervivencia. Como señalaron Li et al., se necesita un seguimiento más extenso y detallado para confirmar con certeza cómo el SM afecta la supervivencia en este tipo de cáncer [79].

En los cánceres ginecológicos, como el de mama y el de endometrio, se observó una clara tendencia de disminución en la supervivencia con el incremento de componentes del SM en mujeres postmenopáusicas. Con respecto al cáncer de mama y endometrio premenopáusico, se identificó una tendencia similar, aunque menos pronunciada. Estos hallazgos son consistentes con lo reportado en la literatura científica, donde el síndrome metabólico se ha asociado con un peor pronóstico en estos tipos de cáncer [175,180-182].

Los resultados obtenidos mediante las curvas de Kaplan-Meier para mirar supervivencia son muy similares a los observados en el análisis de RLE. Aunque algunos estudios reportan ligeras variaciones en las tasas de supervivencia, el patrón general de supervivencia reducida en pacientes con ≥ 3 componentes del SM, en comparación con aquellos con 0 componentes, es consistente con nuestros hallazgos. Los análisis de supervivencia realizados con la técnica de Kaplan-Meier ilustran las trayectorias de supervivencia durante el seguimiento de 10 años, mostrando cómo evolucionan las probabilidades de supervivencia en el tiempo. Por otro lado, los análisis principales basados en RLE y LYL resumen el impacto del SM a lo largo de toda la vida. Ambos enfoques son complementarios: mientras que las curvas de Kaplan-Meier se centran en la supervivencia en las etapas iniciales e intermedias, los análisis de RLE y LYL proporcionan una visión más integral del impacto a largo plazo [183].

En conjunto, el tercer estudio se alinea con una creciente evidencia que relaciona el SM con la progresión tumoral y una baja esperanza de vida restante. No obstante,

añade una dimensión única mediante el análisis de métricas como la RLE y los LYL, resaltando la importancia de considerar combinaciones específicas de componentes metabólicos y diferencias de sexo en futuros trabajos. Estos hallazgos destacan la importancia de implementar enfoques preventivos y estrategias de manejo personalizadas para reducir las consecuencias del SM en personas con diagnóstico de cáncer.

En comparación con los métodos de Cox y Kaplan-Meier, la esperanza de vida restante (RLE) ofrece una interpretación más sencilla al cuantificar directamente el tiempo de supervivencia entre diferentes grupos, facilitando la comunicación clara con los clínicos y los pacientes, y proporcionando una comprensión más nítida del impacto de diversos factores en la supervivencia general. La RLE se centra en resultados orientados al paciente al destacar la duración total de la vida, que a menudo es más relevante para los pacientes que las medidas relativas de riesgo (como los HR). Además, la RLE ofrece medidas absolutas del tiempo de supervivencia, que pueden ser más informativas en la toma de decisiones clínicas, mientras que las curvas de Kaplan-Meier proporcionan información visual valiosa y son ampliamente utilizadas.

7.2 FORTALEZAS Y LIMITACIONES

Fortalezas

Estos estudios presentan varias fortalezas clave que refuerzan la validez y aplicabilidad de sus hallazgos en contextos clínicos y de la salud pública.

Una de las mayores fortalezas de este estudio radica en la utilización de la base de datos del Sistema de Información para el Desarrollo de la Investigación en Atención Primaria (SIDIAP) [112]. La base de datos SIDIAP recopila extensos registros electrónicos de salud anonimizados de más de 8 millones de individuos únicos desde 2006, con aproximadamente 5,8 millones de personas actualmente activas, lo que representa alrededor del 75% de la población catalana. Además, el SIDIAP destaca como una de las bases de registros más completas y representativas accesibles internacionalmente, en términos de cobertura y profundidad de información en atención primaria, lo que refuerza su capacidad para generar conocimiento aplicable globalmente.

La amplitud del tamaño muestral y calidad de los datos disponibles en la base de datos del SIDIAP permiten un análisis robusto y detallado de múltiples condiciones de salud, incluida la relación entre el SM y el cáncer, que es el eje de este trabajo. Además, al tratarse de una base de datos poblacional, se evita el posible sesgo de selección que puede ocurrir en estudios realizados únicamente en entornos hospitalarios o en cohortes específicas.

El uso de una base de datos como la SIDIAP proporciona una alta validez externa. Al representar una población general diversa, los resultados obtenidos pueden extrapolarse a otras regiones con características similares, ampliando el impacto potencial de las conclusiones. Sin embargo, también permite identificar patrones y asociaciones específicos de esta población, que podrían ser relevantes para diseñar intervenciones y políticas de salud pública adaptadas a este contexto.

Otra fortaleza de este estudio es el uso de la base de datos del Instituto Nacional de Estadística (INE) para la determinación de las causas de defunción. Esta fuente oficial garantiza un alto nivel de fiabilidad y estandarización en la clasificación de las muertes, al estar basada en los certificados de defunción oficiales codificados según la Clasificación Internacional de Enfermedades (CIE).

El seguimiento de 10 años en este estudio (2008-2017) proporciona una base sólida para evaluar las asociaciones entre el SM y la incidencia, supervivencia y RLE en nuestra población. Este extenso período de observación permite identificar

patrones a largo plazo. Además, el seguimiento prolongado reduce el riesgo de sesgos relacionados con fluctuaciones temporales en los factores metabólicos o clínicos, proporcionando resultados más fiables y representativos. También facilita un análisis detallado de las diferencias según sexo y tipo de cáncer, lo que contribuye a una comprensión más completa del impacto del SM en la oncología.

Una de las fortalezas más destacadas de este trabajo es su enfoque detallado y exhaustivo sobre el SM y cada uno de sus componentes individuales. En este estudio, no solo se evalúa el SM como un factor global, sino que también se desglosan sus componentes de manera individual y en diferentes combinaciones. Este enfoque permite identificar patrones de riesgo específicos vinculados a cada componente del SM, proporcionando una comprensión más detallada de su contribución en la aparición de algunos cánceres específicos. Además, el estudio incluye el análisis del número de componentes presentes en cada individuo y cómo estos contribuyen al desarrollo de cáncer. Este enfoque permite comprender de manera más clara cómo la acumulación gradual de alteraciones metabólicas eleva la probabilidad de desarrollar cáncer.

Este enfoque diferencial proporciona evidencia sólida sobre cómo cada componente contribuye al desarrollo de cáncer y afecta la RLE tras el diagnóstico.

El diseño metodológico utilizado en este trabajo constituye una de sus principales fortalezas, pues permite obtener resultados robustos, fiables y ajustados a los objetivos planteados. Este estudio combina elementos de un análisis de casos y controles emparejados, con otros dos de cohortes, lo que maximiza la capacidad para identificar asociaciones significativas entre el SM, sus componentes y el cáncer, así como su impacto en el RLE tras un diagnóstico oncológico.

Este enfoque es especialmente valioso cuando se estudian múltiples tipos de cáncer, ya que facilita la identificación de patrones específicos para cada tipo.

Asimismo, se implementaron estrategias adicionales para minimizar el sesgo y mejorar la precisión de los análisis. Por ejemplo, se excluyeron del estudio los casos de cáncer secundarios, múltiples o aquellos con errores diagnósticos evidentes, lo que garantiza la validez de los datos analizados. Además, se realizaron análisis de sensibilidad para examinar la solidez de los resultados, incluyendo la exclusión de tipos de cáncer menos frecuentes y la evaluación de posibles efectos residuales.

Limitaciones

La base de datos SIDIAP no incluye información detallada sobre ciertos factores relevantes. Variables importantes que no tiene la base de datos SIDIAP son la dieta, marcadores inflamatorios / hormonales y tratamiento del cáncer (en pacientes que han sido diagnosticados). La ausencia de estas variables limita la capacidad de ajustar los análisis influyendo en la consideración del SM como un determinante de riesgo para ciertos tipos de cáncer. Sin embargo, se han incluido variables importantes en la relación SM-Cáncer como tabaco, fármacos, diagnósticos, IMC, MEDEA, nacionalidad. Hay variables que recoge el SIDIAP, pero debido a su alto porcentaje de valores perdidos no son muy útiles para la investigación, como actividad física y medidas de circunferencia abdominal (indicador clave de obesidad central), aunque esta última limitación se subsanó utilizando el IMC, cambio que está avalado por la OMS [37]. Hemos comparado nuestros hallazgos con estudios que incluyen variables que nosotros no disponemos o las tenemos con un alto porcentaje de valores perdidos, y los resultados de estos estudios son consistentes con nuestros resultados [35,85,127,184-186], lo que aumenta la validez de nuestros hallazgos.

Al inicio del seguimiento, algunos individuos carecían de datos sobre componentes específicos del SM, lo que llevó a asumir que los datos faltantes indicaban niveles normales, lo que podría haber generado un sesgo en la clasificación. En el primer estudio, se realizaron diversos análisis de sensibilidad para construir la variable de SM, y los resultados eran consistentes con el análisis principal. Aparte, nuestros datos sobre el uso de tabaco y la ingesta de alcohol presentan una proporción considerable de valores perdidos, especialmente al inicio del seguimiento, y para mitigar este problema, hemos utilizado imputación múltiple en el primer estudio. Aunque es cierto que este método tiene sus propios sesgos, la teoría actual sugiere que el sesgo de la imputación múltiple es menor que el de un análisis basado únicamente en casos completos [187]. En el segundo estudio incluye a casi 4 millones de participantes, y un participante podía cambiar su estatus de SM a lo largo del tiempo, con lo que multiplicaba el número de registros. Por ello, se optó por crear una categoría específica para valores faltantes, lo que facilitó el análisis y la viabilidad computacional para generar resultados. Inicialmente, realizamos pruebas de sensibilidad generando un conjunto de datos con imputación múltiple a partir de una base simplificada, para lo cual fue necesario reducir el número de variables y agrupar categorías. Dado que los resultados obtenidos fueron muy similares a los del modelo con la categoría de valores faltantes, y como la imputación múltiple era un proceso altamente demandante en tiempo y que su modelo presentaba ciertas limitaciones, decidimos no utilizar modelos de imputación múltiple en el segundo estudio. Aunque esta elección podría introducir un ligero sesgo, se consideró preferible al análisis de casos completos, el cual

hubiera reducido significativamente el tamaño muestral y aumentado el riesgo de sesgo debido a la eliminación de registros. Esta decisión está respaldada por la literatura, que sugiere que, en contextos con grandes volúmenes de datos, técnicas simples como la creación de categorías adicionales pueden ser una alternativa pragmática y efectiva [188].

En el análisis de los estudios de cohorte, algunos participantes fueron censurados debido a la emigración o pérdida de contacto con el sistema de salud. Aunque estas pérdidas se ajustaron en los modelos estadísticos mediante técnicas estándar para datos censurados, existe la posibilidad de que estas censuras no sean completamente aleatorias. Esto podría introducir sesgos en los resultados, especialmente si las características de los participantes censurados difieren significativamente de los que permanecieron en el estudio. Para mitigar esta limitación, se compararon los datos iniciales de los individuos censurados con los que completaron el seguimiento para identificar posibles diferencias y ajustar en consecuencia. En estos análisis no se apreciaron diferencias significativas por lo que las censuras eran aleatorias. Estas estrategias buscan garantizar la robustez de nuestras conclusiones pese a las pérdidas en el seguimiento.

Dado que este trabajo se basa en datos observacionales, no se pueden establecer relaciones de causalidad entre el SM y el cáncer o entre el SM y el RLE. Las asociaciones observadas deben interpretarse con precaución, dado el potencial de confusión residual. La RLE ofrece un promedio estadístico que refleja los años esperados de vida promedio para un grupo de personas con características similares, como el diagnóstico de cáncer y la presencia del SM. Sin embargo, no debe extrapolarse como una predicción exacta del número de años que le quedan por vivir a un individuo específico con cáncer. Esta diferencia subraya la naturaleza poblacional de la RLE y la necesidad de contextualizar los resultados dentro de un marco más amplio, sin asumir que se trata de un pronóstico personalizado.

El análisis de RLE en este estudio se ajustó únicamente por edad, sin considerar factores relevantes adicionales como el uso de tabaco, la ingesta de alcohol, nivel socioeconómico, nacionalidad, actividad física, paridad o tratamientos específicos. Esto es debido a las limitaciones de la versión del paquete estadístico lillies que se utilizó para el análisis de RLE y que tan sólo permite tener en cuenta la edad [189]. La ausencia de estas variables en los modelos estadísticos podría haber introducido sesgos en las estimaciones de RLE, afectando la interpretación de los resultados. Esto resalta la necesidad de desarrollar futuras investigaciones que incorporen un ajuste más amplio por estas variables clave, para lograr estimaciones más precisas y contextualizadas.

Para el primer y el tercer artículo asumimos que una vez que una persona obtenía un resultado anormal, esta estaba constantemente expuesta a dicho componente, incluso si resultados posteriores mostraban una mejora. Existe evidencia que apoya el concepto de "memoria metabólica", aunque un individuo deje de cumplir con los criterios del SM, sigue teniendo una probabilidad aumentada de desarrollar varios tipos de cáncer [68].

El estudio aporta una base sólida para detectar de manera precoz a las personas con mayor probabilidad de desarrollar cáncer debido a la coexistencia de uno o varios componentes del SM. Esto permitiría a los médicos implementar estrategias de manejo personalizadas, que no solo mejorarían los resultados metabólicos, sino que también podrían disminuir de manera considerable la probabilidad de desarrollar cáncer en estos pacientes.

El SM es una condición modificable, lo que significa que intervenciones dirigidas al cambio en el hábito de vida podría influir de manera relevante en disminuir la incidencia de cáncer, mejorar el bienestar general y también prolongar la supervivencia, especialmente en aquellos con múltiples componentes del SM.

Este trabajo demuestra no solo la relevancia académica de los hallazgos, sino también su potencial para traducirse en políticas de salud pública y estrategias clínicas efectivas, logrando un impacto tangible en la prevención del cáncer y el manejo del SM.

7.3 IMPLICACIONES DE LOS RESULTADOS Y FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

Este trabajo abre múltiples oportunidades para profundizar en los hallazgos obtenidos. Sería particularmente valioso realizar estudios longitudinales que examinen cómo las variaciones en los componentes del SM, ya sea por mejora o deterioro, afectan la probabilidad de desarrollar cáncer y las tasas de supervivencia. Esto permitiría evaluar de manera más precisa el impacto de intervenciones específicas, como modificaciones en los hábitos de vida, tratamientos farmacológicos y nuevas terapias metabólicas, en la reducción del riesgo oncológico y la mejora de los resultados clínicos.

Además, integrar variables adicionales, como factores dietéticos, niveles de actividad física, marcadores inflamatorios y datos hormonales, permitiría un análisis más detallado y ajustado que profundice en los mecanismos subyacentes entre el SM y el cáncer. También sería pertinente investigar las diferencias culturales y geográficas en estas asociaciones, utilizando bases de datos internacionales para evaluar la generalización de los hallazgos a otras poblaciones con diferentes contextos epidemiológicos y sociales.

Por último, el uso de las fuentes de información como SIDIAP e INE ha puesto de manifiesto la utilidad de los grandes conjuntos de datos clínicos para la investigación. Futuras investigaciones podrían beneficiarse de herramientas avanzadas de análisis de big data e inteligencia artificial, no solo para identificar patrones y asociaciones complejas, sino también para desarrollar modelos predictivos más precisos que guíen intervenciones personalizadas en la prevención y manejo del SM y el cáncer.

En conjunto, los resultados de esta tesis tienen un impacto inmediato en el entendimiento del SM y su relación con el cáncer, a la vez que establecen una base sólida para avances futuros. Estas evidencias contribuirán a desarrollar estrategias más eficaces en la prevención, tratamiento y diseño de políticas de salud pública, dirigidas a mitigar la creciente carga combinada del SM y el cáncer en la población.

7.4 RESUMEN DE LA DISCUSIÓN POR ARTÍCULOS

Primer estudio: Estos resultados subrayan el papel del SM como un determinante clave en el riesgo de diversos tipos de cáncer y resaltan la necesidad de enfoques diferenciados en su prevención y manejo, considerando factores como el sexo, el tabaquismo y la interacción sinérgica de sus componentes. Este estudio proporciona evidencia sólida sobre la asociación entre el SM y el cáncer, mostrando que un mayor número de componentes del SM se vincula con una mayor incidencia. Estos hallazgos refuerzan la importancia de estrategias preventivas integrales para reducir el impacto del SM en la aparición del cáncer.

Segundo estudio: El segundo artículo amplía los hallazgos del primero al analizar con mayor detalle cómo el SM está relacionado con el riesgo de desarrollar. Mientras que el primer artículo demostró que un mayor número de componentes del SM está vinculado a un incremento significativo en el riesgo de cáncer, este segundo artículo investiga más a fondo las asociaciones individuales y combinadas de los componentes del SM. A diferencia del diseño caso-control utilizado en el primer artículo, este estudio adopta un enfoque de cohorte, lo que permite analizar riesgos absolutos y aportar una perspectiva complementaria sobre el impacto acumulativo del SM.

Finalmente, el estudio destaca cómo un incremento en la cantidad de componentes del SM no solo eleva el riesgo de cáncer, sino que también reduce el tiempo hasta el diagnóstico de la enfermedad en comparación con individuos sin SM o con menos componentes. Estos hallazgos refuerzan la importancia de abordar el SM de manera integral en las estrategias de prevención y manejo del cáncer, especialmente mediante la identificación y el control temprano de combinaciones específicas de componentes que elevan significativamente el riesgo.

Tercer artículo: Los resultados refuerzan la importancia de los componentes del SM como predictores relevantes de la mortalidad en pacientes oncológicos. Este estudio refuerza la evidencia de que los componentes del SM no solo elevan la probabilidad de desarrollar cáncer, sino que también afectan de manera adversa la supervivencia tras el diagnóstico. Proporciona una perspectiva única al utilizar métricas como RLE y LYL, ofreciendo una visión más tangible y centrada en el paciente, con implicaciones significativas para estrategias preventivas y de manejo en pacientes con SM y cáncer.

8. CONCLUSIONES

8. CONCLUSIONES

1.- El SM se asocia significativamente con un aumento en el riesgo de desarrollar 11 de los 13 tipos de cáncer evaluados, siendo este riesgo mayor a medida que aumenta el número de componentes del SM.

2.- Los cánceres asociados positiva y significativamente con el SM incluyen colorrectal, hígado, páncreas, mama postmenopáusico, endometrio (pre y postmenopausia), vejiga, riñón, linfoma no-Hodgkin, leucemia, pulmón y tiroides.

3.- En general, tener SM (≥ 3 componentes) se asocia con un mayor riesgo de cáncer que tener 1 o 2 componentes del SM.

4.- El riesgo asociado al SM es mayor en hombres que en mujeres para el cáncer colorrectal y de pulmón.

5.- La incidencia de cáncer a 5 y 10 años fue mayor en personas con un componente del SM que en aquellas sin SM, aumentando progresivamente con el número de componentes.

6.- Las personas con componentes del SM fueron diagnosticadas con cáncer antes que aquellas que no tenían componentes del SM.

7.- Entre los componentes del SM, el colesterol HDL y la glucemia son los que muestran una asociación más fuerte con el riesgo de cáncer en general, tanto de forma individual como en combinación.

8.- Entre las combinaciones de dos componentes, la asociación "HDL+Glucemia" es la más determinante en hombres, mientras que en mujeres destaca la combinación "HDL+HTA". En general, "HDL+Glucemia+HTA" fue la combinación más asociada al riesgo de cáncer, tanto en hombres como en mujeres.

9.- La incidencia de cáncer es significativamente mayor en hombres con SM que en mujeres, aunque las mujeres diagnosticadas suelen presentar una mayor edad promedio al momento del diagnóstico.

10.- El RLE tras el diagnóstico de cáncer a los 68 años se reduce significativamente en pacientes con múltiples componentes del SM. A mayor número de componentes, menor es el RLE.

11.- Las asociaciones entre una menor RLE y un mayor número de componentes del SM se observaron en ambos sexos, afectando a 8 de 11 tipos de cáncer en hombres (colorrectal, hígado, vejiga, riñón, próstata, linfoma no-Hodgkin, leucemia y pulmón) y 9 de 12 en mujeres (colorrectal, hígado, mama, endometrio, vejiga, riñón, linfoma Hodgkin, linfoma no-Hodgkin, leucemia).

12.- Según los análisis de Kaplan-Meier, la supervivencia disminuye conforme aumenta el número de componentes del SM.

9.REFERENCIAS

9. REFERENCIAS

1. Ferlay J, Ervik M, Lam F, Laversanne M, Colombet M, Mery L, et al. Global Cancer Observatory: Cancer Today. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer. 2024. Available from: <https://gco.iarc.who.int/today>
2. Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2021. <https://doi.org/10.3322/caac.21660>
3. Sociedad Española de Oncología Médica (SEOM). Las cifras del cáncer en España 2020. SEOM; 2020. Disponible en: <https://seom.org/dmccancer/cifras-del-cancer>
4. Bray F, Jemal A, Grey N, Ferlay J, Forman D. Global cancer transitions according to the Human Development Index (2008–2030): A population-based study. *Lancet Oncol.* 2012;13(8):790-801. [https://doi.org/10.1016/S1470-2045\(12\)70211-5](https://doi.org/10.1016/S1470-2045(12)70211-5)
5. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D. Global cancer statistics. *CA: A Cancer Journal for Clinicians.* 2011;61(2):69-90. <https://doi.org/10.3322/caac.20107>
6. International Agency for Research on Cancer (IARC). World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention. IARC Press; 2020. Disponible en <https://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-Cancer-Research-For-Cancer-Prevention-2020>
7. Lortet-Tieulent J, Georges D, Bray F, Vaccarella S. Profiling global cancer incidence and mortality by socioeconomic development. *Int J Cancer.* 2020;147(11):3029-3036. <https://doi.org/10.1002/ijc.33114>
8. World Health Organization (WHO). WHO Report on Cancer: Setting Priorities, Investing Wisely and Providing Care for All. WHO Press; 2020. Disponible en: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240001299>
9. Garcia-Gil M, Elorza JM, Banque M, Comas-Cufí M, Blanch J, Ramos R, et al. Linking of primary care records to census data to study the association between socioeconomic status and cancer incidence in Southern Europe: a nation-wide ecological study. *PLoS One.* 2014;9(10):e109706. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0109706>
10. Florensa D, Godoy P, Mateo J, Solsona F, Pedrol T, Mesas M, et al. The Use of Multiple Correspondence Analysis to Explore Associations Between Categories of Qualitative Variables and Cancer Incidence. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2021;25(9):3659-3667. <https://doi.org/10.1109/JBHI.2021.3073605>
11. Redondo-Sánchez D, Petrova D, Rodríguez-Barranco M, Fernández-Navarro P, Jiménez-Moleón JJ, Sánchez MJ. Socio-Economic Inequalities in Lung Cancer Outcomes: An Overview of Systematic Reviews. *Cancers (Basel).* 2022;14(2):398. <https://doi.org/10.3390/cancers14020398>
12. Puigpinós-Riera R, Mari-Dell'Olmo M, Gotsens M, Borrell C, Serral G, Ascaso C, et al. Cancer mortality inequalities in urban areas: a Bayesian small area analysis in Spanish cities. *Int J Health Geogr.* 2011;10:6. <https://doi.org/10.1186/1476-072X-10-6>
13. World Health Organization (WHO). Cancer. WHO; 2023. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer>
14. Coma E, Guiriguet C, Mora N, Marzo-Castillejo M, Benítez M, Méndez-Boo L, et al. Impact of the COVID-19 pandemic and related control measures on cancer diagnosis in Catalonia: a time-series

- analysis of primary care electronic health records covering about five million people. *BMJ Open*. 2021;11(5):e047567. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2020-047567>
15. Plan director de oncología Direcció General de Planificació e Investigació en Salut. Plan contra el càncer de Catalunya 2022-2026. 2023, Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Disponible en https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/9855/pla_contra_cancer_catalunya_2022_2026_cas.pdf
 16. Pla Director d'Oncologia, Direcció General de Planificació i Recerca en Salut. Estadístiques del càncer a Catalunya en l'any 2023: estimacions de la incidència, mortalitat i supervivència del càncer a Catalunya. Barcelona: Direcció General de Planificació i Recerca en Salut; 2024. Disponible en <https://hdl.handle.net/11351/11095>
 17. International Agency for Research on Cancer (IARC). WHO Classification of Tumours (5th ed.). IARC, World Health Organization; 2022. Disponible en: <https://publications.iarc.fr>
 18. Jemal A, Siegel R, Xu J, Ward E. Cancer statistics, 2010. *CA Cancer J Clin*. 2010;60(5):277-300. <https://doi.org/10.3322/caac.20073>
 19. Wei J, Thwin M, Nickel B, Glover A. Factors That Inform Individual Decision Making Between Active Surveillance, Hemithyroidectomy and Total Thyroidectomy for Low-Risk Thyroid Cancer: A Scoping Review. *Thyroid*. 2022;32(7):807-818. <https://doi.org/10.1089/thy.2021.0646>
 20. Ibáñez R, Roura E, Monfil L, Rodríguez LA, Sardà M, Crespo N, et al. Long-term protection of HPV test in women at risk of cervical cancer. *PLoS One*. 2020;15(8):e0237988. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0237988>
 21. Zamorano-Leon JJ, López-de-Andres A, Álvarez-González A, Astasio-Arbiza P, López-Farré AJ, de-Miguel-Diez J, et al. Reduction from 2011 to 2017 in adherence to breast cancer screening and non-improvement in the uptake of cervical cancer screening among women living in Spain. *Maturitas*. 2020;135:27-33. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2020.02.007>
 22. Ibáñez-Sanz G, Milà N, Vidal C, Rocamora J, Moreno V, Sanz-Pamplona R, et al. Positive impact of a faecal-based screening programme on colorectal cancer mortality risk. *PLoS One*. 2021;16(6):e0253369. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0253369>
 23. Allemani C, Weir HK, Carreira H, Harewood R, Spika D, Wang XS, et al. Global surveillance of cancer survival 1995-2009: Analysis of individual data for 25,676,887 patients from 279 population-based registries in 67 countries (CONCORD-2). *The Lancet*. 2015;385(9972):977-1010. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)62038-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)62038-9)
 24. American Cancer Society. Cancer Facts & Figures 2024. American Cancer Society; 2024. Disponible en: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics.html>
 25. Mizrahi JD, Surana R, Valle JW, Shroff RT. Pancreatic cancer. *Lancet*. 2020;395(10242):2008-2020. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(20\)30974-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(20)30974-0)
 26. Jemal A, Ward EM, Johnson CJ, Cronin KA, Ma J, Ryerson B, et al. Annual Report to the Nation on the Status of Cancer, 1975-2014, Featuring Survival. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(9):djx030. <https://doi.org/10.1093/jnci/djx030>
 27. Aguilar A, Mas L, Enríquez D, Vallejos C, Gutarra R, Flores CJ. Impact of Targeted Therapy on the Survival of Patients With Advanced-Stage Non-small Cell Lung Cancer in Oncosalud - AUNA. *Cancer Control*. 2022;29:10732748211068637. <https://doi.org/10.1177/10732748211068637>
 28. Országhová Z, Mego M, Chovanec M. Long-Term Cognitive Dysfunction in Cancer Survivors. *Front Mol Biosci*. 2021;8:770413. <https://doi.org/10.3389/fmolb.2021.770413>

29. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(17):1625-1638. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa021423>
30. Neal RD, Tharmanathan P, France B, Din NU, Cotton S, Fallon-Ferguson J, et al. Is increased time to diagnosis and treatment in symptomatic cancer associated with poorer outcomes? Systematic review. *Br J Cancer*. 2015;112 Suppl 1(Suppl 1):S92-107. <https://doi.org/10.1038/bjc.2015.48>
31. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2024*. American Cancer Society; 2024. Disponible en: <https://www.cancer.org/research/cancer-facts-statistics.html>
32. Brown KF, Rumgay H, Dunlop C, Ryan M, Quartly F, Cox A, et al. The fraction of cancer attributable to modifiable risk factors in England, Wales, Scotland, Northern Ireland, and the United Kingdom in 2015. *Br J Cancer*. 2018;118(8):1130-1141. <https://doi.org/10.1038/s41416-018-0029-6>.
33. Lammert J, Grill S, Kiechle M. Modifiable Lifestyle Factors: Opportunities for (Hereditary) Breast Cancer Prevention - a Narrative Review. *Breast Care (Basel)*. 2018;13(2):109-114. <https://doi.org/10.1159/000488995>
34. McKenzie F, Biessy C, Ferrari P, Freisling H, Rinaldi S, Chajès V, et al. Healthy Lifestyle and Risk of Cancer in the European Prospective Investigation Into Cancer and Nutrition Cohort Study. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(16):e2850. <https://doi.org/10.1097/MD.0000000000002850>
35. Esposito K, Chiodini P, Colao A, Lenzi A, Giugliano D. Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*. 2012;35(11):2402-2411. <https://doi.org/10.2337/dc12-0336>
36. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JI, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: A joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120(16):1640-1645. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192644>
37. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C. Definition of metabolic syndrome: Report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation*. 2004;109(3):433-438. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.0000111245.75752.C6>
38. Zimmet P, Alberti KG, Shaw J. Global and societal implications of the diabetes epidemic. *Nature*. 2001;414(6865):782-787. <https://doi.org/10.1038/414782a>
39. Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: Findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA*. 2002;287(3):356-359. <https://doi.org/10.1001/jama.287.3.356>
40. Alberti KG, Zimmet P, Shaw J. The metabolic syndrome—a new worldwide definition. *Lancet*. 2005;366(9491):1059-1062. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)67402-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)67402-8)
41. Cameron AJ, Shaw JE, Zimmet PZ. The metabolic syndrome: Prevalence in worldwide populations. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2004;33(2):351-375. <https://doi.org/10.1016/j.ecl.2004.03.005>
42. Kaur J. A comprehensive review on metabolic syndrome. *Cardiol Res Pract*. 2014;2014:943162. <https://doi.org/10.1155/2014/943162>
43. Scuteri A, Laurent S, Cucca F, Cockcroft J, Cunha PG, Mañas LR, et al. Metabolic syndrome across Europe: different clusters of risk factors. *Eur J Prev Cardiol*. 2015;22(4):486-91. <https://doi.org/10.1177/2047487314525529>
44. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus—Provisional report of a WHO

- consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-553. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1096-9136\(199807\)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S](https://doi.org/10.1002/(SICI)1096-9136(199807)15:7<539::AID-DIA668>3.0.CO;2-S)
45. Dejavitte RAS, Enes CC, Nucci LB. Prevalence of metabolic syndrome and its associated factors in overweight and obese adolescents. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(2):233-239. <https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0369>
 46. Tavares LF, Fonseca SC, Garcia Rosa ML, Yokoo EM. Relationship between ultra-processed foods and metabolic syndrome in adolescents from a Brazilian Family Doctor Program. *Public Health Nutr.* 2012;15(1):82-7. <https://doi.org/10.1017/S1368980011001571>
 47. Reaven G. The metabolic syndrome: Requiescat in pace. *Clin Chem.* 2005;51(6):931-938. <https://doi.org/10.1373/clinchem.2005.048611>
 48. Wang SH, Chen WJ, Chuang LM, Hsiao PC, Liu PH, Hsiao CK. Inference of cross-level interaction between genes and contextual factors in a matched case-control metabolic syndrome study: a Bayesian approach. *PLoS One.* 2013;8(2):e56693. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0056693>
 49. Meigs JB, Rutter MK, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB Sr, Wilson PW. Impact of insulin resistance on risk of type 2 diabetes and cardiovascular disease in people with metabolic syndrome. *Diabetes Care.* 2007;30(5):1219-1225. <https://doi.org/10.2337/dc06-2484>
 50. Ford ES, Li C. Metabolic syndrome and health-related quality of life among US adults. *Ann Epidemiol.* 2008;18(3):165-171. <https://doi.org/10.1016/j.annepidem.2007.10.009>
 51. Saltiel AR, Olefsky JM. Inflammatory mechanisms linking obesity and metabolic disease. *J Clin Invest.* 2017;127(1):1-4. <https://doi.org/10.1172/JCI92035>
 52. Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ. The metabolic syndrome. *Lancet.* 2005;365(9468):1415-1428. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)66378-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)66378-7)
 53. Grundy SM. Metabolic syndrome pandemic. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2008;28(4):629-636. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.107.151092>
 54. Harvie M, Hooper L, Howell AH. Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. *Obes Rev.* 2003;4(3):157-73. <https://doi.org/10.1046/j.1467-789x.2003.00108.x>
 55. NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in body-mass index, underweight, overweight, and obesity from 1975 to 2016: a pooled analysis of 2416 population-based measurement studies in 128·9 million children, adolescents, and adults. *Lancet.* 2017;390(10113):2627-2642. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(17\)32129-3](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(17)32129-3)
 56. Mills KT, Stefanescu A, He J. The global epidemiology of hypertension. *Nat Rev Nephrol.* 2020;16(4):223-237. <https://doi.org/10.1038/s41581-019-0244-2>
 57. Nagasawa H, Kaneko H, Suzuki Y, Okada A, Fujiu K, Takeda N, et al. Association of cancer with the risk of developing hypertension. *Eur Heart J Qual Care Clin Outcomes.* 2024;10(3):228-234. <https://doi.org/10.1093/ehjqcco/qcad036>
 58. Angel-Korman A, Rapoport V, Leiba A. The Relationship between Hypertension and Cancer. *Isr Med Assoc J.* 2022;24(3):165-169. PMID: 35347929.
 59. Fiorentino TV, Priolella A, Zuo P, Folli F. Hyperglycemia-induced oxidative stress and its role in diabetes mellitus related cardiovascular diseases. *Curr Pharm Des.* 2013;19(32):5695-703. <https://doi.org/10.2174/1381612811319320005>
 60. Chang SC, Yang WV. Hyperglycemia, tumorigenesis, and chronic inflammation. *Crit Rev Oncol Hematol.* 2016;108:146-153. <https://doi.org/10.1016/j.critrevonc.2016.11.003>

61. Tenenbaum A, Klempfner R, Fisman EZ. Hypertriglyceridemia: a too long unfairly neglected major cardiovascular risk factor. *Cardiovasc Diabetol*. 2014;13:159. <https://doi.org/10.1186/s12933-014-0159-y>
62. Fotakis P, Kothari V, Thomas DG, Westerterp M, Molusky MM, Altin E, et al. Anti-Inflammatory Effects of HDL (High-Density Lipoprotein) in Macrophages Predominate Over Proinflammatory Effects in Atherosclerotic Plaques. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019;39(12):e253-e272. <https://doi.org/10.1161/ATVBAHA.119.313253>
63. Rader DJ, Tall AR. The not-so-simple HDL story: Is it time to revise the HDL cholesterol hypothesis? *Nat Med*. 2012;18(9):1344-6. <https://doi.org/10.1038/nm.2937>
64. Cirulli GO, Larcher A, Montorsi F, Martini A. Metabolic syndrome, obesity and cancer risk. In: Goonewardene SS, Brunckhorst O, Albala D, et al (eds) *Men's Health and Wellbeing*. Springer, Cham. https://doi.org/10.1007/978-3-030-84752-4_8
65. Micucci C, Valli D, Matakchione G, Catalano A. Current perspectives between metabolic syndrome and cancer. *Oncotarget*. 2016;7(25):38959-38972. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.8341>
66. Agnoli C, Grioni S, Sieri S, Sacerdote C, Ricceri F, Tumino R, et al. Metabolic syndrome and breast cancer risk: a case-cohort study nested in a multicentre italian cohort. *PLoS One*. 2015;10:e0128891. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0128891>
67. Stocks T, Lukanova A, Johansson M, Rinaldi S, Palmqvist R, Hallmans G, et al. Components of the metabolic syndrome and colorectal cancer risk; a prospective study. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32:304-14. <https://doi.org/10.1038/sj.ijo.0803713>
68. Oh TR, Han KD, Choi HS, Kim CS, Bae EH, Ma SK, et al. Metabolic Syndrome Resolved within Two Years is Still a Risk Factor for Kidney Cancer. *J Clin Med*. 2019;8:1329. <https://doi.org/10.3390/jcm8091329>
69. Miyashita Y, Hitsumoto T, Fukuda H, Kim J, Ito S, Kimoto N, et al. Metabolic syndrome is linked to the incidence of pancreatic cancer. *EClinicalMedicine*. 2023 12;67:102353. <https://doi.org/10.1016/j.eclinm.2023.102353>
70. Motterle G, DE Zorzi L, Zecchini G, Mandato FG, Ferraioli G, Bianco M, et al. Metabolic syndrome and risk of prostate cancer: a systematic review and meta-analysis. *Panminerva Med*. 2022;64:337-343. <https://doi.org/10.23736/S0031-0808.21.04507-9>
71. Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman BM. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. *Nat Rev Cancer*. 2011;11(12):886-95. <https://doi.org/10.1038/nrc3174>
72. Hotamisligil GS. Inflammation and metabolic disorders. *Nature*. 2006;444(7121):860-867. <https://doi.org/10.1038/nature05485>
73. Zhang Y, Ding Y, Zhu N, Mi M, Lu Y, Zheng J, et al. Emerging patterns and trends in global cancer burden attributable to metabolic factors, based on the Global Burden of Disease Study 2019. *Front Oncol*. 2023;13:1032749. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1032749>
74. Gathirua-Mwangi WG, Monahan PO, Murage MJ, Zhang J. Metabolic syndrome and total cancer mortality in the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Cancer Causes Control*. 2017;28(2):127-136. <https://doi.org/10.1007/s10552-016-0843-1>
75. Li W, Chen D, Peng Y, Lu Z, Kwan MP, Tse LA. Association between metabolic syndrome and mortality: Prospective cohort study. *JMIR Public Health Surveill*. 2023;9:e44073. <https://doi.org/10.2196/44073>
76. Nguyen TV, Arisawa K, Katsuura-Kamano S, Ishizu M, Nagayoshi M, Okada R, et al. Associations of metabolic syndrome and metabolically unhealthy obesity with cancer mortality: The Japan Multi-Institutional Collaborative Cohort (J-MICC) study. *PLoS One*. 2022;17(7):e0269550. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0269550>

77. Watanabe J, Kakehi E, Kotani K, Kayaba K, Nakamura Y, Ishikawa S. Metabolic syndrome is a risk factor for cancer mortality in the general Japanese population: the Jichi Medical School Cohort Study. *Diabetol Metab Syndr*. 2019;11:3. <https://doi.org/10.1186/s13098-018-0398-2>
78. Syriopoulou E, Osterman E, Miething A, Nordenvall C, Andersson TM. Income disparities in loss in life expectancy after colon and rectal cancers: a Swedish register-based study. *J Epidemiol Community Health*. 2024;78(6):402-408. <https://doi.org/10.1136/jech-2024-221916>
79. Li LR, Song JL, Liu HQ, Chen C. Metabolic syndrome and thyroid Cancer: risk, prognosis, and mechanism. *Discov Oncol*. 2023;14(1):23. <https://doi.org/10.1007/s12672-022-00599-7>
80. Fu J, Jiang J, Liu K. Metabolic syndrome and survival of patients with hepatocellular carcinoma: A meta-analysis. *Front Oncol*. 2023;13:1117846. <https://doi.org/10.3389/fonc.2023.1117846>
81. Goodwin PJ, Pritchard KI, Ennis M, Clemons M, Graham M, Fantus IG. Insulin-lowering effects of metformin in women with early breast cancer. *Clin Breast Cancer*. 2008;8(6):501-5. <https://doi.org/10.3816/CBC.2008.n.060>
82. Wang L, Du ZH, Qiao JM, Gao S: Association between metabolic syndrome and endometrial cancer risk: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Aging (Albany NY)* 2020, 12: 9825-9839. <https://doi.org/10.18632/aging.103247>
83. Stocks T, Bjørge T, Ulmer H, Manjer J, Häggström C, Nagel G, et al. Metabolic risk score and cancer risk: pooled analysis of seven cohorts. *Int J Epidemiol*. 2015;44(4):1353-63. <https://doi.org/10.1093/ije/dyv001>
84. Uzunlulu M, Telci Caklili O, Oguz A. Association between Metabolic Syndrome and Cancer. *Ann Nutr Metab*. 2016;68(3):173-9. <https://doi.org/10.1159/000443743>
85. Cantiello F, Cicione A, Salonia A, Autorino R, De Nunzio C, Briganti A, et al. Association between metabolic syndrome, obesity, diabetes mellitus and oncological outcomes of bladder cancer: a systematic review. *Int J Urol*. 2015;22(1):22-32. <https://doi.org/10.1111/iju.12644>
86. Raza SA, da Costa WL, Thrift AP. Editorial: Sex differences in cancer incidence, mortality, and survival: methodological perspectives. *Front Oncol*. 2024;14:1441965. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1441965>
87. Sergi G, Dianin M, Bertocco A, Zanforlini BM, Curreri C, Mazzochin M, et al. Gender differences in the impact of metabolic syndrome components on mortality in older people: A systematic review and meta-analysis. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2020;30:1452-1464. <https://doi.org/10.1016/j.numecd.2020.04.034>
88. Kim HI, Lim H, Moon A. Sex Differences in Cancer: Epidemiology, Genetics and Therapy. *Biomol Ther (Seoul)*. 2018;26:335-342. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2018.103>
89. Rubin JB, Lagas JS, Broestl L, Sponagel J, Rockwell N, Rhee G, et al. Sex differences in cancer mechanisms. *Biol Sex Differ*. 2020;11(1):17. <https://doi.org/10.1186/s13293-020-00291-x>
90. Cook MB, McGlynn KA, Devesa SS, Freedman ND, Anderson WF. Sex disparities in cancer mortality and survival. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2011;20(8):1629-37. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-11-0246>
91. Lopes-Ramos CM, Kuijjer ML, Ogino S, Fuchs CS, DeMeo DL, Glass K, et al. Gene Regulatory Network Analysis Identifies Sex-Linked Differences in Colon Cancer Drug Metabolism. *Cancer Res*. 2018;78(19):5538-5547. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-18-0454>. Erratum in: *Cancer Res*. 2019;79(8):2084. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-19-0678>
92. Yang Y, Wang G, He J, Ren S, Wu F, Zhang J, et al. Gender differences in colorectal cancer survival: A meta-analysis. *Int J Cancer*. 2017;141(10):1942-1949. <https://doi.org/10.1002/ijc.30827>

93. Dong M, Cioffi G, Wang J, Waite KA, Ostrom QT, Kruchko C, et al. Sex Differences in Cancer Incidence and Survival: A Pan-Cancer Analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2020;29(7):1389-1397. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0036>
94. Pasanisi P, Berrino F, De Petris M, Venturelli E, Mastroianni A, Panico S. Metabolic syndrome as a prognostic factor for breast cancer recurrences. *Int J Cancer.* 2006;119(1):236-8. <https://doi.org/10.1002/ijc.21812>
95. Shen Z, Ye Y, Bin L, Yin M, Yang X, Jiang, et al. Metabolic syndrome is an important factor for the evolution of prognosis of colorectal cancer: survival, recurrence, and liver metastasis. *Am J Surg.* 2010;200(1):59-63. <https://doi.org/10.1016/j.amjsurg.2009.05.005>
96. Bhome R, Peppas N, Karar S, McDonnell D, Mirnezami A, Hamady Z. Metabolic syndrome is a predictor of all site and liver-specific recurrence following primary resection of colorectal cancer: Prospective cohort study of 1006 patients. *Eur J Surg Oncol.* 2021;47(7):1623-1628. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2020.12.016>
97. Demark-Wahnefried W, Platz EA, Ligibel JA, Blair CK, Courneya KS, Meyerhardt JA, et al. The role of obesity in cancer survival and recurrence. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2012;21(8):1244-59. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-12-0485>
98. Ohwaki K, Endo F, Hattori K. Abdominal obesity, hypertension, antihypertensive medication use and biochemical recurrence of prostate cancer after radical prostatectomy. *Eur J Cancer.* 2015;51(5):604-9. <https://doi.org/10.1016/j.ejca.2015.01.003>
99. Allott EH, Howard LE, Cooperberg MR, Kane CJ, Aronson WJ, Terris MK, et al. Serum lipid profile and risk of prostate cancer recurrence: Results from the SEARCH database. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2014;23(11):2349-56. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-14-0458>
100. L'Abbate S, Russo I, Kusmic C. The role of metabolic diseases in cardiotoxicity associated with cancer therapy: What we know, what we would know. *Life Sci.* 2020;255:117843. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117843>
101. Anderson BJ, Wahlquist AE, Hill EG, Marshall DT, Kimchi ET, Staveley O'Carroll KF, et al. The impact of metabolic syndrome on outcome and response to neoadjuvant chemoradiation in locally advanced rectal cancer patients. *Int J Surg.* 2016;33 Pt A(Pt A):8-12. <https://doi.org/10.1016/j.ijsu.2016.07.011>
102. Lin S, Chen Y, Yang L, Zhou J. Pain, fatigue, disturbed sleep and distress comprised a symptom cluster that related to quality of life and functional status of lung cancer surgery patients. *J Clin Nurs.* 2013;22(9-10):1281-90. <https://doi.org/10.1111/jocn.12228>
103. Kokkotou E, Anagnostakis M, Evangelou G, Syrigos NK, Gkiozos I. Real-World Data and Evidence in Lung Cancer: A Review of Recent Developments. *Cancers (Basel).* 2024;16(7):1414. <https://doi.org/10.3390/cancers16071414>
104. Booth CM, Karim S, Mackillop WJ. Real-world data: towards achieving the achievable in cancer care. *Nat Rev Clin Oncol.* 2019;16(5):312-325. <https://doi.org/10.1038/s41571-019-0167-7>
105. Khozin S, Blumenthal GM, Pazdur R. Real-world Data for Clinical Evidence Generation in Oncology. *J Natl Cancer Inst.* 2017;109(11). <https://doi.org/10.1093/jnci/djx187>
106. Penberthy LT, Rivera DR, Lund JL, Bruno MA, Meyer AM. An overview of real-world data sources for oncology and considerations for research. *CA Cancer J Clin.* 2022;72(3):287-300. <https://doi.org/10.3322/caac.21714>
107. DeStefano CB, Thornton JA, Gibson SJ, Pham K, Miller RS, Sunderland K. Real-world Big-data: Strengths and weaknesses of ASCO's CancerLinQ® discovery multiple myeloma dataset. *Am J Hematol.* 2023;98(6):835-837. <https://doi.org/10.1002/ajh.26921>

108. Beckmann K, Garmo H, Franck Lissbrant I, Stattin P. The Value of Real-World Data in Understanding Prostate Cancer Risk and Improving Clinical Care: Examples from Swedish Registries. *Cancers (Basel)*. 2021;13(4):875. <https://doi.org/10.3390/cancers13040875>
109. Puente D, López-Jiménez T, Cos-Claramunt X, Ortega Y, Duarte-Salles T. Metabolic syndrome and risk of cancer: a study protocol of case-control study using data from the Information System for the Development of Research in Primary Care (SIDiAP) in Catalonia. *BMJ Open*. 2019;9(6):e025365. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025365>
110. Dieli-Conwright CM, Courneya KS, Demark-Wahnefried W, Sami N, Lee K, Buchanan TA. Effects of Aerobic and Resistance Exercise on Metabolic Syndrome, Sarcopenic Obesity, and Circulating Biomarkers in Overweight or Obese Survivors of Breast Cancer: A Randomized Controlled Trial. *J Clin Oncol*. 2018;36(9):875-883. <https://doi.org/10.1200/JCO.2017.75.7526>
111. Santos-Ferreira D, Ladeiras-Lopes R, Sampaio F, Leite S, Vilela E, Leite-Moreira A, et al. Metformin improves diastolic dysfunction of non-diabetic patients with metabolic syndrome: the MET-DIME randomized trial. *European Heart Journal*. 2001; 42(1), ehab724.09139 <https://doi.org/10.1093/eurheartj/ehab724.09139>.
112. Recalde M, Rodríguez C, Burn E, Far M, García D, Carrere-Molina J, et al. Data Resource Profile: The Information System for Research in Primary Care (SIDiAP). *Int J Epidemiol*. 2022;51:e324-e336. <https://doi.org/10.1093/ije/dyab068>
113. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2013. Oslo, 2012. Disponible en: https://atcddd.fhi.no/filearchive/publications/1_2013guidelines.pdf
114. Recalde M, Manzano-Salgado CB, Díaz Y, Puente D, Garcia-Gil MDM, Marcos-Gragera R, et al. Validation Of Cancer Diagnoses In Electronic Health Records: Results From The Information System For Research In Primary Care (SIDiAP) In Northeast Spain. *Clin Epidemiol*. 2019;11:1015-1024. <https://doi.org/10.2147/CLEP.S225568>
115. Bartella V, De Marco P, Malaguarnera R, Belfiore A, Maggiolini M. New advances on the functional cross-talk between insulin-like growth factor-I and estrogen signaling in cancer. *Cell Signal*. 2012;24:1515-21. <https://doi.org/10.1016/j.cellsig.2012.03.012>
116. Domínguez-Berjón MF, Borrell C, Cano-Serral G, Esnaola S, Nolasco A, Pasarín MI, et al. Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA) [Constructing a deprivation index based on census data in large Spanish cities(the MEDEA project)]. *Gac Sanit*. 2008;22(3):179-87. Spanish. <https://doi.org/10.1157/13123961>
117. WHO. The Anatomical Therapeutic Chemical Classification System with Defined Daily Doses (ATC/DDD); WHO: Geneva, Switzerland,2010.
118. Graham JW. *Missing Data: Analysis and Design*. New York, Springer New York. 2012
119. Lee KJ, Carlin JB: Multiple imputation for missing data: fully conditional specification versus multivariate normal imputation. *Am J Epidemiol* 2010, 171: 624-632. <https://doi.org/10.1093/aje/kwp425>
120. White IR, Royston P, Wood AM: Multiple imputation using chained equations: Issues and guidance for practice. *Stat Med* 2011, 30: 377-399. <https://doi.org/10.1002/sim.4067>
121. Rubin D: *Multiple Imputation for Nonresponse in Surveys*. Hoboken NJ USA: John Wiley&Sons; 1987
122. López-Jiménez T, Duarte-Salles T, Plana-Ripoll O, Recalde M, Xavier-Cos F, Puente D. Association between metabolic syndrome and 13 types of cancer in Catalonia: A matched case-control study. *PLoS One*. 2022;17:e0264634. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0264634>

123. López-Jiménez T, Plana-Ripoll O, Duarte-Salles T, Recalde M, Bennett M, Xavier-Cos F, et al. Exploring the association between metabolic syndrome, its components and subsequent cancer incidence: A cohort study in Catalonia. *Cancer Med.* 2024;13:e7400. <https://doi.org/10.1002/cam4.7400>
124. López-Jiménez T, Plana-Ripoll O, Duarte-Salles T, Palomar-Cros, Puente D. The effect between metabolic syndrome and life expectancy after cancer diagnosis: Catalan cohort study. *BMC Public Health.* 2025; 25:178. <https://doi.org/10.1186/s12889-025-21437-9>
125. Montella M, Di MM, Crispo A, Grimaldi M, Bosetti C, Turati F, et al. Metabolic syndrome and the risk of urothelial carcinoma of the bladder: a case-control study. *BMC Cancer* 2015, 15: 720. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1769-9>
126. Sin S, Lee CH, Choi SM, Han KD, Lee J: Metabolic Syndrome and Risk of Lung Cancer: An Analysis of Korean National Health Insurance Corporation Database. *J Clin Endocrinol Metab* 2020, 105. <https://doi.org/10.1210/clinem/dgaa596>
127. Park JH, Choi M, Kim JH, Kim J, Han K, Kim B et al. Metabolic Syndrome and the Risk of Thyroid Cancer: A Nationwide Population-Based Cohort Study. *Thyroid* 2020, 30: 1496-1504. <https://doi.org/10.1089/thy.2019.0699>
128. Chen H, Zheng X, Zong X, Li Z, Li N, Hur J et al. Metabolic syndrome, metabolic comorbid conditions and risk of early-onset colorectal cancer. *Gut* 2021, 70: 1147-1154. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2020-321661>
129. Hwang KT, Han KD, Oh S, Koo BK, Lee SK, Kim J et al. Influence of Metabolic Syndrome on Risk of Breast Cancer: A Study Analyzing Nationwide Data from Korean National Health Insurance Service. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2020, 29: 2038-2047. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-20-0300>
130. Peng XF, Meng XY, Wei C, Xing ZH, Huang JB, Fang ZF et al. The association between metabolic syndrome and bladder cancer susceptibility and prognosis: an updated comprehensive evidence synthesis of 95 observational studies involving 97,795,299 subjects. *Cancer Manag Res* 2018, 10: 6263-6274. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S181178>
131. Rosato V, Tavani A, Bosetti C, Pelucchi C, Talamini R, Polesel J et al. Metabolic syndrome and pancreatic cancer risk: a case-control study in Italy and meta-analysis. *Metabolism* 2011, 60: 1372-1378. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2011.03.005>
132. Tan Y, Zhang X, Zhang W, Tang L, Yang H, Yan K, et al. The influence of metabolic syndrome on the risk of hepatocellular carcinoma in patients with chronic hepatitis B infection in mainland China. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2019. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-19-0303>
133. Xia B, He Q, Pan Y, Gao F, Liu A, Tang Y, et al. Metabolic syndrome and risk of pancreatic cancer: A population-based prospective cohort study. *Int J Cancer* 2020, 147: 3384-3393. <https://doi.org/10.1002/ijc.33172>
134. Yoshida N, Takayama T, Midorikawa Y, Higaki T, Nakayama H, Moriguchi M, et al. Surgical outcomes in patients with hepatocellular carcinoma associated with metabolic syndrome. *World J Surg.* 2015;39(2):471-7. <https://doi.org/10.1007/s00268-014-2828-0>
135. Kuller L, Arnold A, Tracy R, Otvos J, Burke G, Psaty B, et al. Nuclear magnetic resonance spectroscopy of lipoproteins and risk of coronary heart disease in the cardiovascular health study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2002;22(7):1175-80. <https://doi.org/10.1161/01.atv.0000022015.97341.3a>
136. Almqvist M, Johansen D, Bjorge T, Ulmer H, Lindkvist B, Stocks T et al. Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can). *Cancer Causes Control* 2011, 22: 743-751. <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9747-2>

137. Monroy-Iglesias MJ, Russell B, Crawley D, Allen NE, Travis RC, Perez-Cornago A et al. Metabolic syndrome biomarkers and prostate cancer risk in the UK Biobank. *Int J Cancer* 2021, 148: 825-834. <https://doi.org/10.1002/ijc.33255>.
138. Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, Aprikian A, Saad F, Parent ME: Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada *BMC Public Health* 2015, 15: 913. <https://doi.org/10.1186/s12889-015-2260-x>.
139. Li Z, Han H, Chang Y: Association between metabolic syndrome and the incidence of gastric cancer: a meta-analysis of cohort studies. *Diabetol Metab Syndr* 2019, 11: 83. <https://doi.org/10.1186/s13098-019-0478-y>.
140. Gomez-Gomez E, Carrasco-Valiente J, Campos-Hernandez JP, Blanca-Pedregosa AM, Jimenez-Vacas JM, Ruiz-Garcia J et al. Clinical association of metabolic syndrome, C-reactive protein and testosterone levels with clinically significant prostate cancer. *J Cell Mol Med* 2019, 23: 934-942. <https://doi.org/10.1111/jcmm.13994>
141. Hernández-Pérez JG, Torres-Sánchez L, Hernández-Alcaráz C, López-Carrillo L, Rodríguez-Covarrubias F, Vázquez-Salas RA, Galván-Portillo M. Metabolic Syndrome and Prostate Cancer Risk: A Population Case-control Study. *Arch Med Res.* 2022;53(6):594-602. <https://doi.org/10.1016/j.arcmed.2022.07.003>
142. Häggström C, Rapp K, Stocks T, Manjer J, Bjørge T, Ulmer H, Engeland A, et al. Metabolic factors associated with risk of renal cell carcinoma. *PLoS One.* 2013;8(2):e57475. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057475>
143. Hammarsten J, Damber JE, Haghsheno MA, Mellstrom D, Peeker R: A stage-dependent link between metabolic syndrome components and incident prostate cancer. *Nat Rev Urol* 2018, 15: 321-333. <https://doi.org/10.1038/nrurol.2018.8>
144. Li L, Meng F, Xu D, Xu L, Qiu J, Shu X. Synergism between the metabolic syndrome components and cancer incidence: results from a prospective nested case-control study based on the China Health and Retirement Longitudinal Study (CHARLS). *BMJ Open.* 2022;12:e061362. <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2022-061362>
145. Gandaglia G, Leni R, Bray F, Fleshner N, Freedland SJ, Kibel A, et al, La Vecchia C. Epidemiology and Prevention of Prostate Cancer. *Eur Urol Oncol.* 2021;4:877-892. <https://doi.org/10.1016/j.euo.2021.09.006>
146. Yang X, Li X, Dong Y, Fan Y, Cheng Y, Zhai L, et al. Effects of Metabolic Syndrome and Its Components on the Prognosis of Endometrial Cancer. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2021;12:780769. <https://doi.org/10.3389/fendo.2021.780769>
147. Tran TT, Gunathilake M, Lee J, Kim J. Association between metabolic syndrome and its components and incident colorectal cancer in a prospective cohort study. *Cancer.* 2022;128:1230-1241. <https://doi.org/10.1002/cncr.34027>
148. Saeedi P, Petersohn I, Salpea P, Malanda B, Karuranga S, Unwin N, et al; IDF Diabetes Atlas Committee. Global and regional diabetes prevalence estimates for 2019 and projections for 2030 and 2045: Results from the International Diabetes Federation Diabetes Atlas, 9th edition. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019;157:107843. <https://doi.org/10.1016/j.diabres.2019.107843>
149. Han F, Wu G, Zhang S, Zhang J, Zhao Y, Xu J. The association of Metabolic Syndrome and its Components with the Incidence and Survival of Colorectal Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. *Int J Biol Sci.* 2021;17(2):487-497. <https://doi.org/10.7150/ijbs.52452>
150. Lutz SZ, Hennenlotter J, Franko A, Dannecker C, Fritsche L, Kantartzis K, et al. Diabetes and the Prostate: Elevated Fasting Glucose, Insulin Resistance and Higher Levels of Adrenal Steroids in Prostate Cancer. *J Clin Med.* 2022;11:6762. <https://doi.org/10.3390/jcm11226762>
151. Johansen D, Stocks T, Jonsson H, Lindkvist B, Bjørge T, Concini H, et al. Metabolic factors and the risk of pancreatic cancer: a prospective analysis of almost 580,000 men and women in the Metabolic

- Syndrome and Cancer Project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010;19:2307-17. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-10-0234>
152. Almqvist M, Johansen D, Björge T, Ulmer H, Lindkvist B, Stocks T, et al. Metabolic factors and risk of thyroid cancer in the Metabolic syndrome and Cancer project (Me-Can). *Cancer Causes Control.* 2011;22:743-51. <https://doi.org/10.1007/s10552-011-9747-2>
 153. Navarro-Ledesma S, Hamed-Hamed D, González-Muñoz A, Pruimboom L. Physical Activity, Insulin Resistance and Cancer: A Systematic Review. *Cancers (Basel).* 2024;16:656. <https://doi.org/10.3390/cancers16030656>
 154. Mili N, Paschou SA, Goulis DG, Dimopoulos MA, Lambrinoudaki I, Psaltopoulou T. Obesity, metabolic syndrome, and cancer: pathophysiological and therapeutic associations. *Endocrine.* 2021;74:478-497. <https://doi.org/10.1007/s12020-021-02884-x>
 155. Duvillier P. Hypertension artérielle et cancer: les liaisons dangereuses [Hypertension and cancer : Dangerous Liaisons]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris).* 2022;71:317-320. French. <https://doi.org/10.1016/j.ancard.2022.08.003>
 156. Aune D, Sen A, Vatten LJ. Hypertension and the risk of endometrial cancer: a systematic review and meta-analysis of case-control and cohort studies. *Sci Rep.* 2017;7:44808. <https://doi.org/10.1038/srep44808>. Erratum in: *Sci Rep.* 2018;8:46961
 157. Park JH, Han K, Hong JY, Park YS, Hur KY, Kang G, et al. Changes in Metabolic Syndrome Status are Associated With Altered Risk of Pancreatic Cancer: A Nationwide Cohort Study. *Gastroenterology.* 2022;162:509-520.e7. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2021.09.070>
 158. Stocks T, Van Hemelrijck M, Manjer J, Björge T, Ulmer H, Hallmans G, et al. Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Hypertension.* 2012;59:802-10. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.189258>
 159. Lim U, Gayles T, Katki HA, Stolzenberg-Solomon R, Weinstein SJ, et al. Serum high-density lipoprotein cholesterol and risk of non-hodgkin lymphoma. *Cancer Res.* 2007;67(11):5569-74. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.CAN-07-0212>
 160. Recalde M, Davila-Batista V, Díaz Y, Leitzmann M, Romieu I, Freisling H, et al. Body mass index and waist circumference in relation to the risk of 26 types of cancer: a prospective cohort study of 3.5 million adults in Spain. *BMC Med.* 2021;19:10. <https://doi.org/10.1186/s12916-020-01877-3>
 161. Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, dos-Santos-Silva I, Leon DA, Smeeth L. Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5·24 million UK adults. *Lancet.* 2014;384:755-65. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(14\)60892-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(14)60892-8)
 162. Bardou M, Barkun AN, Martel M. Obesity and colorectal cancer. *Gut.* 2013;62(6):933-47. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2013-304701>
 163. Kabat GC, Kim MY, Stefanick M, Ho GYF, Lane DS, Odegaard AO, et al. Metabolic obesity phenotypes and risk of colorectal cancer in postmenopausal women. *Int J Cancer.* 2018;143(3):543-551. <https://doi.org/10.1002/ijc.31345>
 164. Buono G, Crispo A, Giuliano M, De Angelis C, Schettini F, Forestieri V, et al. Metabolic syndrome and early stage breast cancer outcome: results from a prospective observational study. *Breast Cancer Res Treat.* 2020;182(2):401-409. <https://doi.org/10.1007/s10549-020-05701-7>
 165. Dong S, Wang Z, Shen K, Chen X. Metabolic Syndrome and Breast Cancer: Prevalence, Treatment Response, and Prognosis. *Front Oncol.* 2021;11:629666. <https://doi.org/10.3389/fonc.2021.629666>
 166. Colangelo LA, Gapstur SM, Gann PH, Dyer AR, Liu K. Colorectal cancer mortality and factors related to the insulin resistance syndrome. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002;11(4):385-91. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1582>

167. Akinyemiju T, Moore JX, Judd S, Lakoski S, Goodman M, Safford MM, et al. Metabolic dysregulation and cancer mortality in a national cohort of blacks and whites. *BMC Cancer*. 2017;17(1):856. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3807-2>
168. Xiong W, Li L, Hui X, Liu Y, Li H, Zhang Y, et al. The effect of metabolic syndrome on prognosis of diffuse large B-cell lymphoma. *Clin Transl Oncol*. 2024;26(9):2240-2249. <https://doi.org/10.1007/s12094-024-03438-z>
169. Conteduca V, Caffo O, Galli L, Maugeri A, Scarpi E, Maines F, et al. Association among metabolic syndrome, inflammation, and survival in prostate cancer. *Urol Oncol*. 2018;36(5):240.e1-240.e11. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2018.01.007>
170. Liang Y, Zhang C, Luo J, He Y, Zhang Y, Quan Z, et al. Influence of metabolic syndrome on survival of patients with localized renal clear cell carcinoma: A retrospective cohort study in China. *Urol Oncol*. 2023;41(5):257.e19-257.e26. <https://doi.org/10.1016/j.urolonc.2023.01.023>
171. Huang J, Pang WS, Lok V, Zhang L, Lucero-Prisno DE 3rd, Xu W, et al. Incidence, mortality, risk factors, and trends for Hodgkin lymphoma: a global data analysis. *J Hematol Oncol*. 2022;15(1):57. <https://doi.org/10.1186/s13045-022-01281-9>
172. Peng F, Hu D, Lin X, Chen G, Liang B, Zhang H, et al. Preoperative metabolic syndrome and prognosis after radical resection for colorectal cancer: The Fujian prospective investigation of cancer (FIESTA) study. *Int J Cancer*. 2016;139(12):2705-2713. <https://doi.org/10.1002/ijc.30404>
173. Awwad F, Ozga AK, Amin T, Schlueter C, Kailani S, Perez D, et al. Metabolic Syndrome Is Associated with Impaired Survival after Surgery for Pancreatic Neuroendocrine Tumors. *Neuroendocrinology*. 2022;112(12):1225-1236. <https://doi.org/10.1159/000524366>
174. Siegel AB, Lim EA, Wang S, Brubaker W, Rodriguez RD, Goyal A, et al. Diabetes, body mass index, and outcomes in hepatocellular carcinoma patients undergoing liver transplantation. *Transplantation*. 2012;94(5):539-43. <https://doi.org/10.1159/000524366>
175. Kokts-Porietis RL, McNeil J, Nelson G, Courneya KS, Cook LS, Friedenreich CM. Prospective cohort study of metabolic syndrome and endometrial cancer survival. *Gynecol Oncol*. 2020;158(3):727-733. <https://doi.org/10.1016/j.ygyno.2020.06.488>
176. Ma J, Jemal A, Fedewa SA, Islami F, Lichtenfeld JL, Wender RC, et al. The American Cancer Society 2035 challenge goal on cancer mortality reduction. *CA Cancer J Clin*. 2019;69(5):351-362. <https://doi.org/10.3322/caac.21564>
177. Yu XQ, Yap ML, Cheng ES, Ngo PJ, Vaneckova P, Karikios D, et al. Evaluating Prognostic Factors for Sex Differences in Lung Cancer Survival: Findings From a Large Australian Cohort. *J Thorac Oncol*. 2022;17(5):688-699. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2022.01.016>
178. Zhang Z, Liu Q, Huang C, Wu J, Wen Y. Association Between Metabolic Syndrome and the Risk of Lung Cancer: A Meta-Analysis. *Horm Metab Res*. 2023;55(12):846-854. <https://doi.org/10.1055/a-2179-0809>
179. Jin J, Dalwadi SM, Masand RP, Hall TR, Anderson ML, Ludwig MS. Association Between Metabolic Syndrome and Endometrial Cancer Survival in a SEER-Medicare Linked Database. *Am J Clin Oncol*. 2020;43(6):411-417. <https://doi.org/10.1097/COC.0000000000000686>
180. Bobin-Dubigeon C, Campion L, Bossard C, Rossignol E, Frenel JS, Campone M, et al. Link Between Metabolic Syndrome, Blood Lipid Markers, Dietary Lipids, and Survival in Women with Early-Stage Breast Cancer. *Nutrients*. 2024;16(21):3579. <https://doi.org/10.3390/nu16213579>
181. Dibaba DT, Ogunsina K, Braithwaite D, Akinyemiju T. Metabolic syndrome and risk of breast cancer mortality by menopause, obesity, and subtype. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;174(1):209-218. <https://doi.org/10.1007/s10549-018-5056-8>

182. Deng F, Chen Y, Wu Y, Tang Y, Yi W. The relationship between metabolic syndrome and survival of patients with endometrial cancer: a meta-analysis. *Front Oncol.* 2024;14:1484109. <https://doi.org/10.3389/fonc.2024.1484109>
183. Chu PC, Wang JD, Hwang JS, Chang YY. Estimation of life expectancy and the expected years of life lost in patients with major cancers: extrapolation of survival curves under high-censored rates. *Value Health.* 2008;11(7). <https://doi.org/10.1111/j.1524-4733.2008.00350.x>
184. Esposito K, Ciardiello F, Giugliano D. Unhealthy diets: a common soil for the association of metabolic syndrome and cancer. *Endocrine.* 2014;46(1):39-42. <https://doi.org/10.1007/s12020-013-0151-4>
185. Chen Y, Wen YY, Li ZR, Luo DL, Zhang XH. The molecular mechanisms between metabolic syndrome and breast cancer. *Biochem Biophys Res Commun.* 2016;471(4):391-5. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2016.02.034>
186. Xia B, He Q, Pan Y, Gao F, Liu A, Tang Y, et al. Metabolic syndrome and risk of pancreatic cancer: A population-based prospective cohort study. *Int J Cancer.* 2020 Dec 15;147(12):3384-3393. <https://doi.org/10.1002/ijc.33172>
187. Madley-Dowd P, Hughes R, Tilling K, Heron J. The proportion of missing data should not be used to guide decisions on multiple imputation. *J Clin Epidemiol.* 2019;110:63-73. <https://doi.org/10.1016/j.jclinepi.2019.02.016>
188. Enders CK. *Applied Missing Data Analysis.* New York, NY: Guilford Press; 2010. Disponible en <https://www.appliedmissingdata.com/>
189. Plana-Ripoll O, Canudas-Romo V, Weyer N, Laursen TM, McGrath JJ, Andersen PK. lillies: An R package for the estimation of excess Life Years Lost among patients with a given disease or condition. *PLoS One.* 2020;15(3):e0228073. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0228073>

10. APÉNDICE

Artículo Protocolo

Título: Metabolic syndrome and risk of cancer: a study protocol of case-control study using data from the Information System for the Development of Research in Primary Care (SIDIAP) in Catalonia.

Autores: Puente D, López-Jiménez T, Cos-Claramunt X, Ortega Y, Duarte-Salles T.

Revista: BMJ Open. 2019;9:6

Factor de impacto del año de publicación:

2,496 - Q2 - Medicine, general and internal.

DOI: 10.1136/bmjopen-2018-025365

BMJ Open Metabolic syndrome and risk of cancer: a study protocol of case-control study using data from the Information System for the Development of Research in Primary Care (SIDIAP) in Catalonia

Diana Puente,^{1,5} Tomàs López-Jiménez,^{1,5} Xavier Cos-Claramunt,^{2,3} Yolanda Ortega,⁴ Talita Duarte-Salles¹

To cite: Puente D, López-Jiménez T, Cos-Claramunt X, *et al.* Metabolic syndrome and risk of cancer: a study protocol of case-control study using data from the Information System for the Development of Research in Primary Care (SIDIAP) in Catalonia. *BMJ Open* 2019;**9**:e025365. doi:10.1136/bmjopen-2018-025365

► Prepublication history for this paper is available online. To view these files, please visit the journal online (<http://dx.doi.org/10.1136/bmjopen-2018-025365>).

Received 11 July 2018
Revised 20 March 2019
Accepted 16 May 2019



© Author(s) (or their employer(s)) 2019. Re-use permitted under CC BY-NC. No commercial re-use. See rights and permissions. Published by BMJ.

For numbered affiliations see end of article.

Correspondence to

Dr Diana Puente;
dpuente@idiapjgol.org

ABSTRACT

Background Metabolic syndrome (MS) is defined by the clustering of specific metabolic disorders in one subject. MS is highly prevalent globally and currently considered a growing public health concern. MS comprises obesity, hypertension, dyslipidaemia and insulin resistance. Mechanisms linking MS with cancer are poorly understood, and it is as yet unknown if MS confers a greater risk than the risk entailed by each of its separate components. The main objective of this study is to compare the association between MS and 14 site-specific cancer against the association between one or two individual components of MS and cancer. The secondary objective is to evaluate the time elapsed since the diagnosis of MS and the subsequent onset of cancer within the 2006–2017 period by sex.

Methods and analysis A case-control study will be conducted for the main objective and a cohort of patients with MS will be followed for the evaluation of the second objective. Incident cases of fourteen types of cancer in patients ≥40 years of age diagnosed prospectively will be selected from electronic primary care records in the Information System for Research in Primary Care (SIDIAP database; www.sidiap.org). The SIDIAP database includes anonymous data from 6 million people (80% of the Catalan population) registered in 286 primary healthcare centres. Each matched control (four controls for each case) will have the same inclusion date, the same sex and age (±1 year) than the paired case. Logistic regression and a descriptive analysis and Kaplan-Meier analysis will be performed, in accordance with the objectives.

Ethics and dissemination The protocol of the study was approved by the IDIAP Jordi Gol Clinical Research Ethics Committee (protocol P17/212). The study's findings will be published in a peer-reviewed journal and disseminated at national and international conferences and oral presentations to researchers, clinicians and policy makers.

INTRODUCTION

Metabolic syndrome (MS) consists in the clustering of various cardiometabolic risk factors such as obesity, specifically central obesity as

Strengths and limitations of this study

- Data on cancer diagnoses in the Information System for Research in Primary Care database are reliable.
- Long follow-up times.
- Underestimation of the prevalence of some diseases and left truncation.
- Waist circumference is only available for a small proportion of individuals.
- Under-recording and quality of variables in the primary care setting.

measured by waist circumference, hypertension, dyslipidaemia and insulin resistance.¹ It is a growing public health problem due to its high global prevalence. For instance, a study from the USA indicated a prevalence of MS around 24% in the general population and of 50% in patients with ischaemic cardiopathy and other vascular conditions and also a significant increase in prevalence with age.² In Spain, previous studies have shown that the prevalence of MS ranges between 23% and 31%; it increases with age, and until 65 years of age, it is higher in men than in women; conversely, the prevalence of MS after 65 years of age is higher in women.^{3 4}

While MS was initially considered a risk factor for diabetes and cardiovascular disease,⁵ emerging studies suggest that it is also a risk factor for different types of cancer. However, to our knowledge, no evidence exists to date to indicate whether MS confers a higher risk of cancer than its individual components.⁶

According to various studies,^{7–10} MS is associated with a higher risk of liver, colorectal and bladder cancer in men and endometrial, pancreatic, colorectal, ovarian and postmenopausal breast cancer in women. Evidence concerning the possible association

with prostate cancer is still conflicting. Whereas a study by Esposito *et al*¹¹ did not find any association between MS and prostate cancer, a recent publication by Gacci *et al*¹² found a slight correlation. Data and publications for less prevalent types of cancer (incidence <6/100 000/year)¹³ and for thyroid cancer, multiple myeloma, non-Hodgkin lymphoma and leukaemias are currently scarce. However, a recent meta-analysis found a higher risk of haematological cancer¹⁴ in patients with MS.

The pathophysiology that underlies the association of MS with cancer is as yet poorly understood. Components of MS such as obesity,¹⁵ glucose levels¹⁶ and high blood pressure^{16 17} are associated with higher risk of various types of cancer. In the pathophysiology of MS, adipose tissue is known to deregulate cytokine production, causing a chronic inflammatory state that can ultimately mediate tumorous development. Additionally, adipose tissue has been linked to insulin resistance,¹⁸ although insulin resistance is not found in all obese patients.¹⁹ It is thus possible for the association between MS and cancer to be mediated by the coexistence of obesity and insulin resistance as the main factors.⁸ There are some patients who besides having MS also have hyperinsulinaemia, because the pancreas compensates the insulin resistance with insulin extrasecretion. Other studies suggest that high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) cholesterol is inversely correlated with cancer.^{6 20}

Whether MS carries a higher risk than the risk of each separate MS component is unclear. Recent research looks to elucidate if the effect of MS as a whole is stronger than the effect of each component individually. Indeed, our study would allow us to analyse this aspect. For instance, in the case of endometrial cancer, obesity on its own carries a higher risk than MS as a whole.²¹ MS is slightly associated with prostate cancer, but a stronger association exists between prostate cancer and hypertension.¹² With respect to kidney cancer, the time of progression to cancer has shown to be shorter in patients with MS, whereas it remains unchanged when considering any single component of MS.²² In postmenopausal breast cancer, the association with MS is also higher than with individual components.²¹ In conclusion, it is yet unclear if the risk of MS is higher than the risk of MS single components in some types of cancer.

This project will contribute new evidence on the association between MS and cancer using a large database with electronic primary care records of people that attended primary care centres in Catalonia during the 2006–2017 period. In addition, we will be able to determine the time of exposure to MS, that is, from the MS diagnosis until the diagnosis of cancer. With these data, we will be able to evaluate the role of MS in cancer risk and the risk of cancer with one or two MS components. Additionally, the use of an anonymised and validated databases facilitates the agile retrieval of retrospective data. Our database, known as the Information System for the Development of Research in Primary Care (SIDIAP) (www.sidiap.org),²³ includes approximately 6 million people, that is, 80% of

the Catalan population, and thus facilitates the study of less prevalent cancer types that have been scarcely studied to date. Research studies with databases provide large amounts of information (clinical, laboratory and pharmaceutical data) at a reasonable cost. In addition, long follow-up times are made possible since the electronic medical records started in 2005. Arguably, the main justification of this study on MS and its relationship with cancer is that MS can be modified by adopting healthy lifestyles that reduce obesity, cholesterol and blood pressure. Indeed, healthy lifestyles can contribute to reduce the prevalence of MS in the adult population.²⁴

The current study will provide scientific evidence for the future implementation on new preventive strategies in primary healthcare and to obtain significant results in the fight against cancer. Patients with MS could be encouraged to be screened for cancer and, more importantly, to adopt healthier lifestyles as prevention strategy.⁸

The main objective of this project will be to investigate the association of MS with 14 types of cancer diagnosed in the electronic primary care records from 1 January 2006 to 31 December 2017 in SIDIAP database, as well as to compare the association between MS and cancer versus 0, 1 or 2 single MS components. As secondary objective, from the cohort of patients with MS obtained from the case–control study, we will analyse the time elapsed between diagnosis of MS and onset of cancer.

METHODS AND ANALYSIS

Design

Case–control study for the main objective and in a subgroup of patients, longitudinal study to evaluate time of MS exposure to onset of cancer.

Data collection

This study collects all information from SIDIAP database. In Spain, primary care doctors and nurses have a pivotal role in the public health system since they have primary responsibility for the health of the population. The Spanish public health system has a coverage of over 98% of the population, most of which visit their GP at least once a year. The computerisation of primary care medical records in Catalonia started in 2005. The SIDIAP is a reliable database with information from primary care records for use in biomedical research. From 2005, the SIDIAP collects information of approximately 6 million patients^{23 25} and is thus representative of the whole Catalan region. The SIDIAP includes information collected by primary care professionals during visits such as physical measurements, clinical diagnoses, laboratory tests, treatments, referral to specialist, sociodemographic and lifestyles information.

Sample size

In the SIDIAP database, we have over 350 000 patients with cancer, of which 171 275 correspond to the subtypes considered in the study. Furthermore, we estimate that

approximately 400 000 patients could be exposed to MS. Assuming an OR=1.3 (power of 80%, alpha risk 5%, no losses, 18% controls exposed to MS and four controls per case), we would need a minimum of 939 cases of cancer and 3756 controls for the main objective. This study involves all cases in the SIDIAP, and thus, we exceed the minimum cancer cases required. There are more than 2000 patients for each type of cancer registered in SIDIAP and included in the study, with the exception of Hodgkin's disease. In this case, we will have approximately 725 patients, and assuming an OR=1.3, the power will be 69%.

Study population and inclusion/exclusion criteria

All participants in the SIDIAP database of ≥ 40 years of age collected from 1 January 2006 to 31 December 2017.

The case – control study aims to analyse the cases of cancer that have been exposed to MS or to 0, 1 or 2 single components of MS and evaluate if the risk of MS on cancer is greater than the risk provided by 1 or 2 components. Patients with incident cancer between 1 January 2008 and 31 December 2017 will be selected. It is required that the cancer case has to be exposed for a minimum of two years to the MS; in other words, the onset of exposure to MS must be at least two years before the diagnosis of cancer. Secondary cancers and metastases will be excluded. The date of the diagnosis of cancer will be considered the index date. Four controls will be selected for each case, considering as index date of the control the date of the selection of the case. The onset of the exposure to MS in the controls, as in the cases, must begin at least two years before to index date. Each paired case– control will be of the same sex and age (± 1 year).

The cohort of patients diagnosed with MS selected in the case–control study will be followed, the time elapsed until the onset of cancer will be evaluated and the cancer-free time will be thus calculated and compared by sex.

Study variables

MS and components

For the construction of the variable MS, the criteria defined by the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity^{1 26 27} published by Alberti *et al* in 2009 was used:

1. High blood pressure (defined using the International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, version 10 (ICD-10) codes): I10–I15 or dispensed pharmacological treatment of any antihypertensive drug or blood pressure $\geq 130/85$ mm Hg.
2. Waist circumference ≥ 102 cm for men and ≥ 88 cm for women.
3. HDL-Cholesterol (High Density Lipoprotein) or drug treatment for reduced HDL-C or blood levels <40 mg/dL in men and <50 mg/dL in women.
4. Triglycerides ≥ 150 mg/dL.

5. Fasting glucose levels ≥ 100 mg/dL.

For the diagnosis of MS, at least 3 of 5 cardiometabolic parameters are required.

MS and its components will be used to construct a composite variable: 0, 1, 2 and ≥ 3 (MS) components.

The first pathological value of one of these variables registered in the database will be taken as the reference date, and from that moment, it will be considered that a patient is exposed to this factor in a constant and fixed manner until the end of the study. In a sensitivity analysis, we will consider two measures of parameters separated at least by 2 weeks (maximum 1 year) to ensure that the patient has that pathological component of MS.

We will assume two considerations in relation to the WHO definition of MS²⁷: since we anticipate that waist circumference will be mostly unavailable for the majority of individuals, we will also consider a body mass index >30 kg/m² as an MS component. Since this represents a strong limitation, we will perform a sensitivity analysis including only those individuals who have a registered waist circumference measurement in the database.

A first diagnosis can indicate the first time a condition is recorded in the data base but not necessarily the moment from which the patient is exposed to a specific condition. Specifically, this situation is a fact in those cases where the data of registration is in 2006, when the data start to be collected in the database. For this reason, we will carry out a sensitivity analysis including only those patients who have the first registration of a component from 2007.

Cancer case

We will use the ICD-10 to define cancer and we will only consider incident cases. We will select the most prevalent types of cancer with published evidence of association with MS such as colon (ICD-10 code: C18), rectum (ICD-10 code: C20), prostate (ICD-10 code: C61), liver (ICD-10 code: C22), bladder (ICD-10 code: C67), endometrium (ICD-10 code: C54), pancreas (ICD-10 code: C25) and breast (ICD-10 code: C50). Although few published data are available, we will also include lung cancer (ICD-10 code: C34) and kidney cancer (ICD-10 code: C64) because of their high prevalence. Finally, we will include types of cancer for which little evidence available, which might also be associated with MS such as thyroid cancer (ICD-10 code: C73), Hodgkin disease (ICD-10 code: C81), non-Hodgkin lymphoma (ICD-10 code: C82–85) and leukaemias (ICD-10 code: C91–95).

Other covariables

We will retrieve the following variables from the SIDIAP: sex; age; the MEDEA index ("Mortalidad en áreas pequeñas Españolas y Desigualdades Socioeconómicas y Ambientales": a deprivation index for urban census sectors that identifies the areas with the most unfavourable socioeconomic conditions, categorised in quintiles)²⁸; smoking (non-smoker, smoker and ex-smoker); alcohol consumption calculated in standard units (the categories are determined by an alcohol calculator incorporated

Table 1 Study variables from the SIDIAP database in Catalonia, 2006–2017

	Variables	Period
Main variable (independent)	Metabolic syndrome. Components: HBP, waist circumference, BMI, HDL, TG and fasting glucose.	First diagnosis 2006–2017. First diagnosis 2006–2017 of 0, 1, 2 MS components and no diagnosis of 3 MS components.
Dependent variable	Incident cancers: ICD-10 codes and location.	Incident cancer 2008–2017 (at least 2 years of exposure).
Covariables	Sex, age, the MEDEA index, smoking status, alcohol consumption, physical activity, drugs, urban/rural setting, number of visits to the GP, number of pregnancies, age at menarche and menopause.	Collected 2 years before cancer diagnosis

MEDEA index: deprivation index for urban census sectors that identifies the areas with the most unfavourable socioeconomic conditions. BMI, body mass index; GP, general practitioner; HDL, high-density lipoprotein; HBP, high blood pressure; ICD-10, International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems, version 10; MS, metabolic syndrome; SIDIAP, Information System for the Development of Research in Primary Care; TG, triglycerides.

into the electronic clinical record) (no alcohol, low, moderate and high consumption); physical activity (none, low, moderate and high); use of drugs (ATC classification system (Anatomical Therapeutic Chemical Classification) and information collected from drugs dispensed in pharmacies); area (rural and urban); number of visits to the primary healthcare centre; number of pregnancies; age at menarche; and menopause (yes/no) and its date. These data will be collected at least two years before the diagnosis of cancer.

A summary of the variables collected from SIDIAP is presented in [table 1](#).

Statistical analysis

Descriptive statistics will be used for each variable to identify asymmetric distributions. The continuous variables will be analysed as mean (SD) or median (25th and 75th centiles) based on the normality/non-normality of the distribution, and categorical variables will be described as percentages. To evaluate baseline differences, the appropriate statistics will be applied based on the type of variable and their distribution (χ^2 , F-distribution, Student's t-distribution, analysis of variance, Mann-Whitney U and Kruskal-Wallis).

For the case–control study, we will carry out a logistic regression model adjusted for the potential confounders described in the covariables section to analyse the risk of MS on cancer and the risk of cancer comparing the effect of MS versus the individual components of MS. A descriptive analysis will determine the time elapsed between exposure to MS to cancer event. Kaplan-Meier curve will be computed by each sex and logrank, and Breslow tests will be applied to compare curves.

The analysis will be stratified by type of cancer.

Sensitivity analysis:

1. Two measures will be necessary to consider a value of specific factor as pathological.
2. We will conduct an analysis in those cases that waist circumference is registered.

3. We will conduct an analysis with those patients who in 2006 have not registered any parameter and the first registration is in 2007.

All analyses will be carried out with the statistical packages SPSS V.24 and Stata V.15.

Patient and public involvement

The study is based on real world data in which the anonymity and confidentiality of the data are guaranteed. Even so, although patient are not involved in the development of study, patient involvement will be guaranteed in the dissemination of data through different channels of communication, adapting the results of the study to citizen participation and adapting it to the natural language of citizens/patients. The dissemination of the possible effects of the MS on cancer risk can be useful to encourage citizens to reduce MS through and improvement of lifestyles.

This study is not a randomised clinical trial.

DISCUSSION

This project will contribute new evidence on the association between MS and 14 site-specific cancers in a large database containing the electronic primary care records of approximately 6 million people in Catalonia during the 2006–2017 period.

Recent studies have suggested that MS might be a risk factor for different cancer sites. However, to date, the role of MS in cancer development is still uncertain. The possible link between MS and cancer has been scarcely studied in our setting.

MS can be modulated by adopting healthy lifestyles that reduce obesity, cholesterol and blood pressure. Since cancer is one of the main causes of mortality worldwide, the possible association with MS could have a significant clinical and financial impact on health services. If the results of the study show that there is a statistically significant association, these results will be added to existing

recommendations on cancer, the risk of MS as a whole rather than only the risk originating from individual MS components. The training of primary care physicians and nurses will be enhanced by the results of this study, specifically with regard to cancer risk factors and the reduction of MS by means of healthy lifestyles.

We foresee the following potential limitations in this study: the possible underestimation of the prevalence of some diseases and a left truncation, that is, the onset of some diseases and risk factors will remain unknown since the database starts in 2005, when in reality the diagnosis of MS or some of its components might precede this date. In addition, we need to take into account the possible under-recording and quality of variables in the primary care setting and the lack of data on diet, a lifestyle item that can affect MS components and cancer risk. Data on cancer diagnoses in the SIDIAP database have been shown to be reliable, as shown in preliminary results from a validation study performed in collaboration with two populations' cancer registries in Catalonia (results still not published). Another possible limitation is the difficulty in obtaining adequate controls. The design of the study with paired controls selected from the SIDIAP minimises this potential bias.

Author affiliations

¹Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Spain

²Foundation Network of Study Groups of Diabetes in Primary Care (redGDPS), Sabadell, Spain

³Primary Care Centre Sant Martí de Provençals. Primary Care Management Barcelona Ciutat, Catalan Institute of Health, Barcelona, Spain

⁴CAP Salou, Institut Català de la Salut, Tarragona, Spain

⁵Universitat Autònoma de Barcelona, Bellaterra, Cerdanyola del Vallès, Spain

Acknowledgements We would like to thank the Catalan Institute of Health and SIDIAP, which provided the database for the study. We would also like to thank Dr Núria Malats (Centro Nacional de Investigaciones Oncológicas, Madrid, Spain) and Dr Heinz Freisling (International Agency for Research on Cancer, Lyon, France) for their contribution in the study design. We would like to thank Eulàlia Farré for English proofreading.

Contributors All authors contributed to the design, revised the study protocol and approved the final version. DP, TL-J and TD-S drafted the study protocol. DP obtained the funding as team leader. All authors have read and approved the final manuscript.

Funding The project received a research grant from the Carlos III Institute of Health, Ministry of Economy and Competitiveness (Spain), awarded on the 2017 call under the Health Strategy Action 2013–2016 of the National Research Program oriented to Societal Challenges, within the Technical, Scientific and Innovation Research National Plan 2013–2016 (reference PI17/00914), cofunded with European Union ERDF funds (European Regional Development Fund). TD-S is funded by the Department of Health of the Generalitat de Catalunya, awarded on the 2016 call under the Strategic Plan for Research and Innovation in Health (PERIS) 2016–2020, modality incorporation of scientists and technologists, with reference SLT002/16/00308.

Competing interests None declared.

Ethics approval The protocol of the study was approved by IDIAP's clinical research ethics committee.

Provenance and peer review Not commissioned; externally peer reviewed.

Author note The data and variables of study are included in the electronic primary care records included in the Information System for Research in Primary Care (SIDIAP) (www.sidiap.org) and registered in the Catalan Authority of Data Protection (APDCAT). This anonymous database, described in the methodology section, is used for research projects.

Open access This is an open access article distributed in accordance with the Creative Commons Attribution Non Commercial (CC BY-NC 4.0) license, which permits others to distribute, remix, adapt, build upon this work non-commercially, and license their derivative works on different terms, provided the original work is properly cited, appropriate credit is given, any changes made indicated, and the use is non-commercial. See: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>.

REFERENCES

- Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, *et al.* Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation* 2009;120:1640–5.
- Ford ES, Giles WH, Dietz WH. Prevalence of the metabolic syndrome among US adults: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey. *JAMA* 2002;287:356–9.
- Fernández-Bergés D, Cabrera de León A, Sanz H, *et al.* Metabolic syndrome in Spain: prevalence and coronary risk associated with harmonized definition and WHO proposal. DARIOS study. *Rev Esp Cardiol* 2012;65:241–8.
- Gualar-Castillón P, Pérez RF, López García E, *et al.* Magnitude and management of metabolic syndrome in Spain in 2008–2010: the ENRICA study. *Rev Esp Cardiol* 2014;67:367–73.
- Blanc-Lapierre A, Spence A, Karakiewicz PI, *et al.* Metabolic syndrome and prostate cancer risk in a population-based case-control study in Montreal, Canada. *BMC Public Health* 2015;15:913.
- Harding J, Sooriyakumaran M, Anstey KJ, *et al.* The metabolic syndrome and cancer: Is the metabolic syndrome useful for predicting cancer risk above and beyond its individual components? *Diabetes Metab* 2015;41:463–9.
- Chen Y, Zhang L, Liu W, *et al.* Case-control study of metabolic syndrome and ovarian cancer in Chinese population. *Nutr Metab* 2017;14:21.
- Esposito K, Chiodini P, Colao A, *et al.* Metabolic syndrome and risk of cancer: a systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care* 2012;35:2402–11.
- Fiori E, Lamazza A, De Masi E, *et al.* Association of liver steatosis with colorectal cancer and adenoma in patients with metabolic syndrome. *Anticancer Res* 2015;35:2211–4.
- Montella M, Di Maso M, Crispo A, *et al.* Metabolic syndrome and the risk of urothelial carcinoma of the bladder: a case-control study. *BMC Cancer* 2015;15:720.
- Esposito K, Chiodini P, Capuano A, *et al.* Effect of metabolic syndrome and its components on prostate cancer risk: meta-analysis. *J Endocrinol Invest* 2013;36:132–9.
- Gacci M, Russo GI, De Nunzio C, *et al.* Meta-analysis of metabolic syndrome and prostate cancer. *Prostate Cancer Prostatic Dis* 2017;20:146–55.
- Gatta G, van der Zwan JM, Casali PG, *et al.* Rare cancers are not so rare: the rare cancer burden in Europe. *Eur J Cancer* 2011;47:2493–511.
- Li C, Liu P, Liu L, *et al.* Metabolic syndrome in hematologic malignancies survivors: a meta-analysis. *Med Oncol* 2015;32:422.
- Bhaskaran K, Douglas I, Forbes H, *et al.* Body-mass index and risk of 22 specific cancers: a population-based cohort study of 5.24 million UK adults. *Lancet* 2014;384:755–65.
- Stocks T, Lukanova A, Johansson M, *et al.* Components of the metabolic syndrome and colorectal cancer risk; a prospective study. *Int J Obes (Lond)* 2008;32:304–14.
- Stocks T, Van Hemelrijck M, Manjer J, *et al.* Blood pressure and risk of cancer incidence and mortality in the Metabolic Syndrome and Cancer Project. *Hypertension* 2012;59:802–10.
- Mendonça FM, de Sousa FR, Barbosa AL, *et al.* Metabolic syndrome and risk of cancer: which link? *Metabolism* 2015;64:182–9.
- Abbasi F, Brown BW, Lamendola C, *et al.* Relationship between obesity, insulin resistance, and coronary heart disease risk. *J Am Coll Cardiol* 2002;40:937–43.
- Jafri H, Alsheikh-Ali AA, Karas RH. Baseline and on-treatment high-density lipoprotein cholesterol and the risk of cancer in randomized controlled trials of lipid-altering therapy. *J Am Coll Cardiol* 2010;55:2846–54.
- Esposito K, Chiodini P, Capuano A, *et al.* Metabolic syndrome and endometrial cancer: a meta-analysis. *Endocrine* 2014;45:28–36.
- Kriegmair MC, Mandel P, Porubsky S, *et al.* Metabolic Syndrome Negatively Impacts the Outcome of Localized Renal Cell Carcinoma. *Horm Cancer* 2017;8:127–34.

23. Bolívar B, Fina Avilés F, Morros R, *et al.* [SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research]. *Med Clin* 2012;138:617–21.
24. Giugliano D, Ceriello A, Esposito K. Are there specific treatments for the metabolic syndrome? *Am J Clin Nutr* 2008;87:8–11.
25. García-Gil MM, Hermosilla E, Prieto-Alhambra D, *et al.* Construction and validation of a scoring system for the selection of high-quality data in a Spanish population primary care database (SIDIAP). *Inform Prim Care* 2011;19:135–45.
26. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III). *JAMA* 2001;285:2486–97.
27. Grundy SM, Brewer HB, Cleeman JI, *et al.* Definition of metabolic syndrome: report of the National Heart, Lung, and Blood Institute/ American Heart Association conference on scientific issues related to definition. *Circulation* 2004;109:433–8.
28. Felicitas Domínguez-Berjón M, Borrell C, Cano-Serral G, *et al.* Construcción de un índice de privación a partir de datos censales en grandes ciudades españolas (Proyecto MEDEA). *Gac Sanit* 2008;22:179–87.