



Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social

ISSN: 0443-5117

ISSN: 2448-5667

revista.medica@imss.gob.mx

Instituto Mexicano del Seguro Social

México

Quiroga-Morales, Luis Aarón; Sat-Muñoz, Daniel; Martínez-Herrera, Brenda Eugenia;
Ramírez-Pineda, Jorge Luis; Leal-Cortés, Caridad Aurea; Portilla-de Buen, Eliseo;
Trujillo-Hernández, Benjamín; Salazar-Páramo, Mario; Balderas-Peña, Luz Ma. Adriana

Enfermedad mamaria benigna y riesgo de cáncer de
mama: sobrepeso-obesidad, bioquímica, antropometría

Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro
Social, vol. 58, núm. 1, Sup., 2020, Julio, pp. 4-12

Instituto Mexicano del Seguro Social

Distrito Federal, México

DOI: <https://doi.org/10.24875/RMIMSS.M21000110>

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=457769373002>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc

Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Enfermedad mamaria benigna y riesgo de cáncer de mama: sobrepeso-obesidad, bioquímica, antropometría

Breast benign disease and breast cancer risk. Overweight-obesity, biochemical, anthropometry

Luis Aarón Quiroga-Morales¹, Daniel Sat-Muñoz², Brenda Eugenia Martínez-Herrera³, Jorge Luis Ramírez-Pineda⁴, Caridad Aurea Leal-Cortés⁵, Eliseo Portilla-de Buen⁵, Benjamín Trujillo-Hernández⁶, Mario Salazar-Páramo⁷ y Luz Ma. Adriana Balderas-Peña^{8*}

Resumen

Introducción: la inflamación, las alteraciones metabólicas y antropométricas del fenómeno sobrepeso-obesidad son factores de riesgo para cáncer de mama (CaM) particularmente en mujeres con enfermedad mamaria benigna proliferativa (EMBP).

Objetivo: describir los niveles de adipocitocinas, alteraciones metabólicas y antropométricas en la EMBP y su papel como estimadores de riesgo para CaM en una población con prevalencia de sobrepeso-obesidad de más del 70%.

Material y métodos: estudio transversal analítico en 27 mujeres con CaM y 27 con EMBP. Se realizó diagnóstico nutricional, antropometría y cálculo del índice cintura-talla (ICT); determinación sérica de adipocitocinas, insulina, glucosa y estimación de HOMA IR. Se calcularon promedio y desviaciones estándar, correlaciones de Pearson y Spearman; Odds Ratio (OR) e intervalos de confianza mediante regresión logística como estimadores de riesgo de CaM. Se consideró significativo un valor de $p < 0.05$.

Abstract

Background: The immunologic, metabolic and anthropometric disturbances of overweight-obesity phenomena are risk factors to breast cancer (BC), particularly in proliferative benign breast disease women (PBBD).

Objective: To describe the adipocytokine levels, metabolic alteration and anthropometric characteristics in PBBD and its role as risk estimator to BC in a population with high overweight-obesity prevalence.

Material and methods: A cross-sectional study. We realized nutritional diagnosis, anthropometry, and we calculated the waist-height rate (WHR); serum measurement of adipocytokines, insulin and glucose and, HOMA IR determination in 27 PBBD and 27 BC women. We calculated mean, standard deviation, Pearson and Spearman correlation coefficients, Odds Ratio (OR) and confidence intervals through logistic regression as risk estimators of BC; $p < 0.05$ values were considered significant.

¹Instituto Iberoamericano de Ciencias del Deporte y el Movimiento Humano. Guadalajara, Jalisco; ²Universidad de Guadalajara, Facultad de Medicina, Departamento de Morfología. Guadalajara, Jalisco; ³Instituto Mexicano del Seguro Social, Hospital General de Zona No. 2 "Dr. Francisco Padrón Puyou", Departamento de Nutrición y Dietética. San Luis Potosí, San Luis Potosí; ⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Especialidades, Departamento Clínico de Servicios de Prevención y Promoción de la Salud para Trabajadores del Instituto Mexicano del Seguro Social. Guadalajara, Jalisco; ⁵Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro de Investigación Biomédica de Occidente, División de Investigación Quirúrgica. Guadalajara, Jalisco; ⁶Universidad de Colima, Facultad de Medicina, Programa de Maestría y Doctorado en Ciencias Médicas. Colima, Colima; ⁷Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Especialidades, División de Investigación en Salud. Guadalajara, Jalisco; ⁸Instituto Mexicano del Seguro Social, Centro Médico Nacional de Occidente, Hospital de Especialidades, Unidad de Investigación Biomédica 02. Guadalajara, Jalisco. México

Correspondencia:

*Luz Ma. Adriana Balderas Peña
E-mail: luz.ma.adriana@gmail.com;
lmabp@yahoo.com.mx

Fecha de recepción: 20/05/2019

Fecha de aceptación: 04/02/2020

DOI: 10.24875/RMIMSS.M21000110

Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2020;58 Supl 1:S4-12
<http://revistamedica.imss.gob.mx/>

2448-5667 / © 2020 Instituto Mexicano del Seguro Social. Publicado por Permayer. Éste es un artículo open access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Resultados: la edad del grupo EMBP fue menor. No se observaron diferencias en adipocitocinas ni antropometría (excepto el diámetro humeral fue mayor en CaM). Se observaron mayores niveles de insulina en CaM, y mayor porcentaje de mujeres con $ICT > 0.5$. El $ICT > 0.5$ + edad > 50 fueron estimadores de riesgo para CaM.

Conclusión: un $ICT > 0.5$ en mujeres mayores de 50 años podría ser un estimador antropométrico de riesgo de CaM en mujeres con EMBP.

Palabras clave: Obesidad; Enfermedades de la Mama; Síndrome Metabólico; Adipoquinas; Antropometría

Results: Mean age in the PBBD group was minor than BC group, the humeral diameter was greater in BC group women. We did not find differences in anthropometry or adipocytokine levels; in both groups, the predominant somatotype was the endo-mesomorphic. We found higher insulin levels in BC group and a higher percentage of women with $WHR > 0.5$ too. The $WHR > 0.5$ + age over 50 were considered risk estimators to develop breast cancer in PBBD women group.

Conclusion: The $WHR > 0.5$ in women with PBBD over 50 years old could be considered an anthropometric risk estimator to develop BC.

Keywords: Obesity; Breast Diseases; Metabolic Syndrome; Adipokines; Anthropometry

Introducción

La enfermedad mamaria benigna proliferativa (EMBP) con transformación del epitelio mamario y elevada frecuencia de aberraciones cromosómicas se ha asociado a un mayor riesgo de desarrollo de cáncer de mama (CaM).^{1,2} Esto se ha observado con mayor frecuencia en mujeres obesas, con elevación de marcadores inflamatorios y atipia, lo que enfatiza el papel de estos fenómenos en la transformación maligna del epitelio mamario.³

Autores como Hillers *et al.*, plantean que las células mamarias adiposas de origen mesenquimatoso con capacidad de diferenciación a diversos linajes,⁴ pueden inducir una transformación maligna del epitelio mamario asociado a una expresión elevada de factor de crecimiento insulínico tipo 1 (IGF-1). En este proceso se plantea la participación de leptina y adiponectina, ambas relacionadas con un aumento en la densidad mamaria.⁵

Este contexto muestra una relación epidemiológica, clínica y biológica entre el fenómeno sobrepeso-obesidad, las alteraciones metabólicas y el comportamiento de los niveles séricos de adipocitocinas, con la EMBP y el CaM; por ello, las mujeres con antecedentes de EMBP confirmada a través de biopsia, constituyen un grupo de interés para realizar tamizaje dirigido, el cual, paralelo a estrategias preventivas que impacten en la composición corporal, pudieran llegar a reducir el riesgo de desarrollar CaM.³

Por ello, el objetivo de este trabajo es describir el papel de las adipocitocinas, las alteraciones metabólicas y las antropométricas como estimadores de riesgo para CaM en mujeres con EMBP provenientes de una población con prevalencia elevada de sobrepeso-obesidad ($> 70\%$).

Material y métodos

Estudio transversal analítico, en mujeres con sospecha de CaM de la consulta de Oncología quirúrgica de los Hospitales del complejo Centro Médico Nacional de Occidente (CMNO) del Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS), en el periodo comprendido del 1 de enero de 2014 al 31 de diciembre de 2016. Las mujeres se agruparon acorde al resultado del estudio histopatológico confirmatorio en EMBP o CaM, en una proporción 1:1, estimando un tamaño de muestra de 27 pacientes por grupo, con un nivel de confianza del 95%, poder estadístico de 80%, una precisión de 5.72 en las diferencias esperadas en los niveles de insulina sérica, considerando como base el reporte de Han, *et al.*⁶ y una varianza de 48.02. Se excluyeron aquellas pacientes con antecedentes de otra neoplasia maligna diagnosticada con anterioridad, con enfermedades crónicas relacionadas a insuficiencia orgánica, enfermedades autoinmunes, o contraindicaciones para el empleo de bioimpedancia eléctrica. Todas accedieron a participar en el estudio a través del otorgamiento de su consentimiento informado por escrito.

Procedimientos de laboratorio

Las muestras sanguíneas se obtuvieron después de ocho horas de ayuno; se tomaron dos muestras: una enviada al laboratorio hospitalario para la determinación de glucemia y la segunda reservada para obtener suero y preservar alícuotas de 500 mL a -20°C , hasta el momento de su procesamiento. En estas últimas se midió insulina, leptina, visfatina y resistina, a través de paneles multiprueba de inmunoensayos Bio-Plex Pro No. 171A7001M y Bio-Plex Pro No. 171A7003M para

adiponectina (BIO-RAD, EUA), los cuales fueron procesados de acuerdo con la descripción de las instrucciones contenidas en el manual correspondiente. Los resultados de los paneles fueron reportados en picogramos (pg) por mL, en caso de que fuera necesario se realizó la conversión a unidad de reporte estándar.

El día de la obtención de la muestra sanguínea se realizó la evaluación antropométrica de las pacientes, y se obtuvo la información demográfica y clínica. El grupo de mujeres con CaM, se subclasificó por la presencia, o no, de receptores hormonales y por la etapa clínica al momento del diagnóstico. En ambos grupos se identificó a las mujeres según su estado hormonal (premenopáusicas o posmenopáusicas, de acuerdo con la Guía de Práctica Clínica: Diagnóstico y tratamiento de la perimenopausia y postmenopausia),⁷ índice de masa corporal (IMC), sensibilidad a la insulina por HOMA IR < 3 (calculado acorde a $[(\text{glucosa} \times \text{insulina})/405]$ ⁸ e índice cintura-talla (ICT ≥ 0.5) como factor de riesgo cardiovascular.

Antropometría y análisis de la composición corporal

La antropometría, fue realizada por un antropometrista nivel III de la *International Society for the Advancement of Kineanthropometry* (ISAK), de acuerdo con el manual de referencia.⁹ La estatura se midió con un estadímetro (Seca 213) con una sensibilidad de 0.1 cm; el peso y la composición corporales fueron determinados con una báscula digital, previamente calibrada, y dotada de una sensibilidad de hasta 0.1 kg (Tanita BF 601, Japan). Se utilizó un plicómetro Harpenden (British Indicators, Ltd., Londres) con una sensibilidad de 0.1 mm y una presión constante de 10 mm,² para la valoración de los ocho pliegues cutáneos (tríceps, subescapular, bíceps, cresta ilíaca, supraespinal, abdominal, muslo anterior y pierna medial). El IMC se obtuvo utilizando la fórmula: peso corporal (kg)/altura (m²), un IMC ≥ 30 fue considerado obesidad. El índice cintura-cadera (ICC) se determinó utilizando la fórmula: perímetro de cintura (cm)/perímetro de cadera (cm); mientras que el índice cintura-talla (ICT) utilizó la fórmula: perímetro de la cintura (cm)/estatura (cm),¹⁰ un ICT > 0.5 se consideró factor de riesgo cardiovascular. Todas las medidas se efectuaron por triplicado, de forma no consecutiva y utilizando el promedio como valor final.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS versión 21. Los resultados fueron descritos

en promedio y desviación estándar. Para la comparación entre los grupos se utilizó *t* de Student. Las variables cualitativas se reportaron en proporciones y porcentajes, y se usó la prueba de Chi cuadrada para comparar las frecuencias entre los grupos; en valores esperados menores a 5, se empleó la prueba exacta de Fisher.

Se analizó la asociación entre variables a través del cálculo de la correlación de Pearson (*r*P) (en variables cuantitativas) y Rho de Spearman (entre variables ordinales o variables ordinales y cuantitativas). Se calculó *Odds Ratio* (OR) como estimador del riesgo de CaM, a través de un modelo de regresión binaria logística; en el modelo se incluyeron como potenciales estimadores aquellos en los que el valor *p* de la correlación fue ≤ 0.2 . Se muestran los resultados del análisis crudo y del análisis ajustado. Valores de *p* < 0.05 fueron considerados significativos.

Resultados

Se estudiaron 54 mujeres, 27 con EMBP y 27 con CaM en diferentes etapas clínicas (EC) [I: 6 pacientes (11.1%), II: 13 (24.1%), III: 7 (13%) y IV: 1 (1.9%)], con un patrón de expresión predominante de receptores hormonales (RH) [receptores estrógeno (RE): 74.1% (*n* = 20; *p* = 0.013); receptores progesterona (RP): 63% (*n* = 17; *p* = 0.143); expresión de Her2-Neu: 18.5% (*n* = 5; *p* = 0.078)].

La edad al momento del diagnóstico fue de 46.33 años en pacientes con EMBP frente a 54.07 años en pacientes con CaM (*p* = 0.013).

Se identificó el diagnóstico de DM2 en los expedientes de tres mujeres (una con EMBP dos con CaM). A la par se identificó un 44.3% de mujeres con resistencia a la insulina y 33.3% con hiperinsulinemia en las mujeres con CaM. En el grupo de mujeres con EMBP el porcentaje de resistencia a la insulina y con hiperinsulinemia corresponde en ambos casos al 25.9%

En el grupo de pacientes con CaM, el estado hormonal predominante fue la posmenopausia (70.37%), comparado con el 44.5% en mujeres con EMBP (*p* = 0.049); pese a estas diferencias entre grupos, en cuanto a la edad y el estado hormonal, el porcentaje de sobrepeso-obesidad en ambos grupos de pacientes fue superior al 70%. Las mujeres con obesidad alcanzaron el 48.1% de las mujeres con CaM y el 25.9% de aquellas con EMBP, el somatotipo predominante en ambos grupos fue el endomesomórfico (EMBP: 85.2% frente a CaM: 74.1%, *p* = 0.419).

Cuadro I. Resultados del análisis de composición corporal por bioimpedancia en mujeres con EMBP y CaM

	EMBP (n = 27)		CaM (n = 27)		p*
	Promedio	(DE)	Promedio	(DE)	
Índice de masa corporal (kg/m ²)	28.34	(± 6.04)	29.31	(± 6.92)	0.586
Peso (kg)	72.33	(± 16.75)	71.29	(± 16.17)	0.817
Porcentaje de grasa total (%)	38.24	(± 6.27)	38.69	(± 7.05)	0.804
Porcentaje de grasa tronco (%)	35.67	(± 7.65)	36.87	(± 7.16)	0.554
Masa muscular total (kg)	41.18	(± 5.96)	40.99	(± 5.69)	0.907

*Estadístico de prueba t de Student; nivel de significancia: 0.05.

No se observaron diferencias entre grupos en el estudio de composición corporal por bioimpedancia (Cuadro I) o por antropometría (Cuadro II). El diámetro humeral es significativamente mayor en el grupo de pacientes con CaM respecto al grupo EMBP [6.19 (± 0.56) centímetros frente a 5.83 (± 0.54) centímetros; $p = 0.022$]. No hubo diferencia significativa ($p = 0.512$) en el ICT de las mujeres con EMBP [0.56 (± 0.09)] comparado con las mujeres con CaM [0.57 (± 0.09)] ($p = 0.512$). El ICT ³ 0.5 estuvo presente en el 59% de las mujeres con EMBP frente al 85% de las mujeres con CaM.

Los niveles séricos de adipocitocinas (leptina, adiponectina, resistina y visfatina), glucosa e índice HOMA-IR no mostraron diferencias significativas entre los grupos, sin embargo, a pesar de no haber alcanzado significancia estadística, la insulina mostró un comportamiento clínico diferente entre los grupos (CaM = 35.41 mU/mL frente a EMBP = 13.18 mU/mL; $p = 0.069$) (Cuadros III-IV).

La correlación entre los valores de adipocitocinas y otros indicadores metabólicos y antropométricos mostró una asociación significativa entre los niveles de visfatina y la medida del diámetro humeral ($rP = -0.295$; $p = 0.031$) y de los niveles de leptina con el pliegue abdominal ($rP = 0.286$; $p = 0.036$) en la todas las mujeres estudiadas (Cuadro V). En el grupo de pacientes con CaM se observó una correlación significativa entre la adiponectina ($rP = 0.397$; $p = 0.04$) y la resistina ($rP = 0.457$; $p = 0.016$) con el pliegue abdominal, y una correlación de 0.555 ($p = 0.004$) entre el porcentaje de expresión de RE, RP, y Her2-Neu con los niveles de adiponectina ($rP = 0.701$; $p = 0.000$). Se identificó un patrón similar entre la expresión de RP y el HOMA-IR ($rP = 0.400$; $p = 0.047$), con una tendencia a la

asociación entre la expresión de receptores hormonales y las alteraciones de metabólicas en las mujeres con CaM.

Con base en estos hallazgos se calcularon *Odds Ratio* para estimar el riesgo de desarrollo de CaM en mujeres con EMBP; se identificaron tanto la edad y el diámetro humeral como estimadores del riesgo de desarrollo de CaM en las mujeres con EMBP (cuadro VI).

En el modelo ajustado de regresión se pudo identificar la edad + elevación de niveles séricos de insulina y a la edad + resistencia a la insulina (con base en HOMA IR); así como un ICT ³ 0.5 + edad < 50 años como potenciales factores de riesgo en el desarrollo de CaM en las mujeres con EMBP (Cuadro VI).

Discusión

A través de los resultados no se identificaron diferencias significativas en los niveles de adipocitocinas séricas, características antropométricas ni metabólicas en una muestra de mujeres con EMBP y CaM seleccionadas a partir de una población con una prevalencia de sobrepeso-obesidad superior al 70%.¹¹

Las características metabólicas diferenciales entre EMBP y CaM fueron la presencia de hiperinsulinemia y de HOMA-IR >3; antropométricamente lo fue el ICT > 0.5 (59.3% en el grupo de EMBP y 85.2% en el de CaM; $p = 0.033$).

En este estudio observamos que el 74.01% ($n = 20$) de las mujeres se diagnostican en etapa clínica localmente avanzada (ECII: 48.15%, ECIII: 25.92%), y que del total de pacientes, más del 60% tuvieron tumores positivos a receptores hormonales (RE: 74.1%; $n = 20$ y RP: 63%; $n = 17$); hallazgos que coinciden con los de Oh H et al;¹² este grupo enfatiza del papel que

Cuadro II. Descripción antropométrica de mujeres con EMBP y CaM

	EMBP (n = 27)		CaM (n = 27)		p*
	Promedio	(DE)	Promedio	(DE)	
Circunferencia de brazo contraído (cm)	32.56	(± 5.1)	32.61	(± 5.36)	0.968
Cintura (cm)	88.93	(± 13.15)	89.27	(± 12.19)	0.923
Cadera (cm)	104.93	(± 12.00)	104.38	(± 12.32)	0.868
Pliegue cutáneo tricipital (mm)	25.12	(± 6.38)	24.13	(± 7.87)	0.612
Pliegue cutáneo subescapular (mm)	26.02	(± 7.08)	26.40	(± 10.92)	0.879
Pliegue cutáneo bicipital (mm)	17.97	(± 7.39)	16.94	(± 8.07)	0.629
Pliegue abdominal (mm)	31.32	(± 7.22)	30.78	(± 8.46)	0.804
Diámetro del húmero (cm)	5.83	(± 0.54)	6.19	(± 0.56)	0.022
Diámetro del fémur (cm)	8.81	(± 1.07)	9.15	(± 1.02)	0.228
Índice cintura/cadera (ICC)	0.84	(± 0.06)	0.85	(± 0.063)	0.511
Índice cintura/talla (ICT)	0.56	(± 0.09)	0.57	(± 0.09)	0.512

*Estadístico de prueba t de Student; nivel de significancia: 0.05.

Cuadro III. Niveles de leptina, adiponectina en mujeres con EMBP y con CaM

	EMBP (n = 27)		CaM (n = 27)		p
	Mediana	(Intervalo intercuartil)	Mediana	(Intervalo intercuartil)	
Leptina (ng/mL)	9.7	(4.9 - 16.6)	7.6	(4.1 - 19.6)	0.959
Razón leptina/IMC	0.42	(0.2 - 0.8)	0.22	(0.15 - 0.55)	0.183
Adiponectina (mg/mL)	54.6	(25 - 142)	24.9	(24.9 - 90.8)	0.869
Razón adiponectina/IMC	0.21	(0.08 - 0.35)	0.17	(0.09 - 0.49)	0.749
Razón leptina/adiponectina	1.8	(0.83 - 6.9)	1.3	(0.4 - 4.6)	0.272

*Estadístico de prueba U de Mann-Whitney; nivel de significancia: 0.05.

juegan los esteroides sexuales, la aromatización periférica de los mismos en el tejido adiposo y su efecto en el control de la proliferación celular y la apoptosis del epitelio mamario en las mujeres con un aumento del tejido adiposo y EMBP o CaM.^{13,14}

En los hallazgos también se observó que el riesgo de desarrollar CaM en mujeres con EMBP e ICT > 0.5 el OR es de 5.3 (IC95%: 1.219 - 23.073; $p = 0.026$), a lo que se agrega el riesgo de la enfermedad mamaria benigna por sí misma, que puede alcanzar un OR de hasta 7.3 (IC95%: 2.68 - 19.86);¹³ lo que nos hace replantear el seguimiento al que deben estar sujetas las mujeres portadoras de EMBP con sobrepeso u obesidad.^{15,16}

Otros hallazgos antropométricos, como un diámetro humeral significativamente ($p = 0.033$) mayor en las mujeres con CaM, puede relacionarse con el hecho de que el sobrepeso y la obesidad pueden favorecer un incremento de la masa ósea y su aumento en la densidad mineral en ese tejido. Llama la atención que pese a la diferencia el IMC es similar en ambos grupos, pero únicamente en las mujeres con cáncer de mama los diámetros óseos son mayores, esto a pesar de que el 70% de ellas son posmenopáusicas. Esta aparente contradicción biológica puede deberse a un aumento en los niveles de estrona sérica a través de la aromatización periférica, lo cual explica parcialmente el

Cuadro IV. Resistina, visfatina, HOMA-IR, insulina y glucosa sérica, en mujeres con EMBP y CaM

	EMBP (n = 27)		CaM (n = 27)		p
	Mediana	(Intervalo intercuartil)	Mediana	(Intervalo intercuartil)	
Resistina (ng/mL)	3.97	(2.4-5.1)	3.8	(2.6-4.5)	0.815
Visfatina (ng/mL)	2.3	(1.9-3.4)	2.3	(1.9-2.9)	0.959
Insulina (mUI/mL)	24.25	(10.8-135)	39.43	(14.2-238.6)	0.341
Glucosa (mg/dL)	95	(85-102)	98	(84-104)	0.671
HOMA-IR	0.9	(0.32-4.5)	1.4	(.48-5.8)	0.267

*Estadístico de prueba U de Mann-Whitney; nivel de significancia: 0.05.

Cuadro V. Asociación de los niveles séricos de leptina, adiponectina, visfatina y resistina con %G, %GT, PCT, PSE y PA en mujeres con EMBP y CaM

	%G rP (p)	%GT rP (p)	PCT rP (p)	PSE rP (p)	PA rP (p)
Mujeres con enfermedad mamaria benigna					
Leptina	-0.168 (0.402)	-0.051 (0.802)	0.078 (0.699)	-0.171 (0.394)	-0.300 (0.129)
Adiponectina	-0.071 (0.725)	-0.083 (0.679)	-0.038 (0.849)	0.011 (0.956)	0.013 (0.947)
Visfatina	-0.045 (0.825)	-0.008 (0.970)	0.167 (0.405)	-0.046 (0.819)	-0.099 (0.624)
Resistina	-0.015 (0.941)	0.189 (0.345)	-0.075 (0.710)	0.025 (0.901)	0.005 (0.979)
Mujeres con cáncer de mama					
Leptina	0.066 (0.742)	0.177 (0.377)	-0.028 (0.157)	-0.033 (0.871)	-0.309 (0.117)
Adiponectina	0.072 (0.720)	-0.020 (0.922)	0.017 (0.933)	0.136 (0.500)	0.397 (0.040)*
Visfatina	0.136 (0.499)	-0.247 (0.213)	-0.005 (0.980)	-0.040 (0.841)	-0.060 (0.768)
Resistina	-0.033 (0.870)	0.026 (0.896)	-0.046 (0.818)	-0.292 (0.140)	0.457 (0.016)*

*%G: Porcentaje de grasa total; %GT: Porcentaje de grasa en tronco; PCT: Pliegue cutáneo tricipital; PSE: Pliegue subescapular; PA: Pliegue abdominal; rP: Correlación de Pearson.

efecto del tejido adiposo sobre el hueso en las mujeres con cáncer de mama.

Otra condición fisiológica asociada con el mayor diámetro óseo puede ser el aumento de los niveles circulantes de insulina, la cual puede ejercer efectos mitogénicos directos sobre los osteoblastos,¹⁷ con el consecuente incremento en los diámetros óseos, a lo que se agregan las interacciones complejas entre factores metabólicos (como leptina, adiponectina, osteocalcina) y las cargas mecánicas a través de la fuerza muscular y el peso corporal.¹⁸

La leptina, secretada por los adipocitos, favorece la formación ósea, lo que en otros estudios se ha asociado de forma directa e indirecta con el área transversal del fémur y la densidad mineral ósea por volumen.¹⁸ En el caso de nuestro estudio, donde los diámetros fueron tomados por antropometría, habrá que considerar, en una segunda fase, la realización de estudios

complementarios, como la densitometría ósea para consolidar estos hallazgos.

En el grupo de mujeres con CaM, se identificó una relación significativa tanto de la adiponectina como la resistina con el pliegue abdominal, concordando con las observaciones descritas por Solís Trapala *et al.*¹⁸ y Sun *et al.*,¹⁹ lo que apoya que el hecho de que el cáncer de mama comparte con el complejo sindrómico resistencia a la insulina-DM2, alteraciones metabólicas comunes como un aumento en los niveles de citocinas proinflamatorias, insulina, e IGF, además de modificaciones en la secreción de leptina/adiponectina; y características fenotípicas como la obesidad.^{20,21}

Durante la transformación maligna, las células neoplásicas maximizan el uso de glucosa para sostener una tasa elevada de proliferación/apoptosis;²² lo cual, asociado al incremento de la demanda de nutrientes y la presencia de productos metabólicos alterados,

Cuadro VI. Cálculo de *Odds Ratio* (OR) como estimadores del riesgo de desarrollar CaM en mujeres con EMB

Cálculo de OR no ajustados			
	OR	IC95%	p
Edad	1.066	(1.011 - 1.123)	0.018
Diámetro humeral	3.29	(1.093 - 9.96)	0.034
Índice cintura/talla > 0.5	3.95	(1.006 - 14.654)	0.040
Estado hormonal	2.97	(0.967 - 9.116)	0.057
Modelos ajustados de estimación de riesgo en el desarrollo de CaM en mujeres con EMB			
Modelo	OR	IC95%	p
Edad > 50 años + insulina sérica	1.093	(1.028 - 1.162)	0.005
Resistencia a la insulina + edad > 50 años	3.838	(1.004 - 14.664)	0.049
Índice cintura/talla > 0.5 + edad > 50 años	5.3	(1.219 - 23.073)	0.026

modifica el microambiente y desencadena adaptaciones metabólicas y secretoras en las células no neoplásicas que conforman el estroma cercano,^{20,22,23,24} de una forma similar a la desencadenada por alteraciones como la resistencia a la insulina/DM2. Finalmente, esos cambios comprometen el funcionamiento del tejido adiposo, hepático y muscular, desencadenando un síndrome metabólico que muestra características compartidas con las alteraciones antes mencionadas.^{24,25}

De acuerdo con las observaciones comentadas, las mujeres con EMBP representan un grupo de alto riesgo para CaM,^{26,27,28} particularmente en relación al sobrepeso-obesidad.

Nuestros resultados mostraron que los tumores malignos fueron positivos a receptores hormonales en más del 60%, coincidente con los hallazgos de Key *et al.*, quienes encontraron que a mayor IMC, las mujeres tuvieron mayores concentraciones de esteroides sexuales, lo cual se asoció estadísticamente con el riesgo de CaM.^{28,29} Las observaciones también son coincidentes con el hallazgo de mujeres con resistencia a la insulina o hiperinsulinemia en la población estudiada y el riesgo de desarrollo de CaM

asociado a sus condiciones metabólicas, por lo que es importante hacer énfasis el papel que el sobrepeso y la obesidad juegan en la génesis de enfermedad mamaria benigna y de CaM.

Perspectivas del estudio: la principal limitación del estudio presentado es el tamaño de la muestra, el cual estuvo limitado a 27 pacientes por grupo, lo que hace que los resultados puedan no ser extrapolables a otras poblaciones; sin embargo, como se ha mencionado a lo largo de la discusión, los hallazgos descritos encuentran sustento teórico en estudios de tipo básico, donde se identifica el papel del medio ambiente metabólico en las mujeres que desarrollan cáncer de mama. A largo plazo es importante incrementar el tamaño de muestra estudiado, tanto en mujeres con EMBP, como de mujeres con cáncer de mama; asimismo, es de vital importancia incorporar al estudio a mujeres sin evidencia clínica de patología mamaria, que nos permitan establecer patrones de referencia de normalidad metabólica en nuestra población.

Los autores consideramos que, en poblaciones como la observada en México, con elevada prevalencia de sobrepeso-obesidad, es importante implementar medidas preventivas que tengan como objetivo el logro de modificaciones antropométricas, que permitan mantener un estado de normonutrición y con ello reducir los porcentajes de tejido adiposo en su composición corporal, que coadyuven al logro de un estado metabólico saludable.

Es de esperar que estas medidas logren limitar el sustrato metabólico para la síntesis de esteroides sexuales en la menopausia y posmenopausia, haciendo al sobrepeso y la obesidad factores de riesgo para CaM potencialmente modificables.

Financiamiento

Niveles séricos de TNF-alfa, resistina, leptina, adiponectina y el grado de adiposidad en pacientes con cáncer de mama en las diferentes etapas clínicas”, con número de registro en el Comité Local de Investigación y Ética en Investigación 1301: 2008-1301-10, con sede en la Unidad Médica de Alta Especialidad Hospital del Especialidades del Centro Médico Nacional de Occidente del IMSS, y con número de financiamiento FIS/IMSS/PROT/G12/1133.

Conflicto de intereses

Los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflicto potencial de intereses del Comité Internacional de Editores

de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que para esta investigación no se han realizado experimentos en seres humanos ni en animales.

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que han seguido los protocolos de su centro de trabajo sobre la publicación de datos de pacientes.

Derecho a la privacidad y consentimiento informado. Los autores han obtenido el consentimiento informado de los pacientes y/o sujetos referidos en el artículo. Este documento obra en poder del autor de correspondencia.

Referencias

- Worsham MJ, Raju U, Lu M, Kapke A, Botttrel A, Cheng J, et al. Risk factors for breast cancer from benign breast disease in a diverse population. *Breast Cancer Res Treat*. 2009;118(1):1-7. <https://doi.org/10.1007/s10549-008-0198-8>.
- Lundin CP, Mertens F, Rizou H, Idvall I, Georgiou G, Ingvar C, et al. Cytogenetic changes in benign proliferative and nonproliferative lesions of the breast. *Cancer Genet Cytogenet*. 1998; 107(2):118-20.
- Djuric Z, Edwards A, Madan S, Darga L, Ren J, Blake C, et al. Obesity is associated with atypia in breast ductal lavage of women with proliferative breast disease. *Cancer Epidemiol*. 2009;33(3-4):242-8. <https://doi.org/10.1016/j.canep.2009.07.003>.
- Hillers LE, D'Amato JV, Chamberlin T, Paderta G, Arendt LM. Obesity-Activated Adipose-Derived Stromal Cells Promote Breast Cancer Growth and Invasion. *Neoplasia*. 2018;20(11):1161-1174. <https://doi.org/10.1016/j.neo.2018.09.004>.
- Dossus L, Rinaldi S, Biessy C, Hernandez M, Lajous M, Monge A, et al. Circulating leptin and adiponectin, and breast density in premenopausal Mexican women: the Mexican Teachers' Cohort. *Cancer Causes Control*. 2017;28(9):939-946. <https://doi.org/10.1007/s10552-017-0917-8>.
- Han C, Zhang HT, Du L, Liu X, Jing J, Zhao X, et al. Serum levels of leptin, insulin, and lipids in relation to breast cancer in China. *Endocrine*. 2005;26(1):19-24. <https://doi.org/10.1385/ENDO:26:1:019>.
- Secretaría de Salud. GPC Diagnóstico y tratamiento de la perimenopausia y postmenopausia. México: Instituto Mexicano del Seguro Social; 2013. Disponible en: http://www.cenetec.salud.gob.mx/descargas/gpc/Catalogo-Maestro/019_GPC_ClimatyMenop/SS_019_08_EyR.pdf.
- Turner RC, Mathews DR, Holman RR, Peto J. Relative contributions of insulin deficiency and insulin resistance in maturity-onset diabetes. *Lancet*. 1982;1(8272):596-8. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(82\)91753-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(82)91753-6).
- Stewart A, Marfell-Jones M, Olds T, de Ridder JH. International Standards for Anthropometric Assessment. 3era ed. Lower Hutt, Nueva Zelanda: International Society for the Advancement of Kinanthropometry; 2011. 115 p.
- Li WC, Chen IC, Chang YC, Loke SS, Wang SH, Hsiao KY. Waist-to-height ratio, waist circumference, and body mass index as indices of cardiometabolic risk among 36,642 Taiwanese adults. *Eur J Nutr*. 2013 Feb;52(1):57-65. <https://doi.org/10.1007/s00394-011-0286-0>.
- International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. Population fact sheets: Mexico [Internet]. Francia: WHO; 2018 [Citado 2018 Noviembre 20]. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/today/fact-sheets-populations?population=484 and sex=2#collapse1>.
- Oh H, Eliassen AH, Wang M, Smith-Warner SA, Beck AH, Schnitt SJ, et al. Expression of estrogen receptor, progesterone receptor, and Ki67 in normal breast tissue in relation to subsequent risk of breast cancer. *NPJ Breast Cancer*. 2016;2. pii: 16032. <https://doi.org/10.1038/npjbcancer.2016.32>.
- McPherson K, Steel CM, Dixon JM. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ*. 2000;321(7261):624-8.
- Visscher DW, Frank RD, Carter JM, Vierkant RA, Winham SJ, Heinzen EP, et al. Breast Cancer Risk and Progressive Histology in Serial Benign Biopsies. *J Natl Cancer Inst*. 2017;109(10). <https://doi.org/10.1093/jnci/djx035>.
- World Health Organization (WHO). Global action plan for the prevention and control of noncommunicable diseases 2013-2020. Ginebra, Suiza: WHO; 2013. [Fecha de consulta: 19 de noviembre de 2018]: [103 p]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/94384/1/9789241506236_eng.pdf?ua=1.
- Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco JA, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. [Internet]. Instituto Nacional de Salud Pública. 2013. Disponible en: <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>.
- Kontogianni MD, Dafni UG, Routsias JG, Skopouli FN. Blood leptin and adiponectin as possible mediators of the relation between fat mass and BMD in perimenopausal women. *J Bone Miner Res*. 2004;19(4):546-51.
- Solis-Trapala I, Schoenmakers I, Goldberg GR, Prentice A, Ward KA. Sequences of Regressions Distinguish Nonmechanical from Mechanical Associations between Metabolic Factors, Body Composition, and Bone in Healthy Postmenopausal Women. *J Nutr*. 2016 Mar 9. pii: jn224485. <https://doi.org/10.3945/jn.115.224485>.
- Sun X, Casbas-Hernandez P, Bigelow C, Makowski L, Joseph Jerry D, Smith Schneider S, et al. Normal breast tissue of obese women is enriched for macrophage markers and macrophage-associated gene expression. *Breast Cancer Res Treat*. 2012;131(3):1003-12. <https://doi.org/10.1007/s10549-011-1789-3>.
- García-Jiménez C, García-Martínez JM, Chocarro-Calvo A, De la Vieja A. A new link between diabetes and cancer: enhanced WNT/ β -catenin signaling by high glucose. *J Mol Endocrinol*. 2013;52(1):R51-66. <https://doi.org/10.1530/JME-13-0152>.

21. Ali AS, Ali S, Ahmad A, Bao B, Philip PA, Sarkar FH. Expression of microRNAs: potential molecular link between obesity, diabetes and cancer. *Obes Rev.* 2011;12(12):1050-62. doi: 10.1111/j.1467-789X.2011.00906.x.
22. Collier HA. Is cancer a metabolic disease? *Am J Pathol.* 2014;184(1):4-17. <https://doi.org/10.1016/j.ajpath.2013.07.035>.
23. Argilés JM, Busquets S, Stemmler B, López-Soriano FJ. Cancer cachexia: understanding the molecular basis. *Nat Rev Cancer.* 2014;14(11):754-62. <https://doi.org/10.1038/nrc3829>.
24. Tworoger SS, Eliassen AH, Kelesidis T, Colditz GA, Willett WC, Mantzoros CS, et al. Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2007;92(4):1510-6.
25. Posso M, Corominas JM, Serrano L, Román M, Torá-Rocamora I, Domingo L, et al; BELE Study Group. Biomarkers expression in benign breast diseases and risk of subsequent breast cancer: a case-control study. *Cancer Med.* 2017;6(6):1482-1489. <https://doi.org/10.1002/cam4.1080>.
26. Newman LA, Stark A, Chitale D, Pepe M, Longton G, Worsham MJ, et al. Association Between Benign Breast Disease in African American and White American Women and Subsequent Triple-Negative Breast Cancer. *JAMA Oncol.* 2017; 3(8):1102-1106. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2016.5598>.
27. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, Travis RC, Brinton LA, Helzlsouer KJ, et al; Endogenous Hormones and Breast Cancer Collaborative Group. Steroid hormone measurements from different types of assays in relation to body mass index and breast cancer risk in postmenopausal women: Reanalysis of eighteen prospective studies. *Steroids.* 2015;99(PtA):49-55. <https://doi.org/10.1016/j.steroids.2014.09.001>.
28. Cintolo-Gonzalez JA, Braun D2, Blackford AL, Mazzola E, Acar A, Plichta JK, et al. Breast cancer risk models: a comprehensive overview of existing models, validation, and clinical applications. *Breast Cancer Res Treat.* 2017;164(2):263-284 DOI: <https://doi.org/10.1007/s10549-017-4247-z>.
29. Rodrigo C, Tennekoon KH, Karunanayake EH, De Silva K, Amarasinghe I, Wijayasiri A. Circulating leptin, soluble leptin receptor, free leptin index, visfatin and selected leptin and leptin receptor gene polymorphisms in sporadic breast cancer. *Endocr J.* 2017;64(4):393-401. <https://doi.org/10.1507/endocrj.EJ16-0448>.

Cómo citar este artículo:

Quiroga-Morales LA, Sat-Muñoz D, Martínez-Herrera BE, Ramírez-Pineda JL, Leal-Cortés CA, Portilla-de Buen E *et al.* Enfermedad mamaria benigna y riesgo de cáncer de mama: sobrepeso-obesidad, bioquímica, antropometría. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2020;58 Supl 1:S4-12.