

## Trabajos Originales

## FACTORES DE RIESGO CONVENCIONALES Y EMERGENTES EN CÁNCER DE MAMA: UN ESTUDIO EN PACIENTES POSMENOPÁUSICAS

Andrea Mariel Actis <sup>1a,b</sup>, Rosa María Bergoc <sup>2a</sup>, Ángel Quartucci <sup>3</sup>, Delia Outomuro <sup>4</sup>.

<sup>1</sup> Departamento de Bioquímica Humana, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires. <sup>2</sup> Laboratorio de Radioisótopos, Departamento de Físico-Matemática, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad de Buenos Aires. <sup>3</sup> Servicio de Ginecología del Hospital General de Agudos Dr. Enrique Tornú. <sup>4</sup> Departamento de Humanidades Médicas, Facultad de Medicina, Universidad de Buenos Aires, Buenos Aires, Argentina.

<sup>a</sup> Bioquímica. <sup>b</sup> Farmacéutica.

## RESUMEN

*Antecedentes:* Dentro de los factores de riesgo (FR) para el desarrollo del cáncer de mama (CM), algunos son invariables, como la edad, antecedentes familiares de CM, historia reproductiva, etc., y los denominaremos FR convencionales (FRC). Los relacionados con hábitos socioculturales y del cuidado de la salud, pueden ser modificados para disminuir su aporte al desarrollo de CM, como la obesidad y el sedentarismo, y los denominaremos FR emergentes (FRE), debido al aumento de su prevalencia. *Objetivo:* Evaluar la presencia de factores de riesgo convencionales y emergentes en una muestra de pacientes posmenopáusicas con CM y su posible implicancia en la evolución de la enfermedad. *Métodos:* Se entrevistaron 50 PPCM de los servicios de ginecología de dos hospitales de la Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina. Se obtuvieron los datos de peso, talla, circunferencia de cintura (Ci), antecedentes clínicos y familiares, nivel de colesterol, insulina y estradiol plasmático. *Resultados:* La frecuencia de factores de riesgo convencionales fueron: antecedentes familiares 20%; menopausia tardía 4%; menarca precoz 27%; nuliparidad 10%; lactancia nula 20%. La frecuencia de factores de riesgo emergentes fueron: sobrepeso y obesidad 70%; sedentarismo 86%; Ci anormal 80%; hipercolesterolemia 65%; hipertensión 32%; hiperinsulinemia 20%; hiperestrogenemia 60%. *Conclusiones:* La mayoría de las pacientes posmenopáusicas con CM no presentaba alta incidencia de FRC, detectándose un elevado porcentaje de FRE. La asociación entre hiperinsulinemia, obesidad e hiperestrogenemia, puede resultar importante en el entendimiento de respuestas anormales a los tratamientos hormonales y la evolución de la enfermedad.

**PALABRAS CLAVE:** *Factores de riesgo, obesidad, cáncer de mama, circunferencia de cintura, hipertensión arterial*

## SUMMARY

*Background:* Among risk factors (RF) for breast cancer (BC) development, some of them are considered invariable, such as age, breast cancer family history, reproductive history, etc., and we named them conventional risk factors (CRF). There are other RF, related with cultural habits and health care, that can be modify to diminish their impact on BC development, such as obesity and sedentarism. We named these latter emergent risk factors (ERF) due to their prevalence increment. *Objective:* To record the prevalence of CRF and ERF in a sample of postmenopausal breast cancer patients and its possible association with the

evolution of their illness. *Methods:* 50 postmenopausal breast cancer patients from gynecological services of two different hospitals of Buenos Aires City (Argentina) were interviewed. We registered weight, height, waist circumference (WC), personal and familiar clinical history. Serum levels of cholesterol, insulin and estradiol were also measured. *Results:* CRF: family history 20%; late menopause 4%; early menarche 27%; nulliparity 10%; no breast feeding 20%. ERF: overweight and obesity 70%; sedentarism 86%; abnormal WC 80%; hypercholesterolemia 65%; hypertension 32%; hyperinsulinemia 20%; hyperestrogenemia 60%. *Conclusions:* Most of postmenopausal breast cancer patients did not present high incidence of CRF, but we detected an elevated percentage of ERF. We emphasize that the association of hyperinsulinemia, obesity and hyperestrogenemia in postmenopausal breast cancer patients could result an important topic in understanding abnormal responses to hormone treatments and illness evolution.

**KEY WORDS:** *Risk factors, obesity, breast cancer, waist circumference, arterial hypertension*

## INTRODUCCIÓN

En Argentina, el cáncer de mama (CM) es el tipo de cáncer más frecuente en mujeres. Según datos del Ministerio de Salud de la Nación la tasa de mortalidad en el período 1997-2001, fue de 20,4 por 100.000, casi el doble que la tasa de muerte por cáncer de útero que fue de 10,7 por 100.000 (1). Comparaciones internacionales revelaron que el cáncer de mama es más común entre mujeres norteamericanas y europeas, siendo las tasas de incidencia de cuatro a siete veces más altas que en otros países. Estudios epidemiológicos indican claramente la importancia del medio ambiente y de los factores culturales (2,3).

Es sabido que el desarrollo de CM es el resultado de una confluencia de factores de distinta índole. Por ello, sólo se pueden estimar los posibles factores de riesgo (FR) para el desarrollo de esta enfermedad (4). En este trabajo se propone diferenciar a los FR en convencionales y emergentes. Los convencionales son aquellos aceptados en la clínica y se caracterizan por ser no modificables, como la edad, los antecedentes familiares de CM, etc. En cambio, consideramos emergentes a aquellos relacionados con los hábitos socioculturales como la obesidad y el sedentarismo. En la Tabla I se presentan los FR convencionales y las observaciones pertinentes sobre edad, período fértil, nuliparidad, lactancia y antecedentes de CM (5-7).

**Tabla I**  
**FACTORES DE RIESGO (FR) CONVENCIONALES EN CÁNCER DE MAMA (CM)**

FR Convencional	Observaciones
Edad	Se acepta que el riesgo de padecer de CM aumenta con la edad. Actualmente se acepta que la edad de riesgo es a partir de los 50 años (4).
Periodo fértil	Hay consenso de que el riesgo de contraer CM es mayor cuando la edad de la menarca ocurre antes de los 12 años (menarca precoz) y/o cuando la edad de la menopausia es superior a los 55 años (menopausia tardía), lo cual indica una mayor exposición a estrógenos ováricos (5).
Nuliparidad	Las mujeres con un embarazo a término antes de los 20 años tienen la mitad de riesgo de sufrir CM que aquellas que nunca los tuvieron, o que aquellas que fueron madres por primera vez después de los 35 años (4).
Lactancia	Se acepta que cuanto más duradera es la lactancia materna menor es el riesgo de contraer CM, considerándose protector un lapso mayor a 6 meses, ya que se acorta el período de exposición a estrógenos ováricos (12, 13).
Antecedentes familiares de CM	El riesgo de contraer la enfermedad es de casi el doble cuando se tiene familiares de primer grado con CM, aunque la mayoría se produce en pacientes sin antecedentes familiares de la enfermedad (14).

Se han descrito factores que disminuyen el riesgo para esta enfermedad: la multiparidad, la menopausia precoz, la menarquia tardía, el primer embarazo a término antes de los 30 años, la lactancia prolongada, etc. Todas estas condiciones implican una disminución del estímulo proliferativo que ejercen los estrógenos sobre la glándula mamaria (8).

La Organización Mundial de la Salud (OMS) recomienda mantener un índice de masa corporal (IMC) inferior a 25 para conservar la salud y prevenir enfermedades (9). La obesidad representa una condición que favorece el desbalance hormonal, siendo común la hiperinsulinemia asociada a la obesidad como fenómeno de resistencia a la insulina (10,11). Luego de la menopausia, el tejido adiposo es el principal productor de estrógenos debido a su actividad aromataza; por ello los niveles de estrógenos en mujeres posmenopáusicas obesas son 50 a 100% más altos que en las mujeres con peso adecuado (12). Se sabe que niveles altos de estrógenos estimulan el crecimiento de las células tumorales de la mama en mujeres posmenopáusicas (13). Por otro lado, la hiperinsulinemia incrementa los niveles del factor de crecimiento simil-insulina tipo 1 (IGF-1) y los estrógenos aumentan la sensibilidad de las células mamarias hacia este factor (9,14).

La OMS considera al IMC como indicativo de obesidad (9). El riesgo de contraer CM aumenta con el incremento del peso corporal (15). La distribución de la masa adiposa también parece modificar el riesgo, siendo éste superior cuando la localización es abdominal (16).

La obesidad abdominal, denominada también "tipo androide", es uno de los signos de la insulino-resistencia que estaría vinculada al riesgo de contraer CM. Los cambios metabólicos asociados a la insulino-resistencia y, en particular, la producción de citoquinas por el tejido adiposo, serían las principales causas del comportamiento agresivo de los CM que se desarrollan en personas obesas (17). En este sentido, la medida de la circunferencia de cintura (Ci) estaría asociada positivamente con los niveles de estrógenos y negativamente con la globulina transportadora de hormonas esteroides (SHBG) (18,19).

De 22 estudios realizados sobre riesgo de CM y actividad física, 17 de ellos muestran una relación inversa entre esos parámetros (20). El ejercicio físico ocasiona la pérdida de masa adiposa y el aumento de la masa muscular, disminuyendo los niveles de estrógenos, insulina y factores de crecimiento circulantes (21,22). Entre otros hábitos socioculturales se acepta que el consumo de grasas y alcohol, así

como también el hábito tabáquico podrían aumentar el riesgo de desarrollar CM (23-25).

Sobre la base de estos antecedentes, el objetivo de este trabajo es determinar en pacientes con diagnóstico de CM la presencia de factores de riesgo convencionales y emergentes para esta patología.

## PACIENTES Y MÉTODO

De la población hospitalaria de los servicios de ginecología de dos hospitales de la Ciudad de Bs. As., Argentina, se seleccionaron un total de 50 pacientes posmenopáusicas con diagnóstico histológico de CM, todas ellas firmaron el correspondiente consentimiento informado. Las pacientes se dividieron en 2 grupos según el estadio de su enfermedad utilizando la clasificación TMN de la Comisión Americana de Cáncer (26): estadios bajos (I y II A) 64%; estadios altos (IIB a IV) 36%. Se excluyeron a las pacientes que padecían otros tipos de cánceres, diabetes tipo I y II, trastornos tiroideos, enfermedad poliquística del ovario, enfermedad de Cushing, a las mayores de 75 años y a las que recibieron tratamiento con corticoides por un período mayor a 6 meses.

Las pacientes seleccionadas fueron entrevistadas individualmente. Se completó un cuestionario con datos personales, antecedentes clínicos, hábito de fumar, consumo de alcohol, frecuencia de actividad física, historia reproductiva, colesterolemia, tensión arterial, encuesta alimentaria y las siguientes medidas antropométricas: a) Peso, utilizando balanzas mecánicas con tallímetro incorporado (sin calzado y con prendas livianas), resultado registrado en kilogramo. b) Talla, utilizando los tallímetros incorporados a las balanzas (paciente de pie, erigida, descalza, pies y rodillas juntos, cabeza alineada en plano de Frankfort; medición efectuada al finalizar una inspiración máxima), resultado registrado en metro. c) Circunferencia de cintura (Ci), se midió a la altura umbilical con una cinta métrica inextensible metálica, específica para medir perímetros, 3 mediciones consecutivas, obteniéndose el promedio en cm. Con los datos de peso y talla se obtuvo el IMC correspondiente a cada paciente de la muestra y se lo relacionó con las demás variables estudiadas. Los datos de IMC y Ci fueron evaluados según la última clasificación propuesta por la OMS (9) (Tablas II y III, respectivamente). Se cumplieron los requisitos bioéticos universalmente aceptados para investigación y se respetó la ley 25.326 de protección de datos personales de la República Argentina.

**Tabla II**  
**RELACIÓN ENTRE EL IMC Y EL GRADO DE OBESIDAD, DE ACUERDO CON LA CLASIFICACIÓN DE LA OMS (9)**

IMC	Clasificación
< 18,5	Bajo peso
18,5 - 24,9	Normopeso
25 - 29,9	Sobrepeso
30 - 34,9	Obesidad tipo I
35 - 39,9	Obesidad tipo II
≥ 40	Obesidad mórbida

**Tabla III**  
**RELACIÓN ENTRE CIRCUNFERENCIA DE CINTURA (Ci) Y RIESGO, DE ACUERDO CON LA RECOMENDACIÓN DE LA OMS (9)**

Ci (cm)	Clasificación
≤ 79	Bajo riesgo
80 a 87	Riesgo incrementado
≥ 88	Riesgo alto

*Determinación de insulina y estrógenos circulantes:* extracción de sangre en ayunas colectadas en tubo con EDTA (ácido etilendiaminetetracético). Los sueros se congelaron a -20°C y se conservaron fraccionados hasta el procesamiento. Los niveles de insulina se determinaron por radioinmunoanálisis (RIA) empleando reactivos con marca radioactiva de <sup>125</sup>I (International CIS, France). La radioactividad de la fracción unida se midió con un espectrómetro de centelleo sólido previamente calibrado y con controles de calidad actualizados. Los niveles de estrógenos determinados por RIA empleando reactivos con marca radioactiva tritjada (3H). La radioactividad de la fracción unida se midió con un espectrómetro de centelleo líquido calibrado. En ambos casos las muestras se procesaron por duplicado y se aplicaron los controles de calidad intra y extra-ensayos adecuados.

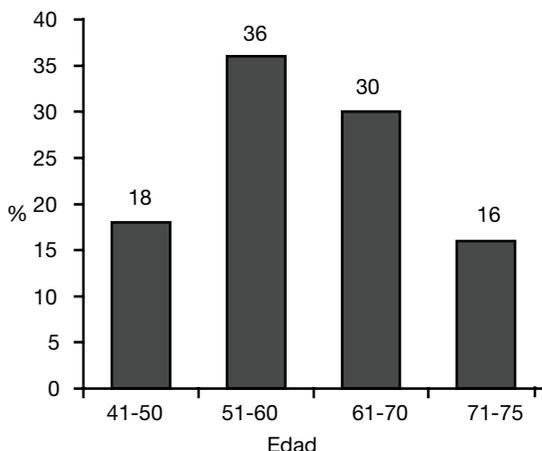
*Análisis estadístico:* realizado con el programa Statistix 7. Se trabajó con un nivel de significación

$\alpha$  de 0,05. Para las variables cuantitativas (edad, edad de la menarca y de la menopausia, tiempo de lactancia, etc.) se utilizaron intervalos de confianza del 95% para la media. Para medir la asociación entre hipertensión y obesidad e hipertensión y Ci se realizó el test para diferencia de proporciones y sus correspondientes intervalos de confianza del 95%. Para inferir los porcentajes de sobrepeso y obesidad en la población menopáusica se utilizó el test para una proporción y sus intervalos de confianza del 95%. Para medir la asociación entre IMC y estado, IMC e insulina, estado e insulina se utilizó el test de Chi cuadrado.

## RESULTADOS

La edad de las pacientes según rangos se presenta en la Figura 1; el 36% de ellas se ubica en el rango de 51-60 años.

El análisis de los FR emergentes mostró que el 70% de las pacientes presentó sobrepeso u obesidad ( $p=0,003$ ; IC 95%: 56,2-83,7%) (Figura 2). Con base en los criterios de la OMS, el 80% de las pacientes presentaron valores anormales de Ci ( $p<0,001$ ; IC 95%: 67,9-92%). El 34% presentaba una Ci entre los 79 y 87 cm y un 46% presentaba más de 88 cm. El 32% presentaba hipertensión arterial (HTA) y el 65% tenía niveles elevados de colesterol (>200 mg/dl). Al comparar los IMC de las pacientes hipertensas con los de las normotensas, se observaron diferencias no significativas, pero sí de relevancia clínica, ya que casi el 38% de las hipertensas presentaban un IMC>30 y de las normotensas menos del 15% presentaba dichos valores.



**Figura 1.** Porcentaje de pacientes con cáncer de mama en los distintos rangos de edad.

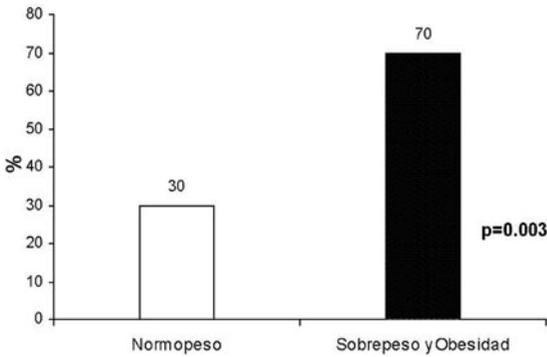


Figura 2. Porcentaje de pacientes según la clasificación del IMC.

Hubo diferencias estadísticamente significativas al comparar Ci entre hipertensas y normotensas: de las pacientes hipertensas, el 75% tenía una Ci superior a los 88 cm y de las pacientes normotensas sólo el 35% tenía una Ci superior a dicho valor (p=0,003).

Se determinaron marcadas tendencias sin ser estadísticamente significativas entre estadio tumoral y nivel de insulina (Figura 3, p=0,12); entre nivel de obesidad y estadio tumoral (Figura 4, p=0,17) y entre nivel de insulina e IMC (Figura 5, p=0,19).

Los niveles séricos de estradiol medidos por RIA presentaron valores comprendidos entre 11,9 y 128 pg/ml, observándose un alto porcentaje (60%, p=0,03) de pacientes con niveles superiores a 14 pg/ml, considerado como valor de referencia para la menopausia (Figura 6).

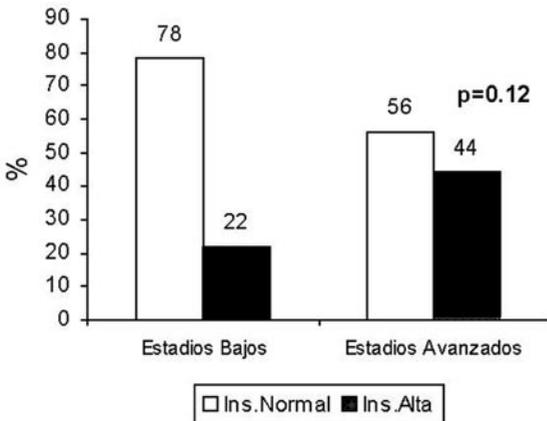


Figura 3. Porcentaje de pacientes con insulinemias normales y altas, según estadios tumorales.

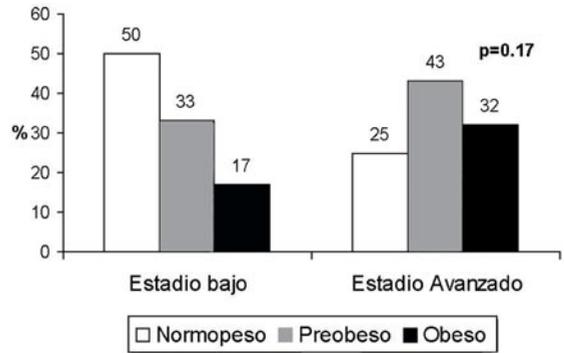


Figura 4. Niveles de IMC y estadio tumoral

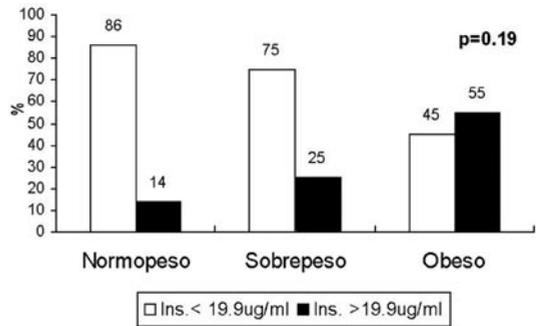


Figura 5. Niveles de insulina según el IMC.

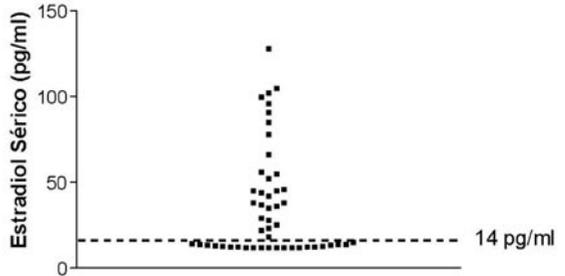


Figura 6. Niveles séricos de estradiol

**DISCUSIÓN**

Hemos clasificado a los FR en CM en convencionales y emergentes, teniendo en cuenta que, dado que los emergentes están relacionados con hábitos socioculturales y del cuidado de la salud, tal vez puedan ser modificados ya sea para la prevención del CM o para mejorar su pronóstico. Debido a que los FR convencionales dependen fuertemente de la genética y de la historia reproductiva de cada mujer, los consideramos inalterables. Los FR emergentes representan factores de poca importancia

cuando su incidencia poblacional es baja, pero en las condiciones de vida actuales a nivel mundial, tanto la obesidad como el sedentarismo presentan un incremento alarmante. Por este motivo, su impacto como FR en CM también está en aumento y su denominación como emergentes indica precisamente que emergen en un contexto sociocultural que favorece el sedentarismo y la sobrealimentación (27,28).

En Argentina, existen escasos datos sobre la prevalencia de sobrepeso y obesidad en adultos. En un trabajo realizado por la Sociedad Argentina de Nutrición (SAN) en más de 10.000 individuos de ambos sexos, se observó que el sobrepeso y la obesidad en Argentina superan el 55% (29). Por su parte, la Sociedad Argentina de Obesidad y Trastornos Alimentarios (SAOTA) en encuesta telefónica de los datos de peso y talla de 680 personas que viven en la ciudad de Buenos Aires, determinó que el porcentaje de sobrepeso y obesidad en mujeres fue 38% (30). Sin embargo, es lícito considerar que este porcentaje es superior ya que las personas tienden a sobreestimar su talla y subestimar su peso corporal, según lo indicado por algunos autores (31).

Con respecto a la obesidad y el riesgo de CM no hemos encontrado trabajos publicados sobre estadísticas locales. En EEUU, en un estudio de cohorte se observó que el riesgo relativo (RR) para CM en mujeres con sobrepeso fue de 1,34, incrementándose en las que presentaban obesidad grado I y II a 1,64 y 1,70 respectivamente, alcanzando en las obesas mórbidas un RR de 2,12 (15).

En este trabajo hemos observado que 7 de cada 10 pacientes con CM presentan sobrepeso u obesidad (48% y 22% respectivamente). Aún sin conocimiento de la prevalencia real de sobrepeso y obesidad en la población Argentina, consideramos que este porcentaje es alto, y más grave aún, ya que es debido a expensas de grasa visceral, dado que el 80% de las pacientes presentaba una Ci mayor a 79 cm. Esto indica un aumento del riesgo de trastornos metabólicos, asociados al exceso de grasa visceral, tales como la hiperinsulinemia.

Algunos de los riesgos involucrados en la enfermedad cardiovascular y el síndrome metabólico son compartidos con CM. El exceso de grasa visceral altera la depuración hepática de insulina, favoreciendo la hiperinsulinemia y como consecuencia la resistencia a la insulina, que conduce entre otras cosas, a la hiperglucemia (17). En CM el exceso de grasa visceral también contribuye a elevar los niveles de estrógenos y de citoquinas producidas por el tejido adiposo; entre ellas la leptina, el factor de necrosis tumoral a y la resistina, todos factores

involucrados en el desarrollo y evolución del CM (18).

En la muestra de pacientes analizada se observó que los FR convencionales asociados al CM se presentaron en un bajo porcentaje, menos del 30% presentó una menarca precoz, el 4% tuvo menopausia tardía, el 10% fue nulípara, el 20% tenía antecedentes familiares de CM y el 40% no tuvo lactancia por un período mayor a 6 meses (Tabla IV). Por el contrario los FR emergentes superaron claramente a los convencionales. Es de destacar la importancia de esta observación, ya que, tal como hemos definido a los FR emergentes, es factible actuar sobre ellos y por lo tanto disminuir su peso relativo en el riesgo total.

Los elevados porcentajes de sobrepeso y obesidad que hemos observado fueron acompañados de hiperinsulinemia e hiperestrogenemia. Aunque el porcentaje fue mayor que en las normopeso, no fue estadísticamente significativo, esta circunstancia puede ser atribuida al bajo número de pacientes incluidas en este estudio. Sin embargo, consideramos como relevantes estos resultados dado que ponen de manifiesto en esta población ciertas tendencias ya reconocidas como asociaciones en la bibliografía (13,17). Las hiperinsulinemias predominaron en pacientes con estadios avanzados de CM. Esta situación deberá ser tenida en cuenta, considerando que los estadios avanzados son de peor pronóstico y la insulina puede actuar como un factor de crecimiento promoviendo el desarrollo tumoral (32).

En coincidencia con resultados reportados por otros investigadores (33), hemos observado mayor porcentaje de sobrepeso y obesidad en los estadios tumorales avanzados; sin embargo, la diferencia no fue estadísticamente significativa. Es sabido que la obesidad constituye un factor desfavorable en la evolución del cáncer de mama.

Hemos detectado que el 60% de las pacientes analizadas presentaban niveles elevados de estradiol circulante, coincidentemente con el alto porcentaje que presentaba obesidad abdominal en esta muestra, asumiendo que estos estrógenos son producto de la actividad aromatasa del tejido adiposo.

Finalmente, es importante remarcar que la asociación entre hiperinsulinemia, obesidad e hiperestrogenemia, en pacientes posmenopáusicas, puede resultar importante en el conocimiento para la respuesta a los tratamientos hormonales y la evolución de la enfermedad. Considerando que la muestra estudiada es reducida y que tiene el sesgo de pertenecer a una población hospitalaria, los resultados obtenidos pueden ser útiles en el sentido de orientar medidas de información general. Consideramos

**Tabla IV**  
**FACTOR DE RIESGO CONVENCIONAL (FRC) OBSERVADOS EN LA MUESTRA PARA CÁNCER DE MAMA (CM)**

FRC	Resultado observado
Edad	En la muestra analizada, la edad promedio fue 58 años (IC 95%: 56-60 años siendo el 82% mayor de 50 años (Figura 1).
Período fértil	En la muestra, la edad promedio de la menarca fue de 12,5 años (IC 95%: 12,1 - 13,1), superando los 12 años más del 73% de las pacientes. En relación con la menopausia, la edad promedio de ocurrencia fue de 47 años (IC 95%: 46 - 48 años), menos del 4% tenía una edad superior a los 55 años. Esto significa que el período de exposición promedio a los estrógenos ováricos fue de 34,5 años.
Nuliparidad	En la muestra sólo el 10 % de las pacientes era nulípara, siendo el promedio de 2,2 hijos por paciente (IC 95%: 1,84 - 2,62).
Lactancia	Se observó que la lactancia por un período superior a los 6 meses se realizó en el 60% de las pacientes. Promedio 29 meses (IC 95%: 21,1 - 37,7 meses).
Antecedentes familiares de CM	20 % tenía antecedentes familiares de cáncer de mama.

que sería de suma importancia la educación de las pacientes climatéricas y posmenopáusicas sanas para mantener su peso corporal normal como medida preventiva (34). En las pacientes con sobrepeso y/o obesidad diagnosticadas con CM, la pérdida de peso podría ser un factor de prevención para la reincidencia del tumor al regularizar la insulinemia y otros factores de crecimiento, así como también disminuir el nivel de estrógenos circulantes y citoquinas producidas por el tejido adiposo (31).

## BIBLIOGRAFÍA

1. Matos ED, Loria DI, Zengarini N, Fernandez M, Guevel C, Marconi E. Atlas de Mortalidad por Cáncer en Argentina 1997-2001. Buenos Aires, Argentina. Matos-Loria, 2003.
2. Bernstein A. Emerging patterns in overweight and obesity in Ecuador. *Rev Panam Salud Pública* 2008;24(1):71-4.
3. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Stanczyk FZ, Pike MC. Diabetes and risk of breast cancer in Asian-American women. *Carcinogenesis* 2007;28(7):1561-6.
4. Kumar V, Abbas AK, Fausto N. En: Robbins y Cotran. Patología estructural y funcional. 7ª ed. Madrid, España. Elsevier. 2005.
5. Tryggvadóttir L, Tulinius H, Eyfjord JE, Sigurvinsson T. Breastfeeding and Reduced Risk of Breast Cancer in an Icelandic Cohort Study. *Am J Epidemiol* 2001;154(1):37-42.
6. Russo J, Russo IH. Differentiation and breast cancer. *Medicina* 1997;57(2):81-91.
7. Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Familial breast cancer: collaborative reanalysis of individual data from 52 epidemiological studies including 58,209 women with breast cancer and 101,986 women without the disease. *Lancet* 2001;358(9291):1389-99.
8. Vandenberg LN, Wadia PR, Schaeberle CM, Rubin S, Sonnenschein C, Soto AM. The mammary gland response to estradiol: monotonic at the cellular level, non-monotonic at the tissue-level of organization. *J Ster Biochem Molec Biol* 2006;101(4-5):263-74.
9. World Health Organization. Report of a WHO consultation. Obesity: preventing and managing the global epidemic. *Tech Rep Ser* 2000;894:1-253.
10. Yee D, Lee AV. Crosstalk between the insulin-like growth factors and estrogens in breast cancer. *J Mammary Gland Biol Neoplasia* 2000;5:107-15.
11. Garmendia ML, Pereira A, Alvarado ME, Atalah E. Relation between insulin resistance and breast cancer among Chilean women. *Annals Epidemiol* 2007;17(6):403-409.
12. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol* 1989;129:1120-31.
13. McTiernan A, Rajan KB, Tworoger SS, Irwin M, Bernstein L, Baumgartner R, et al. Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors. *J Clin Oncol* 2003;21(10): 1961-6.
14. Agurs-Collins T, Adams-Campbell LL, Kim KS, Cullen KJ. Insulin-like growth factor-1 and breast cancer risk in postmenopausal African-American women. *Cancer Detect Prev* 2000;24(3):199-206.
15. Calle EE, Thun MJ, Petrelli JM, Rodríguez C, Heath CW. Body mass index and mortality in a prospective cohort of US adults. *N Engl J Med* 1999;341(15):1097-105.

16. Stoll BA. Upper abdominal obesity, insulin resistance and breast cancer risk. *Int J Obes* 2002;26(6):747-53.
17. Rose PD, Komnicou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev* 2004;5(3):153-65.
18. Dagogo-Jack S, Fanelli C, Paramore D, Brothers J, Landt M. Plasma leptin and insulin relationships in obese and nonobese humans. *Diabetes* 1996;45(5):695-8.
19. Levin E, Caruso SP, Actis AM, de Levin RW. New concepts on hormone dependence in breast cancer. *Medicina (Buenos Aires)* 1997;57(1):95-103.
20. McTiernan A, Ulrich C, Slater S, Potter J. Physical activity and cancer etiology: Associations and mechanism. *Cancer Causes and Control* 1998;9(5):487-509.
21. Carpenter CL, Ross RK, Paganini-Hill A, and Bernstein L. Lifetime exercise activity and breast cancer risk among post-menopausal women. *Br J Cancer* 1999;80(11):1852-8.
22. Byers T, Nestle M, McTiernan A, Doyle C, Currie-Williams A, Gansler T, *et al.* American Cancer Society guidelines on nutrition and physical activity for cancer prevention: Reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *Cancer* 2002;52(2):92-119.
23. Wakai K, Dillon DS, Ohno Y, Prihartono J, Budiningsih S, Ramlil M, *et al.* Fat intake and breast cancer risk in an area where fat intake is low: a case-control study in Indonesia. *Int J Epidemiol* 2000;29(1):20-8.
24. Dorgan JF, Baer DJ, Albert PS, Judo JT, Brown ED, Corle DK, *et al.* Serum hormones and the Alcohol-Breast Cancer Association in the Postmenopausal Women. *J Nat Cancer Inst* 2001; 93(9): 710-715
25. Terry PD, Miller AB, Rohan TE. Cigarette smoking and breast cancer risk: a long latency period? *Int J Cancer* 2002;100(6):723-8.
26. American Joint Committee on Cancer: Manual for Staging of Cancer. 5th edition. Philadelphia, PA: Lippincott-Raven Publishers; 1997.
27. Rueda-Clausen CF, Silva FA, Lopez-Jaramillo P. Epidemic of overweight and obesity in Latin America and the Caribbean. *Int J Cardiol* 2008;125(1):111-2.
28. World Health Organization. Global Strategy on Diet, Physical Activity and Health. Geneva: WHO; 2004. Disponible en: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/goals/en/index.html>
29. De Girolami DH, Freylejer C, González C, Mactas M, Slobodianik N, Jáuregui Leyes P, *et al.* Descripción y análisis del Índice de Masa Corporal y Categoría Pondo Estatural (CPE) por edades, en un registro de 10.338 individuos de la República Argentina. Disponible en <http://www.nutrinfo.com/pagina/boletin/2004-02.htm>
30. Fuchs A, Baltar G, Serenellini E, Piana MM, Orlando H, Montero JC, *et al.* Prevalencia de sobrepeso y obesidad por encuesta telefónica en la ciudad de Buenos Aires. Abstract E7 del 4º Congreso Latinoamericano de Obesidad. Buenos Aires, Argentina.
31. Bauza C, Celiz O. Obesidad: causas, consecuencias y tratamiento. 1ª Ed. Córdoba, Argentina. El Emporio Ediciones. 2005.
32. Irwin ML, McTiernan A, Baumgartner RN, Baumgartner KB, Bernstein L, Gilliland FD *et al.* Changes in body fat and weight after a breast cancer diagnosis: influence of demographic, prognostic, and lifestyle factors. *J Clin Oncol* 2005;23(4):774-82.
33. Jen KL, Djuric Z, DiLaura NM, Buisson A, Redd JN, Maranci V, *et al.* Improvement of metabolism among obese breast cancer survivors in differing weight loss regimens. *Obes Res* 2004;12(2):306-12.
34. Jacoby E. The obesity epidemic in the Americas: making healthy choices the easiest choices. *Rev Panam Salud Pública* 2004;15(4):278-84.