“ASOCIACIÓN ENTRE INDICE DE MASA CORPORAL, OBESIDAD METABÓLICA Y PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA DE LA SECRETARIA DE SALUD PUBLICA DE LA MUNICIPALIDAD DE ROSARIO DURANTE EL 2024”

Autora: **Vidallé Dalila**
Tutor de Tesis: Prof. Dr. Pineda Rafael

TESIS DE DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS
UNIVERSIDAD ABIERTA INTERAMERICANA
Marzo 2025

A mi papá y mi mamá, fuente de toda inspiración
A mis hermanos, Gisela, Jessica y Joaquín
A Román , compañero de vida

A mi tutor, Dr. Rafael Pineda. Gracias por su dedicación y apoyo incondicional.

A los colegas médicos y personal sanitario de la Secretaría de Salud de la Municipalidad de Rosario. En especial a la Dra. Maria Encarnación Alonso, Lic. Yanina Zwenger, Lic. Paula Altuna y residentes del servicio de ginecología del Hospital de Emergencias Clemente Alvarez. Con ellos formamos un excelente equipo de trabajo y quiero expresarles un gracias ! a cada uno de ellos, sin su apoyo y colaboración, esta tesis no hubiera sido posible.

A mis pacientes, quienes amables y desinteresadamente participaron del estudio.

Y en especial, a Román, familiares y amigos, que comprendieron mi ausencia a nuestros encuentros habituales. Prometo recompensarlos.

A todos, muchas, muchas gracias !

Dalila Vidallé

▪Resumen

La obesidad está asociada con cambios sistémicos que se han relacionado con la patogénesis del cáncer de mama. Actualmente, el índice de masa corporal es la medida de obesidad más utilizada en los ensayos clínicos. Sin embargo, se ha informado que los trastornos del síndrome metabólico que se asocian clásicamente con un índice de masa corporal elevado ocurren en un subconjunto de personas con un IMC normal, esto sumado al hecho, de que el índice de masa corporal no refleja la composición corporal.

Objetivos: El objetivo principal fue determinar la asociación entre las diferentes definiciones de obesidad: la obesidad por índice de masa corporal (IMC), la obesidad metabólica (MET) y la obesidad por el porcentaje de grasa corporal (PGC) en mujeres con cáncer de mama. Analizamos también la obesidad según las características moleculares y pronósticas del cáncer de mama. ***Método***: Los datos fueron obtenidos de 80 mujeres al diagnóstico de cáncer de mama del sistema de salud público de la ciudad de Rosario. Se realizó un análisis descriptivo de las mediciones y se evaluaron las asociaciones de manera multivariada. ***Resultados***: La obesidad fue altamente prevalente. Encontramos una asociación marginal entre IMC, PGC y MET. Al realizar el análisis multivariado, no observamos asociación entre obesidad MET y el IMC (ROA 1.10, IC95% 0.96 – 1.29). Un aumento unitario en el porcentaje de grasa corporal incrementó las chances de obesidad metabólica en un 28%. (ROA 1.28, IC95% 1.05 – 1.64). ***Conclusiones***: Nuestros resultados demuestran que podemos estar subestimando la obesidad cuando la medimos sólo por IMC, y en consecuencia es probable que se produzca una clasificación errónea del riesgo cardiometabólico y oncológico. Dada la importancia de este factor de riesgo, no solo por influir en la incidencia de cáncer de mama, sino también por su asociación con peores resultados clínicos después del diagnóstico, seria crucial caracterizarlo con mayor precisión.

Palabras Claves - Obesidad, Indice de masa corporal, Síndrome metabólico, Composición corporal, Cáncer de mama.

▪Abstract

Obesity is associated with systemic changes that have been linked to the pathogenesis of breast cancer. Currently, the body mass index (BMI) is the most widely used measure of obesity in clinical trials. However, it has been reported that metabolic syndrome disorders, which are classically associated with elevated BMI, occur in a subset of individuals with a normal BMI. Additionally, BMI does not reflect body composition.
Objectives: The primary objective was to determine the association between different definitions of obesity: BMI-based obesity, metabolic obesity (MET), and obesity based on body fat percentage (BFP) in women with breast cancer. We also analyzed obesity in relation to the molecular and prognostic characteristics of breast cancer. ***Method***: Data were obtained from 80 women diagnosed with breast cancer from the public health system in the city of Rosario. A descriptive analysis of the measurements was conducted, and associations were assessed in a multivariate manner. ***Results***: Obesity was highly prevalent. We found a marginal association between BMI, BFP, and MET. When performing the multivariate analysis, we observed no association between MET obesity and BMI (OR 1.10, 95% CI 0.96 – 1.29). A unit increase in body fat percentage increased the chances of metabolic obesity by 28% (OR 1.28, 95% CI 1.05 – 1.64). ***Conclusions***: Our results suggest that we may be underestimating obesity when measured solely by BMI, which could lead to misclassification of cardiometabolic and oncological risk. Given the significance of this risk factor, not only due to its influence on breast cancer incidence but also its association with worse clinical outcomes after diagnosis, it is crucial to characterize it with greater precision.

Keywords. Obesity, Body Mass Index, Metabolic Syndrome, Body Composition, Breast Cancer.

- Indice.

INTRODUCCION 8

OBJETIVOS 12

MARCO TEORICO 13

Capítulo I. OBESIDAD

1. FISIOPATOLOGIA DE LA OBESIDAD 16
    1.1. Factores Genéticos 16
    1.2. Factores Ambientales 17
    1.3. Balance Energético 18
2. FISIOPATOLOGIA DE LA MORBILIDAD POR OBESIDAD 20
    2.1. Dislipidemia e inflamación 21
    2.2. Resistencia a la insulina 22
    2.3. Lesión vascular 23
    2.4. Enfermedad cardiovascular 23
    2.5. Enfermedad del hígado graso no alcohólico 24
    2.6. Cáncer 24
    2.7. Estrés mecánico 25
3. CLASIFICACION DE LA OBESIDAD 27
    3.1. Obesidad clase 1, 2 y 3 por índice de masa corporal 27
    3.2. Obesidad metabólicamente saludable y no saludable 28
    3.3. Obesidad central 28
    3.4. Obesidad sarcopénica 29
    3.5. Obesidad preclínica y clínica 29
4. TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD 31

Capítulo II. CANCER DE MAMA

1. EPIDEMIOLOGIA 40
2. FACTORES DE RIESGO 41
    2.1. Sexo 42
    2.2. Edad 42
    2.3. Grado de Desarrollo Económico 43
    2.4. Estado hormonal 44
    2.5. Factores de riesgo reproductivos y hormonales 45
    2.6. Factores genéticos y predisposición familiar 46
    2.7. Cambios proliferativos de la mama 47

2.8. Radiación ionizante 47
2.9. Consumo de alcohol 49
2.10. Dieta 49
2.11. Obesidad 50
2.12. Nicotinismo 52
3. PATOLOGIA 52
4. FACTORES PRONOSTICOS Y PREDICTIVOS 54
4.1. TNM 54
4.2. Grado de malignidad histológica 54
4.3. Receptores hormonales 56
4.4. Receptor HER-2 56
4.5. Tasa de proliferación Ki67 57
4.6. Factores pronósticos poligénicos 58
4.7. Respuesta patológica completa 58
5. TIPOS BIOLOGICOS DE CANCER DE MAMA 59
6. TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA 60

Capítulo III. OBESIDAD Y CANCER DE MAMA
1. RELACION CON EL ESTADO MENOPAUSICO 67
2. RELACION CON EL PRONÓSTICO DEL CANCER DE MAMA 68
3. RELACION ENTRE LAS MEDIDAS DE OBESIDAD 69
4. PROMOCION DE LA REDUCCION DE RIESGO 71

JUSTIFICACION 73

MATERIAL Y METODO
1. Diseño del estudio 79
2. Recolección de datos 81
3. Análisis de sangre 81
4. Análisis bioestadísticos 81

RESULTADOS 83

DISCUSION 89

CONCLUSIONES 101

BIBLIOGRAFIA 103

ANEXO
Consentimiento informado 136
Análisis estadístico adicional 138

▪Introducción

La obesidad, definida como un índice de masa corporal (IMC) de 30 kg/m2 o más, es un factor de riesgo para el desarrollo de cáncer de mama con receptor de estrógeno (RE) positivo en mujeres posmenopáusicas [1,2]. Después del diagnóstico de cáncer de mama, la obesidad se asocia con un mayor riesgo de recaída y una disminución de la supervivencia general en todos los subtipos de tumores de mama.[3–6] Un estado inflamatorio en el tejido adiposo mamario (WAT, por sus siglas en inglés) que ocurre en la mayoría de las mujeres con IMC elevado, está asociado con niveles elevados de aromatasa, la enzima limitante de la biosíntesis de estrógenos [7–10]. La aromatasa es un objetivo farmacológico clave tanto para la prevención como para el tratamiento del cáncer de mama, y se cree que su expresión local en el WAT de mama impulsa el crecimiento de tumores en mujeres posmenopáusicas. Hay información que la inflamación del WAT de la mama se asocia con un peor pronóstico para las pacientes con cáncer de mama, incluido un tiempo más corto hasta la recurrencia y una peor supervivencia general [10,11]. La existencia de inflamación WAT mamaria en mujeres libres de cáncer sugiere que su presencia también podría contribuir al desarrollo del cáncer [12].

Se ha implicado a la inflamación en la patogenia de los trastornos asociados con la obesidad que promueven el crecimiento del cáncer de mama [13–21]. Estos incluyen la resistencia a la insulina y otras condiciones agrupadas como síndrome metabólico, por ejemplo, hipertensión, dislipidemia e hiperglucemia en ayunas [22]. Se han llevado a cabo varios ensayos clínicos relacionados con el equilibrio energético, es decir, la modificación de la dieta y/o la actividad física, o la orientación farmacológica de las vías metabólicas que comúnmente están desreguladas en el contexto de un IMC elevado, para atenuar los efectos de la obesidad en el riesgo de cáncer y mortalidad [23–30].

Actualmente, el IMC es la medida de obesidad más utilizada en los ensayos clínicos que tienen como objetivo mitigar su impacto negativo en el riesgo y la progresión del cáncer. Sin embargo, se ha informado que los trastornos

del síndrome metabólico que se asocian clásicamente con un IMC elevado ocurren en un subconjunto de personas con un IMC normal [31,32]. Cuando se encuentran en individuos con un IMC normal, estos trastornos se denominan colectivamente obesidad metabólica en peso normal [33,34] y, como tal, se produce una clasificación errónea de la salud cardiometabólica y el riesgo de enfermedades cardiometabólicas cuando se utiliza solo el IMC [35]. También es probable que ocurra lo mismo al evaluar el riesgo de cáncer [9]. De esta forma, el impacto de la obesidad en la salud pública sobre el riesgo de cáncer y la mortalidad puede ser mucho mayor de lo previsto originalmente por las categorías de IMC convencionales.

El IMC no describe la composición corporal, ya que no puede distinguir el tejido magro del graso. Por lo tanto, aunque hay evidencia significativa de que un IMC alto se asocia con un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas y con peores resultados clínicos en todas las edades, la naturaleza exacta de la exposición sigue siendo incierta. Esta incertidumbre se refleja en la gama de diferentes enfoques adoptados para caracterizar o describir la composición corporal en la literatura: IMC, peso corporal, composición corporal, estado metabólico y estado nutricional. La mayoría de los estudios han utilizado la medida relativamente simple del IMC. Dada la importancia de este factor de riesgo, no solo por influir en la incidencia de cáncer de mama, sino también por su asociación con peores resultados clínicos después del diagnóstico, es crucial caracterizar con mayor precisión los aspectos de la composición corporal o los factores metabólicos o fisiológicos asociados.

Aunque la asociación entre el IMC y el riesgo y la recurrencia del cáncer de mama se ha estudiado ampliamente, la composición corporal (masa grasa y magra) se reconoce como un indicador de mal pronóstico que estimula la progresión del cáncer a través de la inflamación crónica del tejido adiposo blanco mamario [36]. Los sobrevivientes al cáncer de mama tienen una prevalencia de obesidad de 2 a 3 veces mayor que los sobrevivientes de otros cánceres (es decir, cáncer de riñón, páncreas y tiroides), y se estima que la obesidad causará > 500.000 casos adicionales de cáncer en los Estados Unidos para 2030 [37].

La composición corporal ha sido medida por una variedad de métodos, incluyendo absorciometría de rayos X de energía dual (DXA) [38], tomografía computarizada [39], análisis de impedancia bioeléctrica (BIA) [40], pliegues cutáneos [41], e imágenes de resonancia magnética [42] para describir y reducir los componentes corporales excesivos (es decir, adiposidad central, masa de grasa corporal) que se sabe que están relacionados con un mayor riesgo de mortalidad y recurrencia por cáncer de mama. Cada procedimiento tiene distintas ventajas y desventajas, en cuanto a precisión,

factibilidad, costo y disponibilidad; sin embargo, algunos procedimientos pueden estar limitados para las investigaciones debido a la disponibilidad y el costo, y pueden contribuir a que los resultados de los estudios clínicos no sean confiables [43].

La DXA es una medida confiable para evaluar la composición corporal, ya que requiere poco esfuerzo por parte del paciente y tiene propiedades psicométricas sólidas, que incluyen alta validez y reproducibilidad [44,45]. Sin embargo, el uso de DXA está limitado debido a la disponibilidad y alto costo. Por el contrario, el BIA es una herramienta que se usa más comúnmente para estimar la composición corporal debido a su seguridad (no involucra rayos X), precisión, bajo costo y facilidad de uso [46,47]. Los estudios clínicos de mama han usado BIA como un componente del examen clínico; sin embargo, se sabe poco sobre los valores de composición corporal calculados por BIA en pacientes con cáncer de mama. En particular, las mediciones de BIA están influenciadas principalmente por un estado de ayuno o alimentación. El ejercicio temporal puede disminuir la precisión de las mediciones entre un 3 % y un 8 % y, por lo tanto, la medición del BIA se debe estandarizar con precaución. A pesar de estas limitaciones, el BIA no es invasivo, produce variaciones bajas y se puede realizar en cualquier población clínica. La diferencia entre BIA y DXA fue menor en mujeres con sobrepeso y obesidad al medir el porcentaje de grasa corporal (PGC), lo que implica un uso factible de BIA como una medida alternativa práctica para DXA [48].

Entonces es importante identificar la asociación observada entre el IMC, la obesidad metabólica y el PGC para mejorar el resultado clínico de la evaluación y reducir el impacto de la obesidad en la salud pública sobre el riesgo de cáncer y la mortalidad.

Aparte de los síndromes de línea germinal hereditarios conocidos, la etiología del cáncer de mama en individuos con IMC normal no se conoce bien. Presumimos que un estado metabólicamente obeso podría contribuir al cáncer de mama a pesar de un IMC normal.

Un IMC alto generalmente se interpreta como un exceso de adiposidad. Aunque el IMC es la medida más comúnmente utilizada para caracterizar la composición corporal, no puede distinguir la masa magra de la masa grasa, ni caracterizar la distribución de la grasa corporal, por lo que las personas con el mismo IMC pueden tener una composición corporal diferente. Además, la relación entre el IMC y la masa magra o grasa puede diferir entre personas con o sin enfermedad. Por lo tanto, surge la pregunta de cómo se asocian la obesidad metabólica, el PGC y el IMC en pacientes con cáncer de mama. Esta pregunta no se aborda en la literatura. La

mayoría de los estudios han utilizado solo el IMC, sin discutir sus deficiencias como marcador de la composición corporal, lo que lleva a una interpretación errónea potencialmente importante. Revisamos las diferentes medidas utilizadas para caracterizar la obesidad y cómo se relacionan entre si al diagnóstico de cáncer de mama.

En consecuencia, investigamos la asociación entre el IMC, la obesidad metabólica y el PGC en mujeres con cáncer de mama y su relación con las características tumorales.

▪Objetivos

Objetivo General:

Evaluar la asociación entre el índice de masa corporal, la obesidad metabólica y el porcentaje de grasa corporal en mujeres con cáncer de mama.

Objetivos Específicos:

- Determinar el índice de masa corporal en pacientes con cáncer de mama.
- Determinar el estado metabólicamente obeso de las pacientes con cáncer de mama.
- Determinar el porcentaje de grasa corporal en pacientes con cáncer de mama.
- Establecer la asociación entre los diferentes criterios de medición para la obesidad.
- Evaluar si el estado metabólicamente obeso se correlaciona con los estadíos pronósticos del cáncer de mama.
- Identificar si el estado metabólicamente obeso se correlaciona con los subtipos moleculares del cáncer de mama.

Para la realización del mismo, existió el apoyo de un equipo interdisciplinario e interinstitucional de investigadores motivados con la naturaleza y alcance del estudio. Se contó con el apoyo de la Agencia de Control del Cáncer, dependencia del Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe y de la Secretaría de Salud Pública de la Municipalidad de Rosario. Este estudio fue aprobado por el comité de docencia e investigación y comité de ética de las entidades participantes. Se recogieron los datos, con la asesoría de especialistas en investigación clínica, epidemiológica, estadística y antropología médica involucrados en su realización en un plazo de tiempo pre-establecido. El presupuesto contó con la financiación de la Secretaría de Salud Pública de la Municipalidad de Rosario.

- MARCO TEORICO

CAPITULO I

▪Obesidad.

La obesidad y el sobrepeso se encuentran entre las amenazas más extendidas del siglo XXI. La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la obesidad como un exceso de adiposidad o la acumulación excesiva de grasa corporal, lo que conduce al deterioro de las funciones corporales y representa un riesgo para la salud debido al aumento de la morbilidad y la mortalidad [49]. Es una enfermedad crónica que no se resuelve espontáneamente y muestra tendencia a recaer. Tanto la OMS como el Grupo de Trabajo Internacional sobre Obesidad (IOTF) han establecido criterios uniformes para diagnosticar obesidad y sobrepeso. El componente principal es el Índice de masa (IMC), que se calcula como el cociente del peso corporal en kilogramos y el cuadrado de la altura en metros. Cualquier valor de IMC que exceda los 30 kg/m2 indica obesidad. Si bien el IMC se utiliza ampliamente debido a su accesibilidad, considerando sólo 2 parámetros, su precisión sigue siendo controvertida. Es esencial señalar que este índice es aplicable únicamente a adultos. Por lo tanto, los valores del IMC para niños se representan en gráficos de percentilos, interpretando el resultado dentro de un rango [50].

La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial y se ha convertido en una epidemia mundial con consecuencias sanitarias y económicas devastadoras. La obesidad afecta aproximadamente el 16 % de los adultos en todo el mundo [49]. El número subestima la verdadera prevalencia de la obesidad teniendo en cuenta que la mayoría de las poblaciones no blancas tienen obesidad en rangos de IMC más bajos. La prevalencia de la obesidad casi se ha triplicado desde 1975 y se prevé que aumente a 1.020 millones (18% de los adultos) para 2030 [51]. Las proyecciones estiman que la obesidad afectará aproximadamente a 1 de cada 2 adultos en los Estados Unidos para 2030 [51].

La obesidad es más común en mujeres que en hombres y hay marcadas variaciones regionales en la prevalencia, menores al 5% y pequeños aumentos a lo largo del tiempo para el sur y sudeste de Asia (Vietnam y Bangladesh) y África subsahariana (Etiopía y Ruanda) a más del 35% de prevalencia y rápidos aumentos en Oceanía (Nauru y Samoa), el Medio Oriente (Qatar y Kuwait) y Estados Unidos [52].
Existen disparidades en la prevalencia de la obesidad entre grupos de diferente nivel socioeconómico, especialmente en las mujeres [53]. Más de la mitad del aumento global del IMC entre 1985 y 2017 se debió a aumentos en las zonas rurales [54].

Esta enfermedad provoca un deterioro de la calidad de vida, lo que tiene consecuencias para la salud como diabetes, dislipidemia, enfermedades cardiovasculares y ciertos tipos de cáncer [55,56]. La obesidad disminuye directamente la expectativa de vida [57-59].

Independientemente de la creciente promoción de un estilo de vida saludable, el número de personas con obesidad va en aumento. Según la OMS, más de 800 millones personas en todo el mundo luchan contra la obesidad [49]. Esta condición afecta a individuos de diversas edades, incluidos niños, adolescentes y adultos, sin distinción de género, origen o clase social. La cuestión no se limita a los países altamente desarrollados. La prevalencia de la obesidad en Europa oscila entre el 10% y el 25% en hombres y entre el 1% y el 30% en mujeres. Encima en los últimos 10 años, la incidencia de la obesidad ha aumentado en un promedio del 20% en la mayoría de los países europeos en comparación con la década anterior [60].

Aunque fumar sigue siendo el principal factor de riesgo mundial de morbilidad en varios países, el IMC alto se convirtió en el principal riesgo en varias partes del mundo, incluyendo América Latina [61].

En Argentina, si bien al momento no existen datos actualizados , según la 4ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo [62], la prevalencia de exceso de peso (sobrepeso + obesidad) en nuestro país, lejos de ser un problema controlado, muestra valores en aumento. La prevalencia de obesidad en adultos para el año 2018 alcanzó al 61,6% de la población. La prevalencia de obesidad aumentó significativamente en cada una de las ediciones, siendo mayor a menor nivel de instrucción y a menor nivel de ingresos (no observándose diferencias significativas según sexo y cobertura de salud).

Avances en nuestra comprensión de los procesos obesogénicos y la fisiopatología de los mecanismos de comorbilidades relacionadas con la obesidad y cómo estos procesos varían entre individuos, ayudan a explicar parte de esta heterogeneidad.

1- FISIOPATOLOGÍA DE LA OBESIDAD

La obesidad es el resultado de un desequilibrio crónico en la energía. La desestabilización del equilibrio energético se mantiene por una ingesta de energía desproporcionada con respecto a su gasto [63]. Incluso una pequeña diferencia entre la ingesta de alimentos y energía utilizada para funciones vitales y actividades diarias, <0,5%, conduce al aumento de peso. La obesidad suele coexistir con diversos trastornos metabólicos. Niveles elevados de triglicéridos, colesterol LDL y niveles reducidos de HDL son comúnmente observados.

Además, una cantidad sustancial de tejido adiposo blanco metabólicamente activo genera un estado inflamatorio, que puede predisponer a la resistencia a la insulina.

Numerosos factores contribuyen al desarrollo de la obesidad, incluidos los genéticos, factores ambientales, psicológicos, inmunológicos, neurológicos y endocrinológicos, donde el tejido adiposo juega un papel importante como órgano endocrino. Condiciones ambientales ejercen una influencia considerable sobre el aumento de peso incontrolado. Cambios en el estilo de vida, trabajo sedentario, avances tecnológicos que minimizan la actividad física y el fácil acceso a alimentos ricos en grasas y alimentos altamente procesados son factores de comportamiento fundamentales que contribuyen al aumento del balance energético. Todos estos factores conducen al desarrollo de la obesidad “simple", que constituye aproximadamente el 90% de los casos y resulta de un equilibrio energético alterado [64].

Los alimentos alguna vez fueron un medio de supervivencia, hoy en día se ha convertido en uno de los elementos esenciales de la vida social y en una fuente de placer.

No hay duda de que las causas de la epidemia de obesidad son altamente complejos. Entender estos procesos relacionados con la obesidad son cruciales para la comprensión funcional de la obesidad en sí misma.

1.1- Factores Genéticos

La obesidad puede explicarse parcialmente por una combinación de factores genéticos y condiciones ambientales. La mutación de un solo gen (monogénica) es rara y ocurre en menos del 1% de los casos [65]. La mayoría de las mutaciones genéticas identificadas están relacionadas con la vía leptina-melanocortina y puede estar presente en hasta el 6% de los individuos con obesidad grave de inicio en la niñez [66].

Estudios de todo el genoma han identificado numerosas variantes genéticas asociadas a comportamientos y procesos relacionados con la obesidad, incluido el IMC, la preferencia alimentaria, regulación de la energía, metabolismo de los lípidos y las vías neurológicas implicadas en la alimentación [67]. Sin embargo, sólo alrededor del 5% de la variabilidad en las medidas individuales de obesidad se puede atribuir a estos genes [68-70].

Múltiples genes obesogénicos del entorno aparentemente contribuyen a la heredabilidad de la obesidad. Hasta la fecha, se han identificado más de 1100 locus independientes relacionados con la obesidad. Sin embargo, sólo se han identificado 12 locus en el análisis de interacción gen-ambiente, que se ven atenuados o exacerbados por factores no genéticos, incluida la actividad física, la dieta y el tabaquismo [71]. Por ejemplo, aumento de la actividad física o una dieta equilibrada puede reducir la influencia del locus asociado a la obesidad, en el riesgo de obesidad entre un 30% y un 40% [72].

La obesidad también está influenciada por la epigenética, que describe alteraciones reversibles del ADN que pueden afectar la expresión genética independientemente de los cambios en la secuencia de nucleótidos [73]. Los estudios epigenéticos han informado alteraciones del patrón de metilación específicas de tejido asociadas con factores ambientales y del comportamiento, incluyendo el ejercicio, la dieta, el aumento de peso y la cirugía bariátrica [67]. Sin embargo, los análisis de asociación sugieren que estos cambios epigenéticos son predominantemente la consecuencia en lugar de la causa de la adiposidad elevada. Se sabe poco sobre los mecanismos que causan estas alteraciones [74].

1.2- Factores Ambientales

Factores ambientales obesogénicos, como una mayor disponibilidad de alimentos sabrosos-apetecibles, cambios en el suministro de alimentos, alteración de los patrones de consumo, disminución de la actividad física tanto en el ámbito laboral como en el de ocio, el uso de medicamentos con el posible efecto adverso de aumento de peso y las alteraciones en los patrones de sueño han contribuido y sostenido esta epidemia [69].

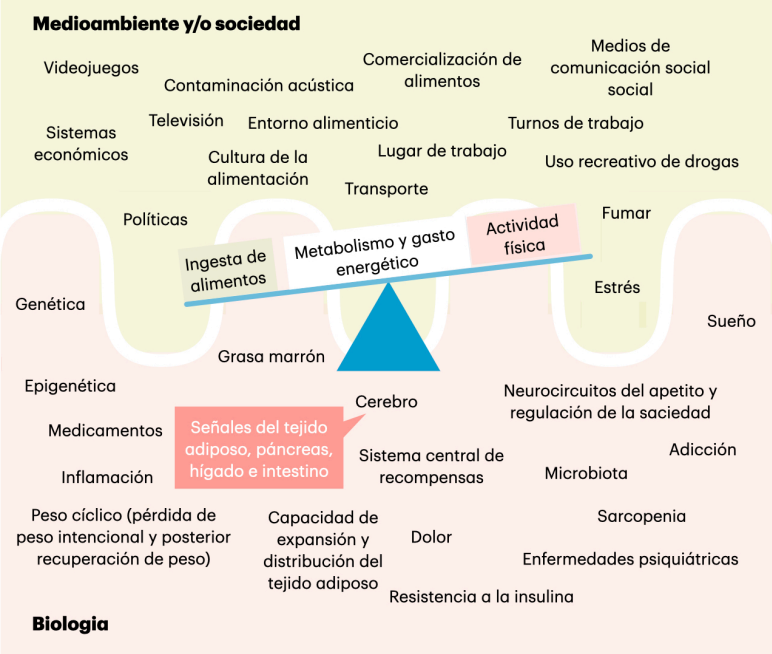


Figura 1. Complejos factores biológicos, ambientales y sociales que contribuyen a obesidad.
Fuente: Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Endocrinol. 2019 May;15(5):288-298.[77]

Los factores sociales también parecen influir en la prevalencia de la obesidad. La pobreza tiene tasas significativamente más altas de obesidad y comorbilidad relacionada con la obesidad. Un análisis de la Encuesta Nacional de Salud encontró que una mayor carga de determinantes sociales desfavorables de la salud relacionados con la estabilidad financiera, la cohesión de la comunidad, la seguridad alimentaria, el nivel educativo y el acceso a la atención médica estaba asociada con mayores tasas de obesidad, teniendo 50% y 75% mayores tasas relativas de IMC de 30 a 40 kg/m2 y más de 40 kg/m2, respectivamente [75,76] .

Se necesita más investigación para comprender la causa de estas tendencias e identificar formas de remediar las desigualdades sociales, así como su contribución a la obesidad [77]. *Figura 1*

1.3- Balance energético

Numerosas rutas recíprocas regulan la ingesta de alimentos y el gasto energético. *Figura 2*

Las comunicaciones entre el cerebro y los tejidos periféricos, incluido el tejido adiposo y el intestino, están en el centro de estos procesos. La ingesta de energía está regulada por vías sensoriales entéricas, lo que resulta en señalización aferente vagal y cascadas endocrinas que activan,

entre otras cosas regiones del cerebro que controlan el apetito y la conducta alimentaria [78]. El gasto energético total esta moderado por muchas de estas mismas vías y se compone de tres grandes elementos: tasa metabólica basal (TMB), efecto térmico de los alimentos (ETA) y la actividad física total (AF). La tasa metabólica en reposo, es la energía mínima que el cuerpo necesita para funciones vitales en reposo (respirar, bombear sangre, mantener la temperatura corporal), representa alrededor del 70% del gasto total de energía y está estrechamente correlacionada con la masa magra, la edad, el sexo y la genética [79].

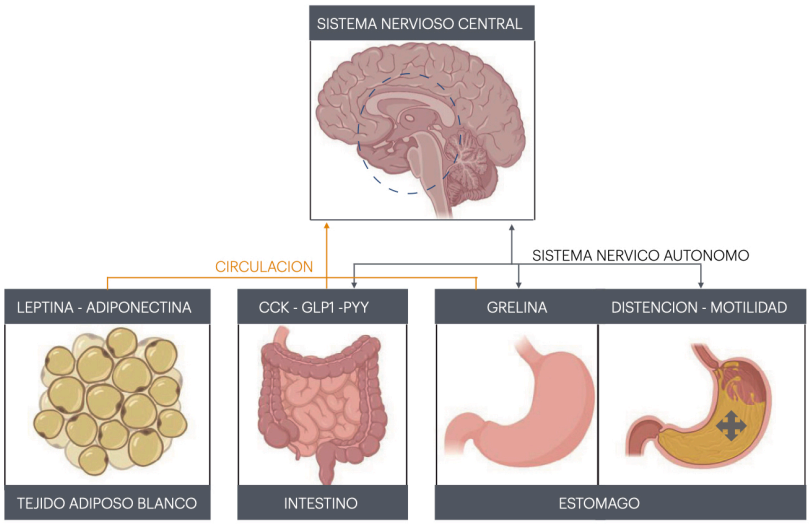


Figura 2. Regulación energética central y periférica.
Las modalidades sensoriales entéricas detectan nutrientes y distensión. Esto da como resultado la secreción de hormonas, incluidas grelina, colecistoquinina (CCK), péptido 1 similar al glucagón (GLP-1), y péptido YY (PYY), y señalización autónoma aferente. Las hormonas de origen entérico actúan en las terminaciones nerviosas autónomas en la pared de la luz y dan como resultado la señalización al núcleo del tracto solitario en el tronco cerebral a través de los nervios aferentes vagales y esplácnicos. Estas hormonas junto con la leptina y la adiponectina, que derivan en gran medida de los tejidos adiposos en respuesta a las alteraciones en las reservas de nutrientes, también puede ingresar al sistema circulatorio y activar los receptores de péptidos y proopiomelanocortina en el núcleo arqueado. Ambas modalidades de señalización pueden resultar en anorexígenas y orexígenas al núcleo periventricular y otras regiones cerebrales, que posteriormente se comunican con otros dominios del sistema nervioso central que moderan las conductas alimentarias y la actividad física. El vaciamiento gástrico y otras funciones secretoras y motoras entéricas están modificadas por estas hormonas, la señalización neuronal intraentérica y señalización autónoma eferente a través de las vías nerviosas vagales, que influyen mutuamente en la distensión y la señalización de nutrientes.
Fuente. Busebee B, Ghusn W, Cifuentes L, Acosta A. Obesity: A Review of Pathophysiology and Classification. Mayo Clin Proc. 2023 Dec;98(12):1842-1857.[78]

El resto del gasto energético es atribuible al efecto térmico de los alimentos y la actividad física. El ETA corresponde al 10% aproximadamente y es la energía que el cuerpo gasta para digerir, absorber y metabolizar los nutrientes ingeridos. La AF es la parte más variable del gasto y se divide en:

- Ejercicio planificado o estructurado: Actividad física intencional (caminar, nadar, ir al gimnasio).
- NEAT (Non-Exercise Activity Thermogenesis): Incluye todas las actividades físicas que no son ejercicio: moverse al hablar por teléfono, subir escaleras, caminar por la casa, cambiar de postura, cocinar, limpiar o incluso gesticular. El NEAT puede representar desde un 15% hasta un 50% del gasto energético diario, dependiendo del nivel de actividad no estructurada. En personas que no realizan ejercicio regularmente, el NEAT es crucial para evitar el balance energético positivo que conduce al sobrepeso. Por ejemplo, una persona que permanece sentada gran parte del día y usa ascensor en lugar de escaleras puede gastar 200–400 kcal menos por día que alguien con hábitos cotidianos activos.

Mantener un balance energético neutro (ingreso = gasto) permite conservar un peso estable, mientras que los desequilibrios sostenidos en el tiempo pueden conducir al aumento o la pérdida de peso corporal.

Las vías hormonales y neurológicas específicas median estos dominios del gasto energético y estas vías pueden tener consecuencias en la obesidad [79,80].

2- FISIOPATOLOGÍA DE LA MORBILIDAD ASOCIADA A LA OBESIDAD

El impacto fisiopatológico del balance energético positivo, como se describió anteriormente, resulta en el exceso de calorías almacenadas predominantemente en el tejido adiposo. El exceso de adiposidad observado en la obesidad está asociado con varios cambios metabólicos, inflamatorios, inmunológicos y mecánicos que median la lesión tisular y comorbilidades asociadas a la obesidad. *Figura 3*

Las comorbilidades más importantes relacionadas con la obesidad son las enfermedades cardiovasculares, la diabetes mellitus tipo 2 (DBT 2) y el cáncer [81]. A continuación se describen los principales cambios fisiopatológicos relacionados con la obesidad y las comorbilidades asociadas con estos cambios. *Figura 4*

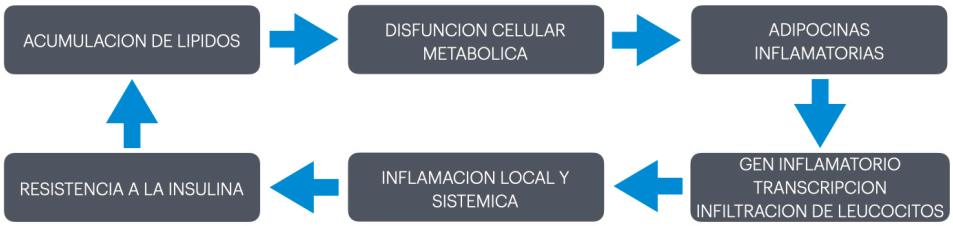


Figura 3. Disfunción tisular relacionada con la obesidad.
La acumulación de lípidos asociada a la obesidad abruma las vías metabólicas de los lípidos. Esta disfunción parece promover el retículo endoplásmico y la disfunción mitocondrial y aumentar las especies oxidativas reactivas, así como los ácidos grasos libres e intermedios, como la ceramida. Los ácidos grasos libres intermedios activan varias quinasas proininflamatorias, lo que da como resultado adipocinas proininflamatorias e infiltración de células inmunes (macrófagos). Los ácidos grasos libres y el medio inflamatorio resultante, también favorecen la activación del factor KB y transcripción genética alterada. Estos cambios también tienen efectos directos e indirectos sobre la señalización de la insulina, como a través de alteraciones en la fosforilación y la función del receptor de insulina, y resultan en lesión tisular, particularmente en el caso de acumulación de grasa ectópica en el hígado y las estructuras vasculares. Estos numerosos cambios pueden contribuir a la inflamación local y sistémica.
Fuente: Busebee B, Ghusn W, Cifuentes L, Acosta A. Obesity: A Review of Pathophysiology and Classification. Mayo Clin Proc. 2023 Dec;98(12):1842-1857.[78]

2.1- Dislipidemia e inflamación

La obesidad resulta en inflamación sistémica y local. Los marcadores de inflamación son fuertemente asociados con medidas de adiposidad y riesgos cardiometabólicos [82]. Esta inflamación puede ser causada en gran medida por la disfunción de la vía lipídica y las alteraciones de las adipoquinas que promueven potentes vías inmunitarias e inflamatorias. Mientras que los procesos siguen siendo algo teóricos, las cargas elevadas de lípidos intracelulares parecen abrumar las vías oxidativas y resultan en la acumulación de ácidos grasos y ácidos grasos intermedios, como la ceramida, que contribuyen a la inflamación y a la desregulación metabólica [83-86].

La obesidad también se asocia con una alteración del tejido adiposo e hipoxia, cada una de las cuales puede contribuir aún más al trastorno inflamatorio y metabólico [87]. Los estudios han encontrado aumento de la secreción de interleucina 6 y factor de necrosis tumoral alfa del tejido adiposo en pacientes con obesidad relacionada a insulino resistencia [88].

La obesidad también se caracteriza por alteraciones inmunológicas tejido específicas. Los ácidos grasos libres y los intermedios pueden desencadenar reestructuraciones de los receptores 4 y reclutamiento de células inmunes [89]. El tejido adiposo de pacientes con obesidad se

caracteriza por respuestas inmunitarias innatas y adaptativas, caracterizadas por un aumento de los macrófagos y de las células T [90,91].

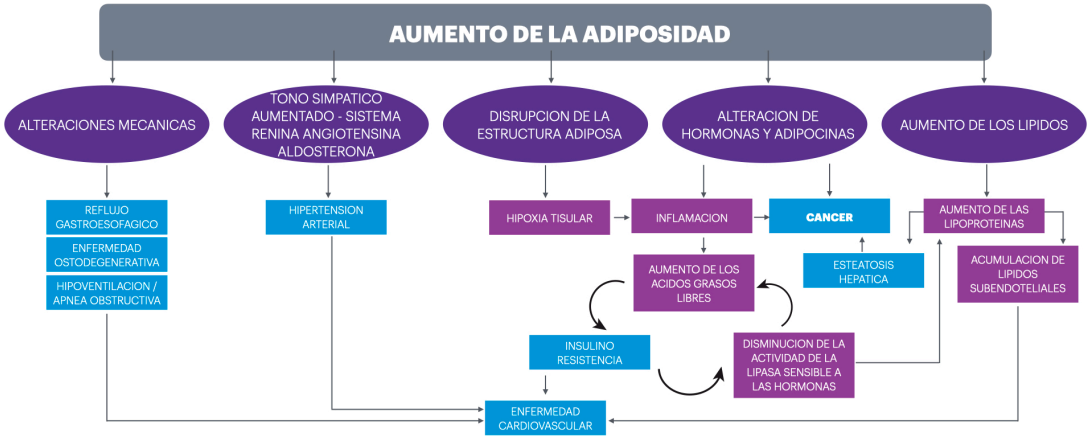


Figura 4. Fisiopatología de la comorbilidad relacionada con la obesidad.
El aumento de la adiposidad contribuye a diversas alteraciones mecánicas, cambios simpáticos, celulares y metabólicos que contribuyen a las enfermedades crónicas, en particular el cáncer, la resistencia a la insulina y las enfermedades cardiovasculares.
Fuente: Busebee B, Ghusn W, Cifuentes L, Acosta A. Obesity: A Review of Pathophysiology and Classification. Mayo Clin Proc. 2023 Dec;98(12):1842-1857.[78]

2.2- Resistencia a la insulina

El entorno inflamatorio asociado a la obesidad, marcado por citoquinas inflamatorias elevadas y actividad de las células inmunitarias, promueve la resistencia a la insulina por múltiples mecanismos. Las señales inflamatorias, incluyendo el factor de necrosis tumoral, dan como resultado una actividad alterada de las quinasas involucradas en la absorción de glucosa mediada por insulina e inhiben la señalización del receptor de insulina mediante la alteración de los patrones de fosforilación del receptor [92,93].

Los ácidos grasos libres elevados también están asociados con alteraciones en la transcripción mediante la activación del factor nuclear KB y la proteín-quinasa C, lo que podría promover aún más la inflamación y la disfunción del receptor de insulina [94].

El papel en los procesos inflamatorios en la resistencia a la insulina está empíricamente respaldada, por modelos animales que muestran que la supresión o deficiencia en las vías específicas de las quinasas proinflamatorias protege contra la resistencia a la insulina [95].

Los cambios en la señalización de la insulina relacionados con la obesidad ocurren de forma difusa, incluso en el músculo esquelético y el hígado, particularmente importantes en la homeostasis de la glucosa. Los estudios han informado que los niveles hepáticos de los ácidos grasos libres, en particular el diacilglicerol, se correlacionan con la resistencia a la insulina, insinuando alteraciones similares de la señalización de la insulina mediadas por nutrientes como se comentó anteriormente [96].

La naturaleza de las interacciones entre nutrientes, quinasas y las vías metabólicas y cómo varían entre los tejidos no se comprenden completamente.

2.3- Lesión vascular

Los cambios inflamatorios y metabólicos ocurren local y sistémicamente para contribuir a una lesión cardiovascular. Se sabe que las lipoproteínas característicamente elevadas en la dislipidemia y la obesidad, incluidas las lipoproteínas de baja densidad y los quilomicrones, migran al subendotelio vascular y promueven una reacción inmune inflamatoria que culmina en aterosclerosis [97].

Las partículas dentro de la íntima arterial de la pared vascular pueden oxidarse y contribuir a la activación de células endoteliales, la expresión de moléculas de adhesión y la acumulación de leucocitos subendoteliales. Macrófagos cargados de lípidos, median la lesión local y la apoptosis, contribuyendo a la quimocina y a la acumulación antigénica que pueden facilitar el reclutamiento de las células T y la progresión de la placa [98].

La importancia de estos procesos esta empíricamente respaldada por una disminución de la aterosclerosis en modelos animales deficientes de quimocinas con ausencia de reclutamiento de las células inmunes [99].

2.4- Enfermedad cardiovascular

La asociación entre enfermedades cardiovasculares y la obesidad están impulsadas en gran medida por los cambios metabólicos, inflamatorios y vasculares descriptos anteriormente. La enfermedad cardiovascular es la principal causa de muerte de los adultos en Estados Unidos.

Un estudio prospectivo encontró que un IMC superior a 25 kg/m2 tiene un riesgo de enfermedad cardiovascular de 1,21 para hombres y 1,2 para mujeres [100]. Un gran metanálisis encontró además que un IMC de 35 kg/m2 o más tenía un aumento del riesgo de muerte relacionado con enfermedades cardiovasculares de 1,8 en comparación con personas con un IMC entre 22,5 a 24,9 kg/m2 [58].

El efecto gradual del IMC sobre la enfermedad vascular se ha replicado consistentemente, incluso en un estudio de cohorte poblacional de 2016 que informó que un aumento del IMC de 4,8 kg/m2 se asocia a un mayor riesgo de accidente cerebrovascular, enfermedad coronaria e hipertensión, así como con DBT 2 [101]. La diabetes mellitus tipo 2 desempeña un papel importante en la asociación entre obesidad y enfermedades cardiovasculares.

Un IMC por encima de 40 kg/m2 se asocia con un importante riesgo significativamente mayor de DBT 2 (odds ratio 7,37) y la enfermedad cardiovascular es su complicación más notable, aunque los pacientes también corren el riesgo de muchas otras complicaciones altamente mórbidas incluidas las enfermedades renales y neurológicas [102,103].

2.5- Enfermedad del hígado graso no alcohólico

Los cambios metabólicos e inflamatorios también contribuyen al hígado graso no alcohólico, definida por la acumulación de grasa en el hígado que no puede atribuirse a otras causas (grasa ectópica mórbida). Varias alteraciones metabólicas importantes están asociadas y es probable que medien en estos cambios: el aumento de ácidos grasos libres relacionados al aumento de la lipólisis y la grasa dietética, la lipogénesis de novo y las alteraciones de la señalización de la insulina que resultan en un deterioro de la oxidación de ácidos grasos y una disminución del aclaramiento de los lípidos [104].

El 75% de los pacientes con obesidad tienen hígado graso en comparación con el 16% del control [105]. La enfermedad del hígado graso no alcohólico puede ser una característica asintomática del síndrome metabólico o progresar a cirrosis, enfermedad hepática terminal y muerte. También se ha sugerido como una causa dominante del carcinoma hepatocelular y se prevé que se convierta en la principal causa de transplante hepático en los Estados Unidos [106].

2.6- Cáncer

Los cambios inflamatorios y metabólicos también parecen desempeñar un papel importante en la asociación entre la obesidad y ciertas neoplasias malignas [107-113]. *Tabla 1*

	RIESGO RELATIVO (RR)	CONTROL (kg/m2)	OBESIDAD (kg/m2)
CANCER ESOFAGICO[107]	4.76	<25	>40
CANCER GASTRICO[108]	1.82	<25	>30
CANCER DE PANCREAS[109]	1.47	21-23	>30
CANCER DE VESICULA[110]	1.62	18.5-24.9	>30
CANCER DE LAS VIAS BILIARES EXTRAHEPATICAS[110]	1.48	18.5-24.9	>30
CANCER COLORECTAL[111]	1.19	<25	>30
CANCER DE ENDOMETRIO[112]	3.6	<23.5*	>30*
CANCER DE MAMA (RECEPTORES HORMONALES POSITIVOS EN LA POSMENOPAUSIA)[113]	1.39	<25	>30

Tabla 1. Riesgo de cáncer asociado a obesidad.
La tabla informa Riesgo Relativo, a excepción del cáncer esofágico informado como Odds Ratio, para varios cánceres en grupos con y sin obesidad.
*Límite de índice de masa corporal promedio para los estudios incluidos.

El riesgo de cáncer relacionado puede estar mediado aún más por perfiles hormonales alterados, estrés oxidativo, metabolismo carcinógeno y homeostasis del crecimiento de tisular [112].

La obesidad es particularmente un factor pronóstico importante en el cáncer de mama. Influye en los resultados según el estado de los receptores hormonales, el estado menopáusico y los regímenes de tratamiento. Estos hallazgos subrayan la necesidad de estrategias de tratamiento personalizadas del cáncer de mama que consideren la obesidad.

2.7- Estrés mecánico

La obesidad está relacionada con cambios anatómicos que provocar una tensión mecánica en múltiples sistemas, incluidos los tejidos conectivos, los órganos intra-abdominales y las vías respiratorias superiores.

El aumento de la masa adiposa provoca estrés en estructuras musculoesqueléticas en todo el cuerpo, probablemente a través de alteraciones sinérgicas en la alineación esquelética, el descondicionamiento

muscular y la carga mecánica. El resultado es un aumento significativo en el riesgo de lesiones musculoesqueléticas y enfermedades crónicas [114].

El aumento de la masa adiposa aumenta la fuerza compresiva intra-abdominal e intratorácica, las cuales pueden contribuir a la compresión perirrenal y la hipertensión. Estas fuerzas también pueden provocar alteraciones en estructura y carga de las vías respiratorias superiores, que en conjunto con una disminución compensatoria del impulso respiratorio puede contribuir a la alteración de la función respiratoria, disminución de la función pulmonar y anomalías ventilatorias [115].

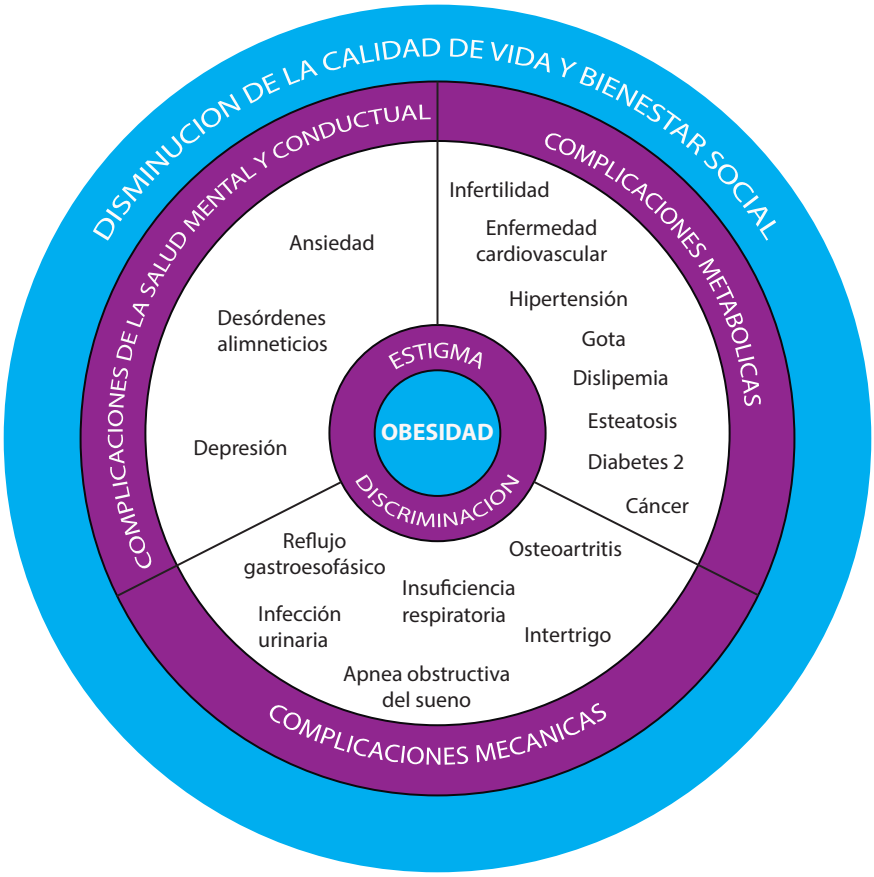


Figura 5. Las múltiples complicaciones de la obesidad.
Los efectos de la obesidad se pueden clasificar como metabólicos, anatómicos y psicológicos, aunque existe una superposición entre estas categorías. La mayoría de las personas con obesidad experimentan estigma y discriminación relacionados con su tamaño corporal, lo que lleva a una disminución de la calidad de vida y del bienestar social. *Fuente*: Lingvay I, Cohen RV, Roux CWL, Sumithran P. Obesity in adults. Lancet. 2024 Sep 7;404(10456):972-987.[124]

Con la gravedad de la obesidad también aumenta la frecuencia y la gravedad de la apnea del sueño [116]. La obesidad también predispone al síndrome de hipoventilación [117]. Estas asociaciones están apoyadas además

por la reversibilidad de la disfunción pulmonar con la pérdida de peso. La apnea del sueño mejoró entre el 77% y el 99% de los pacientes sometidos a cirugía de pérdida de peso [118].

Estas alteraciones de la función respiratoria así como cambios en los perfiles hormónales y la función de las células inmunitarias pueden ayudar a explicar la asociación entre la obesidad y una mayor incidencia y gravedad de ciertas infecciones pulmonares [119].

Dada la devastadora morbilidad de la obesidad, es necesario reconocer el papel y el impacto del tratamiento de la obesidad. Una pérdida de peso modesta reduce el riesgo e incluso puede revertir muchas comorbilidades relacionadas con la obesidad [120-124].

3- CLASIFICACION DE LA OBESIDAD

3.1- Obesidad clase 1, 2 y 3 por índice de masa corporal

Tradicionalmente la obesidad se ha clasificado según el índice de masa corporal. Un IMC de 25 a 30 kg/m2 se define como sobrepeso, mientras que un IMC de 30 a 35 kg/m2, IMC de 35 a 40 kg/m2 y un IMC superior a 40 kg/m2 se clasifican como obesidad clase 1, clase 2 y clase 3, respectivamente [125].

Estas clasificaciones se utilizan para orientar el diagnóstico, las recomendaciones farmacológicas y los tratamientos quirúrgicos para la obesidad [126,127].

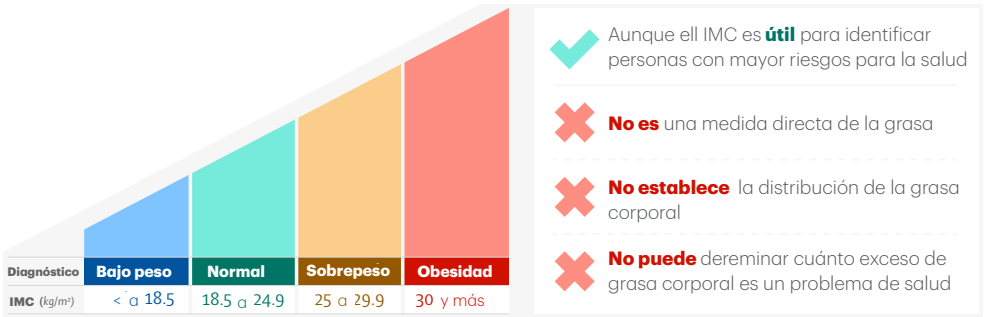


Figura 6. Clasificación de la obesidad por IMC.
Fuente: Centers for Disease Control and Prevention. Defining adult overweight and obesity. https://www.cdc.gov/obesity/basics/adult-defining.html.[125]

Sin embargo, el IMC tiene una utilidad limitada para predecir riesgos relacionados con la obesidad y la respuesta al tratamiento. Sistemas de

categorización que permiten mejorar el pronóstico y manejo individualizado incluyen: circunferencia cintura, estado metabólico, sarcopenia, y fenotipo fisiológico basado en motilidad gástrica, gasto energético, rasgos psicoconductuales y saciedad. Algunos de estos sistemas están completamente validados; otros, aunque prometedores, requieren más estudio para definir su papel clínico. *Figura 6*

3.2- Obesidad metabólicamente saludable y no saludable

Los individuos con obesidad y disfunción metabólica, basándose en criterios como dislipidemia, hipertensión, resistencia a la insulina, y marcadores inflamatorios elevados, se consideran metabólicamente insalubres [128]. Alrededor del 30% de las personas con obesidad son metabólicamente saludables [128]. En los individuos con obesidad, la disfunción metabólica según estos criterios está asociada con morbilidad, incluyendo enfermedad cardiovascular [128]. La obesidad sin el trastorno metabólico sigue siendo un factor de riesgo de morbilidad (particularmente para enfermedad cardiovascular), en comparación con individuos metabólicamente sanos sin obesidad [129].

Estos conceptos se aplican clínicamente por varios sistemas de clasificación, incluido el sistema de estadificación de la obesidad de Edmonton (EOSS = Edmonton Obesity Staging System). Las etapas EOSS se definen por la presencia de un IMC superior a 30 kg/m2 y alteraciones metabólicas, que incluyen el nivel de glucosa en ayunas, la concentración de colesterol y la hipertensión. Este sistema también incorpora enfermedades crónicas como, la osteoartritis, enfermedades del estado de ánimo y las limitaciones funcionales. Los datos longitudinales muestran que los individuos con una etapa EOSS más alta tienen un riesgo elevado de morbimortalidad cardiovascular en comparación con individuos en etapas menores [130].

3.3- Obesidad central

Existe una gran variación en el grado de adiposidad central y visceral entre individuos de IMC similar. La obesidad central se asocia con una mayor morbilidad, incluyendo enfermedades cardiovasculares, síndrome metabólico y resistencia a la insulina [131,132]. Un metaanálisis encontró que los estudios que utilizan la circunferencia de cintura predicen hipertensión, DBT 2 y dislipidemia con mayor precisión que el IMC solo [133]. Debido a la fuerza de la asociación entre la obesidad central y los resultados negativos para la salud, muchas organizaciones médicas han incorporado mediciones de la obesidad central en sus directrices [134,135]. Un gran estudio de cohorte informó que el riesgo de mortalidad cardiovascular fue progresiva con cada

etapa del sistema de estadificación de enfermedades cardiometabólicas, con índices de riesgo que van desde 3,6 para la etapa 1 a 14.6 para la etapa 4 [136].

3.4- Obesidad sarcopénica

La obesidad sarcopénica puede ocurrir con o sin adiposidad central y se define por obesidad concurrente a la disminución de la masa o función muscular [137]. El desarrollo está relacionado con la actividad, los cambios hormonales, inflamatorios y miocelulares. El estudio se basa en la medición de la masa o la fuerza muscular. Se estima una prevalencia de 2,1% a 11%. Independientemente de la definición específica, es claramente una entidad altamente mórbida con un riesgo notablemente mayor de dislipidemia, resistencia a la insulina, déficits funcionales, depresión y mortalidad en comparación con pacientes con sarcopenia u obesidad sola [137].

3.5- Obesidad preclínica y clínica

En enero de 2025, un nuevo consenso internacional de 58 expertos publicó en The Lancet Diabetes & Endocrinology una nueva definición de obesidad, proponiendo un enfoque más integral y preciso para su diagnóstico y tratamiento. Reconociendo a la obesidad como una enfermedad multifactorial, como una condición compleja influenciada por factores genéticos, ambientales, metabólicos y conductuales; reclasifica a la obesidad en dos categorías [138]. La obesidad clínica, caracterizada por la presencia de exceso de grasa corporal acompañado de signos de daño orgánico o limitaciones funcionales y la obesidad preclínica, caracterizada por exceso de grasa corporal sin manifestaciones evidentes de disfunción orgánica. *Figura 7*

La clasificación de la obesidad basada en el IMC, circunferencia de la cintura y la disfunción metabólica, proporciona información útil sobre la morbilidad asociada a la obesidad. Sin embargo, estos paradigmas no abordan la heterogeneidad de los impulsores fisiopatológicos de la obesidad. Investigaciones recientes revelan rasgos medibles prometedores asociados con alteraciones de la ingesta y el gasto de energía para permitir la identificación de la causa de la obesidad a nivel individual.

La ingesta de energía está impulsada por procesos homeostáticos que resultan en sensaciones de hambre y saciedad, así como por procesos hedónicos que resultan en comer para afrontar las emociones positivas y negativas. Los procesos homeostáticos están mediados por mecanismos sensoriales integrados a través del eje intestino-cerebro y regulan el hambre, la saciación (plenitud percibida en al final de una comida) y

saciedad (proceso posprandial que determina el regreso del hambre) [139]. Las medidas estandarizadas para evaluar tanto saciación (medida por la ingesta de calorías en la comida estandarizada que produce saciedad) y saciedad (medida por tasas de vaciado gástrico) han permitido la cuantificación de estos procesos que son relacionados con la obesidad y aumento de peso.



Figura 7. Clasificación de la obesidad según la presencia o ausencia de síntomas.
Fuente: Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA, Stanford FC, Batterham RL, Farooqi IS, Farpour-Lambert NJ, le Roux CW, Sattar N, Baur LA, Morrison KM, Misra A, Kadowaki T, Tham KW, Sumithran P, Garvey WT, Kirwan JP, Fernández-Real JM, Corkey BE, Toplak H, Kokkinos A, Kushner RF, Branca F, Valabhji J, Blüher M, Bornstein SR, Grill HJ, Ravussin E, Gregg E, Al Busaidi NB, Alfaris NF, Al Ozairi E, Carlsson LMS, Clément K, Després JP, Dixon JB, Galea G, Kaplan LM, Laferrère B, Laville M, Lim S, Luna Fuentes JR, Mooney VM, Nadglowski J Jr, Urudinachi A, Olszanecka-Glinianowicz M, Pan A, Pattou F, Schauer PR, Tschöp MH, van der Merwe MT, Vettor R, Mingrone G. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025 Mar;13(3):221-262. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00316-4.[138]

El gasto energético se modifica de forma variable para promover y preservar la obesidad. La disminución de las reservas de energía resulta en cambios metabólicos y alimentarios que promueven la conservación de energía y el aumento de peso. La conservación de energía desproporcionadamente alta en respuesta a tales cambios, predice el aumento de peso futuro [140]. La conservación excesiva de energía puede resultar en una disminución del gasto de energía hasta más de 6 años después de la pérdida de peso [141]. Abordar este trastorno en pacientes afectados puede permitir mejorar el tratamiento de la obesidad.

La mayoría de las clasificaciones actuales no abordan la heterogeneidad fisiopatológica y etiológica de la obesidad [142-144]. Sin embargo, se ha propuesto una clasificación en base a los fenotipos fisiopatológicos y conductuales [145]. En consecuencia, se identificaron 4 fenotipos: saciación anormal (medida por calorías ingeridas para experimentar plenitud postprandial), saciedad postprandial anormal (duración de la plenitud y medido por vaciamiento gástrico), comportamiento alimentario emocional (medido mediante cuestionarios) y gasto anormal de energía en reposo (medido por calorimetría indirecta). Esta clasificación utiliza el límite del percentil 25 o 75 para cada medición y se aplica por separado para mujeres y hombres.

Esta clasificación basada en el fenotipo de la obesidad tiene como objetivo hacer coincidir un tratamiento con la anomalía fisiopatológica subyacente. Este enfoque ha demostrado resultados prometedores en ensayos endoscópicos bariátricos [146]. Se necesita más investigación para comprender mejor estos factores fisiológicos y etiológicos que puedan mejorar el tratamiento personalizado de la obesidad.

4- TRATAMIENTO DE LA OBESIDAD

La obesidad es una enfermedad crónica, multicausal y compleja con variables fenotipos clínicos definida por adiposidad anormal o excesiva. Su fisiopatología implica un estado de desequilibrio de energía positiva duradera debido a complejos trastornos neuroendocrinos y conductuales de la regulación del tejido adiposo del cuerpo y puede perjudicar la salud física y mental. Además, la enfermedad está asociada con estigma y prejuicio generalizados, que a su vez perpetúan la enfermedad [147-151].

El estigma y prejuicio son causados por múltiples factores determinantes biopsicosociales que están íntimamente interrelacionados con el diagnóstico de la obesidad y los riesgos para las personas [152,153]. *Figura 8*

La clasificación de obesidad ampliamente adoptada sigue siendo el IMC debido a su facilidad de implementación, sin embargo, esta definición tiene importantes deficiencias [154]. Sobreestima la obesidad en individuos musculosos y la subestima en individuos frágiles. No refleja la distribución de la grasa corporal, las diferencias interindividuales del metabolismo de las grasas o la susceptibilidad a la disfunción del tejido adiposo. Además, no considera la presencia de las consecuencias de la obesidad en la salud o el bienestar, un principio definitorio de cualquier enfermedad.

La obesidad clínica ha evolucionado más allá de la simple relación peso-talla medida por el IMC. En 2014, la Asociación Estadounidense de

Endocrinología Clínica (AACE) publicó un consenso multidisciplinario que dio lugar a un concepto emergente de obesidad médicamente significativo y procesable más allá del índice de masa corporal que refleja el Impacto en la salud de la adiposidad elevada o anormalmente distribuida [155]. Recomendaban 2 componentes en el diagnóstico: una antropométrica que utiliza el IMC como herramienta de detección del exceso de adiposidad junto con la circunferencia de la cintura (CC) como indicador del riesgo cardiometabólico, y un efecto clínico que comprende el riesgo, la presencia y la gravedad de las complicaciones de la obesidad [156,157]. Esta guía abogaba por una estrategia centrada en las complicaciones en lugar de pérdida de una determinada cantidad de peso [158].

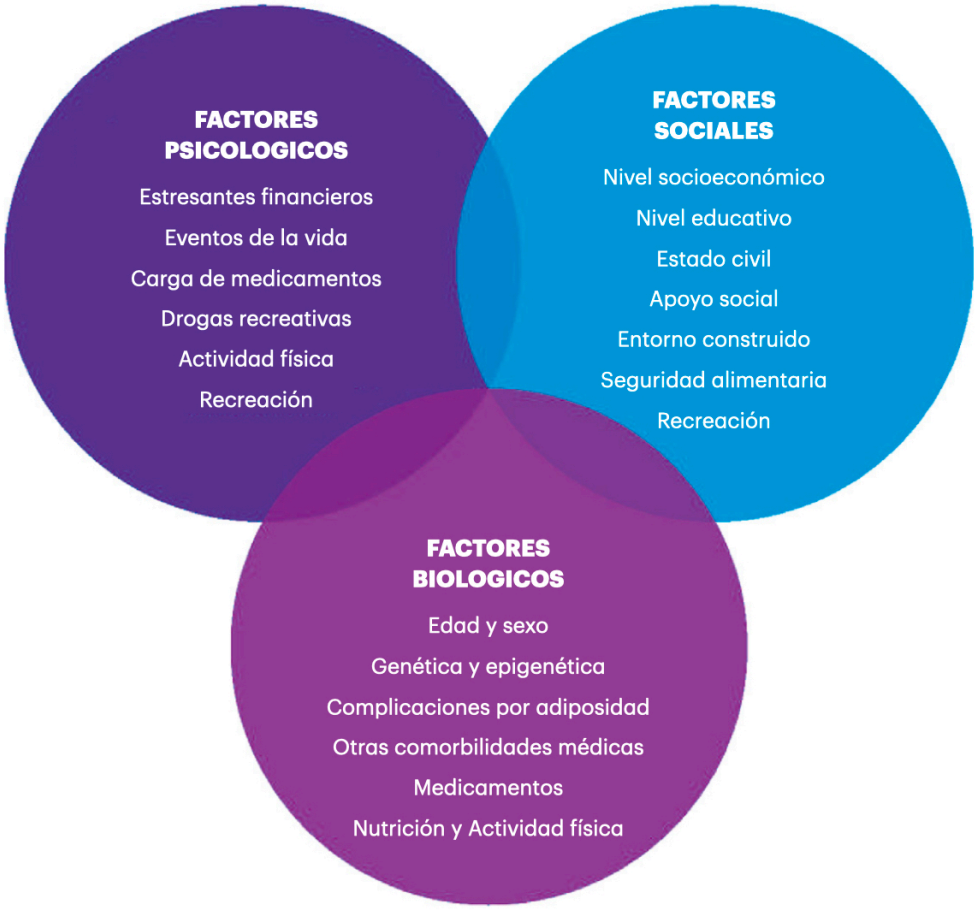


Figura 8. Modelo biopsicosocial para enfermedades crónicas basadas en obesidad/adiposidad.
Fuente: Nadolsky K, Addison B, Agarwal M, Almandoz JP, Bird MD, DeGeeter Chaplin M, Garvey WT, Kyle TK. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Addressing Stigma and Bias in the Diagnosis and Management of Patients with Obesity/Adiposity-Based Chronic Disease and Assessing Bias and Stigmatization as Determinants of Disease Severity. Endocr Pract. 2023 Jun;29(6):417-427.[152]

En 2017, la AACE dispuso un nuevo término de diagnóstico para la obesidad, enfermedad crónica basada en la adiposidad, que identificó explícitamente la cronicidad de la enfermedad y la adiposidad subyacente, que impulsa la fisiopatología y las complicaciones que confieren morbilidad y mortalidad [159].

La Asociación Europea para el Estudio de la Obesidad hizo lo mismo en 2019 con su declaración de posición sobre adiposidad como término de diagnóstico en línea con su propuesta anterior, para mejorar la Clasificación Internacional de Criterios diagnósticos de enfermedades más allá de la clasificación del IMC. Su objetivo fue enfatizar la etiología, el grado de adiposidad y la gravedad de los riesgos para la salud de la adiposopatía más apropiadamente, debido a las fuerzas físicas de la masa adiposa y las consecuencias metabólicas e inmunoendócrinas [160,161].

En 2023, la AACE realiza un nuevo consenso centrado en 3 áreas claves: (1) percepción y diagnóstico de obesidad, (2) estigmatización y prejuicios e impactos sobre la salud mental, y (3) brechas de capacitación y necesidades de atención médica profesional para abordar el estigma y los prejuicios sobre el peso. El panel de consenso ha propuesto un enfoque para integrar el sesgo y el estigma, la salud psicológica y los determinantes sociales de la salud en un sistema de estadificación para la gravedad de la obesidad como ayuda al manejo del paciente. Para abordar eficazmente el estigma y la internalización dentro de un modelo de atención crónica para pacientes con obesidad, existe la necesidad de sistemas de atención sanitaria que estén preparados para proporcionar tratamientos basados en la evidencia y centrados en la persona; pacientes que entiendan que la obesidad es una enfermedad crónica y estén facultados para buscar atención y participar en la terapia conductual; y sociedades que promuevan políticas e infraestructura para la atención compasiva y libre de prejuicios, el acceso a intervenciones basadas en la evidencia, y la prevención de enfermedades [152].

El nuevo consenso de la AACE, propone una clasificación multidimensional que considera el impacto global de la obesidad/ adiposidad en la salud [152]. Un enfoque más integral, considerando no solo el peso corporal o el IMC, sino también su impacto en la salud física, metabólica y emocional.

Este enfoque permite una mejor personalización de los tratamientos y una evaluación más precisa de riesgos y complicaciones. *Figura 9*

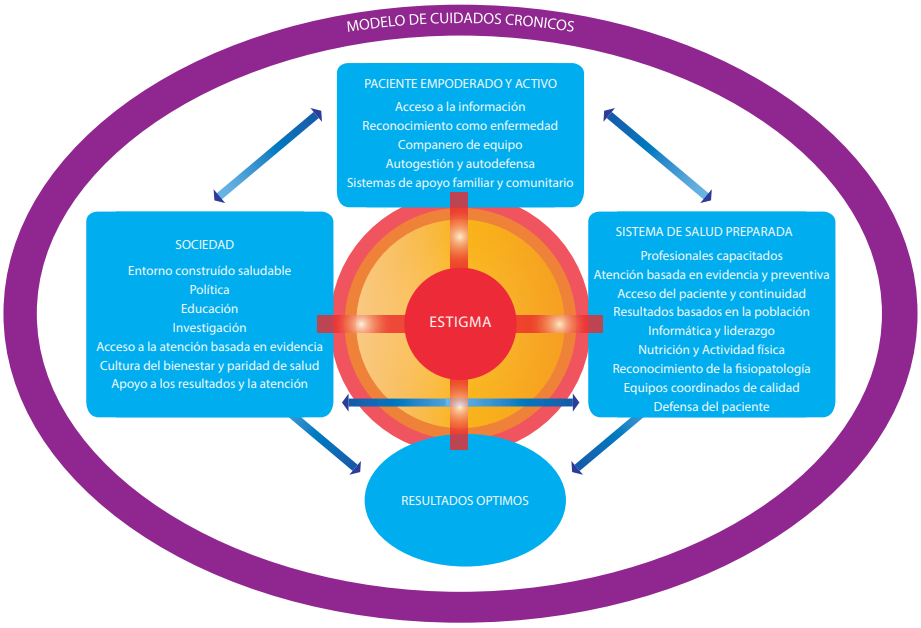


Figura 9. Modelo de atención crónica de la obesidad.
El estigma de peso tiene un efecto amplio para alterar un modelo de atención crónica para las enfermedades crónicas basadas en la adiposidad. El estigma perjudica los resultados de la atención y tratamiento de la obesidad al impedir múltiples procesos que deben funcionar en conjunto para producir resultados clínicos óptimos. El estigma reduce la capacidad de los pacientes para ser empoderados, informados y activados para funcionar como socios del equipo de atención médica, hace que el sistema de atención médica esté mal preparado para brindar acceso completo a la terapia basada en la evidencia y la atención empática y pone en peligro la capacidad y la inclinación de la sociedad para apoyar la infraestructura y las políticas que garanticen las interacciones entre los pacientes empoderados y activados.
Fuente: Nadolsky K, Addison B, Agarwal M, Almandoz JP, Bird MD, DeGeeter Chaplin M, Garvey WT, Kyle TK. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Addressing Stigma and Bias in the Diagnosis and Management of Patients with Obesity/Adiposity-Based Chronic Disease and Assessing Bias and Stigmatization as Determinants of Disease Severity. Endocr Pract. 2023 Jun;29(6):417-427.[15]

Principales Componentes de la Nueva Clasificación son:

- **Evaluación funcional:** Analiza cómo la obesidad afecta actividades diarias, movilidad y calidad de vida, evaluando la capacidad funcional del paciente.
- **Impacto metabólico:** Se consideran enfermedades asociadas como DBT 2, hipertensión arterial, apnea del sueño y dislipidemias.
- **Componentes psicológicos:** Se enfatiza la evaluación de trastornos emocionales como depresión, ansiedad y estigmatización, reconociendo su influencia en el manejo de la obesidad.
- **Distribución del tejido adiposo:** Más allá del peso total, la localización del tejido adiposo (visceral vs subcutáneo) juega un rol clave en el riesgo cardiovascular y metabólico.

- **Factores sociales y conductuales:** Incluyen determinantes sociales de salud, como acceso a alimentos saludables, actividad física y apoyo emocional.

Los beneficios de este Enfoque incluyen:
- Mejora la identificación de riesgos específicos para cada paciente.
- Permite la personalización de los tratamientos médicos y quirúrgicos.
- Redefine la obesidad como una enfermedad compleja, no simplemente un disbalance energético.

El paradigma pasó de un diagnóstico de obesidad centrado en el peso/IMC en el que el énfasis está puramente en la pérdida de peso, a un diagnóstico de obesidad clínicamente basado en la adiposidad que tiene como objetivo mejorar la salud a través de la prevención y tratamiento de las complicaciones. Subraya el hecho que la obesidad se trata de una enfermedad crónica y no una elección de estilo de vida. Claramente, indica lo que los médicos están tratando (basado en la adiposidad: anomalías en la masa, distribución y función del tejido adiposo) y por qué lo están tratando (enfermedad crónica asociada con complicaciones).

Por último, enero de 2025, surge un nuevo consenso internacional, proponiendo un enfoque más integral y preciso para el diagnóstico y tratamiento de la obesidad. Reconociendo a la obesidad como una enfermedad multifactorial, una condición compleja influenciada por factores genéticos, ambientales, metabólicos y conductuales. Reclasifica a la obesidad en dos categorías, como se comentó previamente: obesidad preclínica y clínica. *Figura 10*

Las medidas actuales de obesidad basadas en el IMC pueden tanto subestimar como sobrestimar la adiposidad y proporcionar información inadecuada sobre la salud a nivel individual, lo que socava enfoques médicos sólidos en la atención sanitaria y las políticas de salud. Esta Comisión buscó definir la obesidad clínica como una condición de enfermedad que, al igual que la noción de enfermedad crónica en otras especialidades médicas, resulta directamente del efecto del exceso de adiposidad en la función de los órganos y tejidos.

El objetivo específico de la Comisión fue establecer criterios objetivos para el diagnóstico de la enfermedad, facilitando la toma de decisiones clínicas y la priorización de intervenciones terapéuticas y estrategias de salud pública [138].

La Comisión definió la obesidad como una condición caracterizada por un exceso de adiposidad, con o sin distribución o función anormal del tejido

adiposo, y con causas multifactoriales que aún no se comprenden completamente. Definieron la obesidad clínica como una enfermedad crónica y sistémica caracterizada por alteraciones en la función de tejidos, órganos, del individuo en su totalidad o una combinación de estos, debido al exceso de adiposidad. La obesidad clínica puede provocar daños graves en los órganos, causando complicaciones que alteran la vida y pueden ser potencialmente mortales (por ejemplo, infarto de miocardio, accidente cerebrovascular e insuficiencia renal).

Definieron la obesidad preclínica como un estado de exceso de adiposidad con función preservada de otros tejidos y órganos y con un riesgo variable, aunque generalmente mayor, de desarrollar obesidad clínica y otras enfermedades no transmisibles (por ejemplo, diabetes tipo 2, enfermedades cardiovasculares, ciertos tipos de cáncer y trastornos mentales). Aunque el riesgo de mortalidad y de enfermedades asociadas con la obesidad puede aumentar de manera continua con el incremento de la masa grasa, diferenciaron entre obesidad preclínica y clínica (es decir, salud frente a enfermedad) con fines clínicos y normativos.

Recomiendan que el IMC se utilice solo como una medida indirecta del riesgo de salud a nivel poblacional, en estudios epidemiológicos o con fines de cribado, en lugar de una medida individual de salud. La adiposidad excesiva debe confirmarse mediante medición directa de grasa corporal, cuando esté disponible, o al menos un criterio antropométrico (por ejemplo, perímetro de cintura, relación cintura-cadera o relación cintura-altura), además del IMC, utilizando métodos validados y puntos de corte apropiados para la edad, el género y la etnia. En personas con IMC muy alto (es decir, >40 kg/m2), sin embargo, la adiposidad excesiva puede asumirse pragmáticamente sin necesidad de confirmación adicional.

También recomiendan que las personas con obesidad confirmada (es decir, exceso de adiposidad con o sin disfunción de órganos o tejidos) sean evaluadas para determinar la presencia de obesidad clínica. El diagnóstico de obesidad clínica requiere uno o ambos de los siguientes criterios principales: evidencia de reducción en la función de órganos o tejidos debido a la obesidad (es decir, signos, síntomas o pruebas diagnósticas que muestren anomalías en la función de uno o más sistemas de órganos o tejidos); o limitaciones sustanciales, ajustadas por edad, en las actividades diarias, que reflejen el impacto específico de la obesidad en la movilidad u otras actividades básicas de la vida diaria (por ejemplo, bañarse, vestirse, ir al baño, controlar la continencia y comer).

Las personas con obesidad clínica deben recibir un tratamiento oportuno y basado en evidencia, con el objetivo de inducir mejoras (o remisión,

cuando sea posible) en las manifestaciones clínicas de la obesidad y prevenir la progresión del daño en órganos. Las personas con obesidad preclínica deben recibir asesoramiento de salud basado en evidencia, monitoreo de su estado de salud a lo largo del tiempo y, cuando corresponda, intervención adecuada para reducir el riesgo de desarrollar obesidad clínica y otras enfermedades relacionadas con la obesidad, según su nivel de riesgo individual [138].

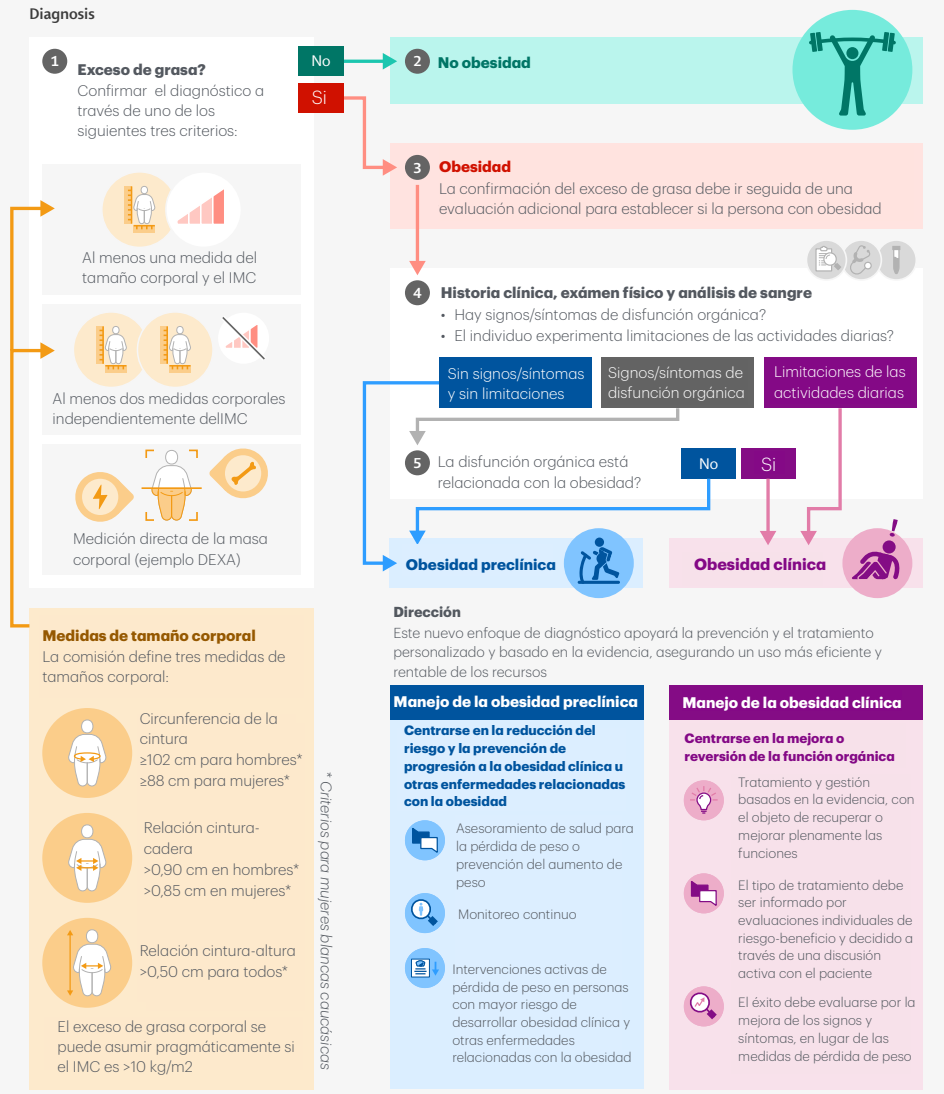


Figura 10. Nuevo enfoque de la obesidad.
Fuente: Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA, Stanford FC, Batterham RL, Farooqi IS, Farpour-Lambert NJ, le Roux CW, Sattar N, Baur LA, Morrison KM, Misra A, Kadowaki T, Tham KW, Sumithran P, Garvey WT, Kirwan JP, Fernández-Real JM, Corkey BE, Toplak H, Kokkinos A, Kushner RF, Branca F, Valabhji J, Blüher M, Bornstein SR, Grill HJ, Ravussin E, Gregg E, Al Busaidi NB, Alfaris NF, Al Ozairi E, Carlsson LMS, Clément K, Després JP, Dixon JB, Galea G, Kaplan LM, Laferrère B, Laville M, Lim S, Luna Fuentes JR, Mooney VM, Nadglowski J Jr, Urudinachi A, Olszanecka-Glinianowicz M, Pan A, Pattou F, Schauer PR, Tschöp MH, van der Merwe MT, Vettor R, Mingrone G. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. Lancet Diabetes Endocrinol. 2025 Mar;13(3):221-262. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00316-4.[138]

Los responsables de la formulación de políticas y las autoridades sanitarias deben garantizar un acceso adecuado y equitativo a los tratamientos basados en evidencia para las personas con obesidad clínica, de acuerdo con su condición de enfermedad crónica y potencialmente mortal. Las estrategias de salud pública para reducir la incidencia y prevalencia de la obesidad a nivel poblacional deben basarse en evidencia científica actual en lugar de suposiciones no comprobadas que culpan a la responsabilidad individual del desarrollo de la obesidad.

El sesgo y la estigmatización relacionados con el peso son obstáculos importantes en los esfuerzos por prevenir y tratar la obesidad de manera efectiva; los profesionales de la salud y los formuladores de políticas deben recibir capacitación adecuada para abordar esta cuestión crucial. Todas las recomendaciones presentadas por esta Comisión han sido acordadas con el más alto nivel de consenso entre los comisionados (grado de acuerdo del 90-100 %) y han sido respaldadas por más de 76 organizaciones a nivel mundial, incluidas sociedades científicas y grupos de defensa de pacientes [138].

CAPITULO II

▪Cáncer de mama.

El cáncer de mama representa un problema de salud pública a nivel mundial. La incidencia del cáncer de mama aumenta constantemente [161]. Es el cáncer más frecuente y la principal causa de muerte por cáncer en mujeres [162] .

Ocurre cuando las células del tejido mamario se alteran y dividen sin control, lo que generalmente resulta en un nódulo o masa. La mayoría de los cánceres de mama comienzan en las células ductales y menos frecuentemente en las células lobulillares.

Es generalmente asintomático, por lo que el diagnóstico mamográfico es importante para la detección temprana. La mamografía que se utiliza como técnica de screening, puede modificar la historia natural de la enfermedad y disminuir la mortalidad en aproximadamente un 20-35 % para mujeres entre 50 a 69 años y levemente inferior para las que tienen entre 40 y 49 años [163,164].

El cáncer de mama abarca muchos subtipos con diferentes características biológicas, clínicas y pronósticas. Se clasifica según la etapa clínica, microscópica y molecular. El estudio tumoral está determinado por la extensión de la enfermedad y es un predictor importante del pronóstico de la enfermedad y una guía para las opciones terapéuticas.

El cáncer de mama que ha atravesado la pared de los ductos o lobulillos de los que se originó y se extendió al tejido circundante se llama enfermedad invasiva. Por el contrario, el carcinoma ductal in situ (CDIS) o enfermedad

estadio 0, se diagnostica cuando las células malignas todavía están confinadas a los conductos mamarios. Aunque no todos los CDIS progresan a enfermedad invasiva, se considera un precursor del cáncer de mama y aumenta el riesgo de cáncer invasivo posterior.

El tratamiento del cáncer de mama es multidisciplinario e incluye enfoques de terapia locorregional y terapia sistémica. Si bien los avances en la detección y el tratamiento han reducido el riesgo general de muerte por esta enfermedad, el número de personas diagnosticadas con cáncer de mama sigue aumentando.

1- EPIDEMIOLOGIA

El cáncer de mama es el cáncer más comúnmente diagnosticado en las mujeres a nivel mundial. Cada año, alrededor del 32 % de todos los cánceres diagnosticados en mujeres, son cánceres de mama [162].

En Argentina, el cáncer de mama es el de mayor magnitud en cuanto a ocurrencia: con un volumen de más de 22.024 casos al año, representa el 16,8% de todos los tumores malignos y casi un tercio de los cánceres femeninos (32,1%) [165].

Se estima que 1 de cada 8 mujeres (13%) en los Estados Unidos desarrollará cáncer de mama invasivo en algún momento de su vida [162].

Si bien los avances en la detección y el tratamiento han reducido el riesgo general de muerte por esta enfermedad, el número de personas diagnosticadas con cáncer de mama sigue aumentando. Un informe encontró que la incidencia del cáncer de mama aumentó un 1% por año entre 2012 y 2021. Esta tendencia ascendente se limita en gran medida a la enfermedad en estadio localizado y con receptores hormonales positivos [166].

La tasa de mortalidad por cáncer de mama ha disminuido en un 44% desde 1989 debido a los avances en el tratamiento y a la detección temprana. La tasa de supervivencia relativa a 5 años para el cáncer de mama en general es del 91% pero cae al 86% a los 10 años y al 81% a los 15 años del diagnóstico. La tasa de supervivencia relativa a 5 años es superior al 99% para el cáncer de mama diagnosticado en una etapa temprana, cuando el tratamiento es más efectivo y menos agresivo, sin embargo cae al 87% para la enfermedad locoregional y al 32% para la enfermedad avanzada [166].

Existen disparidades en la incidencia y las tasas de mortalidad del cáncer de mama. Las mujeres negras tienen más probabilidades de morir de cáncer de mama que las mujeres de cualquier otro grupo racial o étnico. Las mujeres negras tienen una incidencia de cáncer de mama un 5% menor que las mujeres blancas, pero tienen un riesgo 38% mayor de morir a causa de la enfermedad. Este mayor riesgo de muerte posiblemente este relacionado con la combinación de subtipos tumorales más agresivos (como los triple negativos), a factores socioeconómicos que conllevan a menor acceso a la salud y barreras estructurales. Las mujeres judías asquenazíes tienen un mayor riesgo de cáncer de mama debido a una mayor tasa de mutaciones BRCA. Si bien, menos del 1% de todos los cánceres de mama ocurren en hombres, los hombres negros tienen la mayor incidencia de cáncer de mama y muerte [162]. Si bien desde 2012 la tasa de incidencia aumentó un 1% en general, el aumento fue más pronunciado en mujeres menores de 50 años (1,4% anual) frente a las mayores de 50 años (0,7%) [166]. También se observaron mayores aumentos en mujeres hispanas (1,6% por año) o asiáticoamericanas e isleñas del Pacífico (2,6% por año). Alrededor del 16% de las mujeres con cáncer de mama son menores de 50 años [162].

En el mundo hubo más de 2.300.000 de nuevos casos y 685.000 muertes por cáncer de mama en 2020. Para el 2040 se estima que la incidencia de cáncer de mama aumente en más del 40%, a alrededor de 3.000.000 de casos cada año debido al crecimiento y al envejecimiento de la población. Del mismo modo, las muertes por cáncer de mama aumentarán en más del 50%, a alrededor de 1.000.000 en 2040 [162].

2- FACTORES DE RIESGO

Aún no se ha establecido la causa de la carcinogénesis, pero se reconocen varios factores de riesgo que favorecen el desarrollo del cáncer de mama.

Uno de los factores más importantes , como también lo indican los datos epidemiológicos descritos anteriormente, son el género, la edad y el grado de desarrollo económico de un país determinado. No menos importantes son los factores hormonales, principalmente relacionados con el tiempo de exposición a los estrógenos, factores reproductivos, incluyendo el número de hijos nacidos, la edad de nacimiento del primer hijo o la lactancia materna.

Se atribuye gran importancia en el desarrollo del cáncer de mama a factores genéticos, el uso de terapia de reemplazo hormonal, la anticoncepción hormonal, dieta inadecuada y la obesidad resultante. Entre los factores de riesgo importantes para el desarrollo del cáncer de mama

también se menciona el consumo de alcohol y la exposición a radiaciones ionizantes a una edad temprana.

Los factores de riesgo del cáncer de mama se presentan en la *Tabla 1*.

Factores de riesgo	
Factores reproductivos y hormonales	Edad temprana de la menarca Edad tardia de la menopausia Primer embarazo a una edad tardía (>30 años) Nuliparidad Uso de anticonceptivos orales Uso de terapia hormonal de reemplazo
Factores fisiológicos y relacionados con la salud	Edad mayor (aumenta el riesgo a partir de los 35 años) Historia familiar de cáncer de mama Historia personal de cáncer de mama, ovario y endometrio Antecedente de lesiones benignas proliferativas (hiperplasia atípica) Radiation ionizante (terapia de linfoma Hodgkin) Infección con virus oncogénicos (virus de Epstein-Barr)
Factores nutricionales	Dieta occidental Consumo excesivo de grasas especialmente animales Alto consumo de carne roja y frita Alta ingesta de hierro Desarrollo de sobrepeso y obesidad después de la menopausia Bajo consumo de verduras y frutas frescas Baja ingesta de fitoestrógenos (isoflavonas, lignanos)
Otros relacionados con el estilo de vida	Consumo regular moderado/alto de alcohol Falta de actividad física regular Trabajo nocturno

Tabla 1. Factores de riesgo de cáncer de mama.
Fuente: Elaboración de la autora.

2.1. Sexo.

La gran mayoría de los casos de cáncer de mama se producen en mujeres (99%), sólo el 1% de los casos afecta a hombres. Sin embargo, la incidencia del cáncer de mama en hombres, al igual que en las mujeres, muestra una tendencia ascendente constante, que muy probablemente se asocie con la obesidad y una supervivencia más larga [167].

2.2. Edad.

La edad es uno de los factores de riesgo más importantes para el cáncer de mama. El aumento mundial de la incidencia de cáncer de mama se observa en todos los grupos etarios y es mayor en mujeres menores de 50 años. [9] Aunque este tumor maligno es raro en este grupo de edad, sigue siendo una importante problema clínico y social, debido a su peor evolución. Numerosos estudios indican que el cáncer de mama en mujeres jóvenes se caracteriza por una mayor malignidad histológica, menor expresión de

receptores hormonales, sobreexpresión frecuente del receptor HER-2 u ocurre como un subtipo molecular similar al basal, triple negativo [168]. Además, la incidencia de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas está aumentando, en 30 años ha aumentado casi el doble [169].

2.3. Grado de Desarrollo Económico.

Como se mencionó en el párrafo sobre epidemiología, la incidencia del cáncer de mama y la mortalidad por este tumor está relacionada con el desarrollo económico de un país. Esta relación ha sido documentada en muchos estudios [170-172].

La incidencia del cáncer de mama está aumentando en todo el mundo debido al continuo crecimiento de la población y al envejecimiento de la población [171]. Las tasas de incidencia más altas se registran en los países desarrollados [170-172]. Este fenómeno es el resultado del llamado "Estilo de vida occidental". Al mismo tiempo, presentan una tendencia en alta de la morbilidad. En estos países, junto con el desarrollo económico, el acceso a la atención de salud pública se vuelve más fácil y se introducen programas de prevención y detección temprana [172]. Por otro lado, la importancia de los factores que favorecen el desarrollo de cáncer de mama está aumentando, como el primer nacimiento tardío, el bajo número de bebés nacidos, la obesidad, la falta de actividad física o la dieta inadecuada [171-172]. Sin embargo, actualmente los países de ingresos medios y bajos están dominados por las tasas de mortalidad por cáncer de mama más altas que en los países desarrollados, a pesar de una menor incidencia [170-173]. Esta tendencia está asociada con el diagnóstico frecuente del cáncer en una etapa avanzada, que resulta de la falta de recursos para la implementación efectiva de programas de prevención primaria, pruebas de diagnóstico como la mamografía y, finalmente, métodos modernos de tratamiento [171-173].

Aproximadamente 645.000 casos de cáncer de mama premenopáusico y 1,4 millones de casos de cáncer de mama posmenopáusico se diagnosticaron en todo el mundo en 2018, con más de 130.000 y 490.000 muertes en cada grupo menopáusico, respectivamente. Proporcionalmente, los países con un Índice de Desarrollo Humano (IDH) bajo se enfrentaron a una mayor carga de cáncer de mama premenopáusico tanto para los nuevos casos como para las muertes en comparación con los países de ingresos más altos [174]. Los países con un IDH muy alto tuvieron la mayor incidencia de cáncer de mama premenopáusico y posmenopáusico (30,6 y 253,6 casos por 100.000 habitantes, respectivamente), mientras que los países con IDH bajo y medio tuvieron las tasa mas altas de mortalidad premenopáusica y posmenopáusica (5 y 53,3 muertes por 100.000, respectivamente). El

crecimiento de las tasas de incidencia estandarizadas por edad para las mujeres premenopáusicas se produjo principalmente en los países de altos ingresos, mientras que el aumento de la carga de cáncer de mama en las mujeres posmenopáusicas fue más notorio en los países en transición [174].

2.4. Estado hormonal.

Los factores relacionados con el estado hormonal de una mujer parecen tener un gran impacto en el riesgo de desarrollar cáncer de mama. Los resultados de muchos estudios indican que el riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta en proporción al tiempo de exposición al estrógeno, que se prolonga con la menarca temprana, la menopausia tardía, la edad de nacimiento del primer hijo y el número de los niños nacidos [167,171-175]. La primera menstruación ocurrida después de los 15 años se asoció con una reducción del 23% en el riesgo de cáncer de mama en comparación con la primera menstruación antes de los 12 años (menarca temprana) [176]. Actualmente se cree que esta reducción es de alrededor del 30%. En un metanálisis del 2012 se encontró que el riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama aumentó en un 5% con cada año de inicio temprano de la menarca y un 2,9% por cada año de menopausia tardía [177]. Con la menopausia tardía, después de los 54 años, el riesgo de cáncer de mama aumenta dos veces en comparación con la menopausia antes de los 45 años [177,178]. El metanálisis también mostró que las mujeres que no habían alcanzado la menopausia tenían un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en comparación con las mujeres posmenopáusicas de la misma edad. En este grupo de pacientes analizados, se evaluó el efecto del índice de masa corporal sobre el riesgo y observaron que en pacientes premenopáusicas la obesidad redujo este riesgo, mientras que lo aumentó en pacientes posmenopáusicas.

Otros factores reproductivos que influyen en el riesgo de cáncer de mama confirmados en numerosos estudios incluyen, la edad a la que nació el primer hijo, el número de bebés nacidos y la lactancia materna [175].

Los estudios indican un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres transgénero en comparación con hombres cisgénero y un menor riesgo en hombres transgénero en comparación con mujeres cisgénero [179]. En mujeres transgénero, el riesgo de cáncer de mama aumenta durante un período relativamente corto de tratamiento hormonal y las características del cáncer de mama se parecen más a un patrón femenino. Los resultados del estudio sugieren que las pautas para la detección del cáncer de mama en personas cisgénero son suficientes para que las personas transgénero usen tratamiento hormonal [179].

Estudios recientes indican que el aumento del riesgo de cáncer de mama está asociado con el uso a largo plazo de la terapia con estrógenos solos y la terapia combinada de estrógenos y progestágenos [180]. El tratamiento combinado asociado con el menor aumento del riesgo es el de estradiol-didrogesterona.

Las investigaciones sugieren un menor aumento del riesgo de cáncer de mama asociado con el uso de terapia de reemplazo hormonal a corto plazo y una disminución más notable del riesgo después de la interrupción del tratamiento [180].

2.5. Factores de riesgo reproductivos y hormonales.

Los estrógenos juegan un papel importante en la patogénesis del cáncer de mama [181]. El cáncer de mama se considera un tumor hormonodependiente en el que los niveles elevados de estrógeno y una exposición más prolongada a esta hormona se asocian con un mayor riesgo de su desarrollo [181,182]. En las mujeres posmenopáusicas, los niveles elevados de estrógeno sérico se asocian con un mayor riesgo de cáncer de mama.

Tanto los factores hormonales como los factores reproductivos influyen en el aumento del riesgo [182,183]. El inicio temprano de la menstruación (12 años) y su terminación tardía (50 años) aumentan el riesgo dos veces en comparación con las mujeres que comenzaron la menstruación tarde (15 años) y la terminaron temprano (40 años) [184]. Además, la falta de hijos y la edad tardía del primer embarazo (especialmente después de los 30 años) son factores asociados con la exposición prolongada a los estrógenos [185]. Mujeres nulíparas y aquellas que quedaron embarazadas por primera vez después de los 30 años de edad, tienen un riesgo entre 2 y 5 veces mayor. Los embarazos incompletos (abortos) no confieren un efecto protector como los embarazos completos, pero pueden aumentar el riesgo debido a la falta del efecto protector de la progesterona en la segunda fase del embarazo [186].

El efecto de los estrógenos exógenos sobre el cáncer de mama es un tema controvertido y sigue siendo objeto de numerosos estudios. El uso de terapia de reemplazo hormonal (TRH) es un factor de riesgo importante para el cáncer de mama. La primera información se publicó en 1997 por el Grupo Colaborativo sobre Factores Hormonales en el Cáncer de Mama. Este metanálisis encontró que por cada año de uso de TRH aumentaba el riesgo de cáncer de mama en un 2,7% [187]. En 2019, la misma sociedad volvió a publicar otro metanálisis que mostró que la TRH que contenía estrógenos y progestágenos aumentaba el riesgo de cáncer de mama en mayor medida, especialmente cuando se tomaban progestágenos

diariamente [188]. El uso de TRH incluso por un período corto (1 a 4 años) también se asoció con un aumento riesgo de cáncer de mama y este riesgo estaba relacionado principalmente al cáncer con expresión de receptores hormonales [188]. El riesgo de desarrollar la enfermedad era ligeramente menor si la TRH se utilizaba después de los 60 años y en mujeres obesas especialmente si tomaron TRH que contenía solo estrógenos [188]. La TRH combinada utilizada durante 5 años a partir de los 50 años, se asoció con un aumento del 2% del riesgo de cáncer de mama en comparación con el uso extendido a 20 años en pacientes de 50 a 69 años (del 6,3% al 8,3%) [188]. De manera similar, el uso de TRH con estrógenos y progestágenos tomados de forma intermitente aumentó el riesgo de cáncer de mama del 6,3% al 7,7% en comparación con el uso continuo. A su vez, la TRH de sólo estrógenos utilizado durante 5 años se asoció con el menor aumento en el riesgo de cáncer de mama en 20 años, del 6,3% al 6,8% [188].

En dos artículos importantes se ha demostrado la relación entre el uso de anticonceptivos hormonales y el riesgo de cáncer de mama [189,190]. Ambos estudios encontraron que el uso a largo plazo de anticonceptivos hormonales afecta negativamente el riesgo de cáncer de mama. Este riesgo se estimó en 1,20 y 1,24. Fue mayor a mayor tiempo de uso, 1,09 para anticoncepción hormonal utilizada durante menos de un año frente a 1,38 para las mujeres que toman anticonceptivos durante más de 10 años [189,190]. Además, se demostró que el riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama estuvo elevado durante al menos 5 años después de su finalización, tendencia observada en las mujeres que utilizaron anticoncepción durante un periodo ≥5 años [190]. El riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama también aumentó independientemente del tipo de anticonceptivos tomados [189].

2.6. Factores genéticos y predisposición familiar.

Sólo un pequeño grupo de casos de cáncer de mama (5 a 10%) son genéticos. Las mutaciones genéticas más conocidas asociadas con este cáncer incluyen mutaciones en genes BRCA1 y BRCA2 [191]. El gen BRCA1, situado en el cromosoma 17, es un gen supresor que codifica una proteína nuclear, responsable de mantener la estabilidad del genoma. La proteína BRCA1, junto con el producto del gen BRCA2, que también es un gen supresor ubicado en el cromosoma 13, están particularmente involucrados en la reparación de la doble cadena de ADN [192]. La presencia de mutaciones en estos genes ocurre sólo en el 3-5% de los pacientes con cáncer de mama. Sin embargo, debido a la alta penetración de los genes BRCA1/BRCA2, estos pacientes deben incluirse en el programa de reducción de riesgo. Los portadores de la mutación BRCA1/BRCA2 se estima que tienen un riesgo 10 veces mayor de desarrollar cáncer de mama

[189]. La presencia de mutaciones en los genes BRCA1/BRCA2 se asocia con un riesgo acumulativo de cáncer de mama a los 70 años de más del 60% y la probabilidad de desarrollar este tumor maligno a lo largo de la vida varía en el rango de 41 a 90% [193-195].

Otros genes supresores cuyas mutaciones de alta penetración predisponen al cáncer de mama son los genes TP53 (síndrome de Li-Fraumeni) y PTEN (síndrome de Cowden). El riesgo acumulativo de desarrollar cáncer de mama para las mujeres con síndrome de Li-Fraumeni es 54% y para las mujeres con síndrome de Cowden del 25 al 50%. Sin embargo, ambos síndromes genéticos son muy raros [196,197]. Las mutaciones en los genes ATM, BRIP1, CHEK2 y PALB2 muestran una predisposición moderada. Los portadores de estas mutaciones tienen un riesgo 2-3 veces mayor de desarrollar este tumor [197].

Se cree que <10% de los cánceres de mama están determinados genéticamente [198]. Por el contrario, el 90% de los cánceres de mama se deben a mutaciones somáticas esporádicas. El riesgo de desarrollar cáncer de mama aumenta dos veces en mujeres cuyo pariente más cercano (madre, hermana) ha sido tratado por cáncer de mama y entre tres y seis veces si dos de los familiares más cercanos han sido afectados [178].

2.7. Cambios proliferativos de la mama.

Otro factor que aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama es la presencia de cambios benignos en las glándulas mamarias. Algunas lesiones proliferativas con atipias por ejemplo, hiperplasia ductal atípica (HDA) o hiperplasia lobulillar atípica (HLA), que aumentan el riesgo en cuatro o cinco veces, y lesiones proliferativas sin atipia por ejemplo, cicatriz radiada, aumentan el riesgo hasta dos veces [195]. El riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama para todas las lesiones benignas fue de 1,56 (IC 95%, 1.45–1.68) [199]. Este riesgo se mantuvo elevado durante 25 años después de la biopsia. El riesgo relativo de desarrollar cáncer de mama en presencia de lesiones proliferativas benignas sin atipia fue del 1.88 (IC 95%, 1.66–2.12) y lesiones proliferativas benignas con atipia (HDA, HLA o ambas) asciende hasta 4,24 (IC 95%, 3.26–5.41). También se encontró mayor riesgo si los cambios benignos eran diagnosticados tempranamente (<55 años) [199]. Además, se cree que en mujeres con hiperplasia atípica, cuyos familiares primer grado eran tratados por cáncer de mama, el riesgo de desarrollar este tumor es hasta nueve veces mayor [200].

2.8. Radiación ionizante.

Un factor reconocido en el desarrollo del cáncer de mama es la exposición temprana a radiación ionizante. En 2007 un análisis demostró que había un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres que habían recibido radioterapia en el pasado como parte del tratamiento del cáncer y en mujeres que se sometieron a radiografías de tórax durante el tratamiento de la tuberculosis y la neumonía [201]. El riesgo de desarrollar cáncer de mama fue mayor en pacientes jóvenes cuya exposición a radiaciones ionizantes era múltiple y quienes tuvieron exposición a una edad muy temprana [201].

En el estudio Moskowitz y colaboradores publicado en 2014, el riesgo de desarrollar cáncer de mama se evaluó dependiendo de la dosis y el campo de radioterapia en mujeres que estuvieron expuestas en el área del pecho debido a cáncer (leucemia, linfoma de Hodgkin o no Hodgkin, tumor de Wilms, neuroblastoma, sarcoma de tejidos blandos, tumor óseo maligno, tumor del sistema central sistema nervioso) antes de los 21 años [201]. Este estudio indicó que el mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama era en pacientes que fueron tratadas con radioterapia a dosis más bajas (14 Gy), pero para una gran área torácica (campo pulmonar completo), cubriendo en consecuencia una mayor área del tejido mamario [200]. El riesgo de desarrollar cáncer de mama en mujeres que recibieron radioterapia en dosis altas (30 a 40 Gy) para un área torácica más pequeña fue comparable o más bajo, pero elevado en comparación con las mujeres que no habían sido irradiadas en el pasado [201]. El riesgo de desarrollar cáncer de mama era menor si el campo de radiación incluía los ovarios [202]. También se demostró que el riesgo acumulativo de desarrollar cáncer de mama a la edad de 50 años fue del 30%, siendo el más alto (35%) en pacientes tratados por linfoma de Hodgkin [202,203]. Otro artículo publicado evaluó únicamente la relación entre cáncer de mama y radioterapia recibida en la zona del tórax por linfoma de Hodgkin. El estudio demostró que el riesgo absoluto acumulado de desarrollar cáncer de mama aumentaba con la edad del paciente y la dosis de irradiación [204].

También se cree que la mamografía realizada en mujeres jóvenes aumenta significativamente el riesgo de cáncer de mama [178]. La radiación ionizante aumenta el riesgo de cáncer de mama cuando se exponen a una edad más temprana, y la evidencia generalmente respalda la relación lineal dosis-respuesta [205]. La radiación ionizante causa directa e indirectamente daño al ADN y aumenta la producción de especies reactivas de oxígeno y nitrógeno (RONS). Los RONS producen daños en el ADN y cambios epigenéticos que conducen a mutaciones e inestabilidad genómica. La proliferación de RONS aumenta los efectos del daño del ADN y las mutaciones que conducen a cáncer de mama. Por otra parte, el daño a las especies reactivas de oxígeno y nitrógeno y al ADN también aumenta la inflamación. La inflamación contribuye a efectos directos e indirectos a

través de retroalimentación positiva con RONS y daño al ADN, y por separado aumenta la proliferación del cáncer de mama a través de efectos procancerígenos. Por ejemplo, los cambios en la expresión genética alteran los mecanismos inflamatorios, lo que resulta en una mayor supervivencia y crecimiento con un ambiente más hospitalario para las células cancerosas [205]. Todos estos eventos se superponen en múltiples puntos con eventos característicos de la inducción "básica" del cáncer de mama, incluida la proliferación dependiente de hormonas, la proliferación oxidativa y el daño al ADN. Estas superposiciones hacen que los senos sean particularmente susceptibles a radiación ionizante y confirman que estas actividades biológicas son características importantes de la carcinogénesis [205].

2.9. Consumo de alcohol

Numerosos estudios indican una relación entre el consumo de alcohol y un aumento riesgo de cáncer de mama [206-210]. Esta dependencia resulta de varios mecanismos. El alcohol contribuye al aumento de la concentración de estrógenos en la sangre al inhibir su metabolismo en el hígado e intensificando la conversión de andrógenos en estrógenos. Además, tiene un efecto inhibidor sobre el sistema inmunológico o los procesos de reparación del ADN, puede intensificar la proliferación y la migración celular. Finalmente, los propios metabolitos del alcohol son compuestos cancerígenos [211]. Se estima que por cada consumo de 10 g de alcohol puro por día, hay un aumento en el riesgo de cáncer de mama en un 9% [178].

2.10. Dieta

La influencia del tipo de dieta utilizada en el desarrollo del proceso canceroso ha sido objeto de numerosos estudios. La correlación entre una dieta poco variada, rica en grasas saturadas, incluidas las de origen animal, y el riesgo de desarrollar principalmente cáncer colorrectal parece innegable [212]. Por otra parte, los estudios que evalúan la relación entre la dieta y el riesgo de cáncer de mama no son del todo consistentes. En una revisión de estudios sistemáticos publicados entre 2013 y 2017, analizaron el impacto de una dieta llamada "poco saludable" en el riesgo de cáncer de mama en diez de las diecisiete publicaciones. Los productos básicos de la dieta en cuestión incluían: refrescos azucarados, jugo de frutas procesadas, carnes rojas y procesadas, grasas endurecidas, grasas saturadas, productos salados (chips, maní), cereales refinados, productos endulzados (dulces, postres) [212]. En la mayoría, pero no en todos los estudios analizados, se encontró una relación significativa entre el consumo excesivo de los productos antes mencionados y un aumento del riesgo de desarrollar cáncer de mama. Esta relación se refería principalmente al consumo excesivo de carnes rojas y procesadas, grasas saturadas y sodio [213]. Esta revisión

sistemática también mostró que una dieta rica en verduras, frutas, pescado, legumbres, aceites y aceites vegetales reducen el riesgo de cáncer de mama [213].

Las investigaciones sugieren que la nutrición afecta el pronóstico del cáncer de mama. Sin embargo, el nivel de evidencia sobre los resultados aún es insuficiente para hacer recomendaciones. Se debe fomentar una dieta equilibrada y saludable para reducir la mortalidad en el mundo [214]. Una dieta saludable caracterizada por un alto consumo de cereales, verduras, frutas, frutos secos y aceite de oliva, y un consumo moderado/ bajo de ácidos grasos saturados y carnes rojas puede mejorar la supervivencia general después del diagnóstico de cáncer de mama. Pacientes con cáncer de mama sometidos a quimioterapia y/o radioterapia experimentan diversos síntomas que empeoran la calidad de vida de los pacientes.

Estudios sobre intervenciones nutricionales durante el tratamiento del cáncer de mama han demostrado que el asesoramiento nutricional y la suplementación con ciertos componentes, como los ácidos eicosapentaenoico (EPA) y docosahexaenoico (DHA), pueden ser útiles para reducir los efectos secundarios inducidos por fármacos, así como para aumentar la eficacia terapéutica. Por tanto, la intervención nutricional en pacientes con cáncer de mama puede considerarse parte integral del un enfoque terapéutico multimodal [215].

Se sabe que el vínculo entre el cáncer de mama y la dieta es complejo, multifactorial y no lineal. Los estudios epidemiológicos clásicos sobre nutrición han mostrado resultados contradictorios, mostrando poca correlación entre la dieta y el riesgo de cáncer de mama (excepto el alcohol) [216]. Se puede especular que esto puede deberse a la complejidad del cáncer de mama, que es un trastorno multifactorial y muy heterogéneo. Clasificaciones histológicas y más recientemente también moleculares, han contribuido a la formación de un cuadro bastante complejo. La nutrigenómica y disciplinas afines pueden respaldar los avances en el conocimiento en este ámbito al arrojar luz sobre las bases moleculares de la formación del cáncer de mama y allanar el camino a terapias personalizadas.

2.11. Obesidad

Uno de los factores de riesgo para desarrollar cáncer de mama, confirmado en numerosos estudios, es la obesidad. En un análisis conjunto de numerosas publicaciones evaluaron la relación entre la obesidad y la prevalencia del cáncer de mama en mujeres premenopáusicas y

posmenopáusicas. Este análisis encontró que tanto el sobrepeso como la obesidad aumentan el riesgo de desarrollar cáncer de mama, particularmente cáncer de mama que expresan receptores hormonales en mujeres posmenopáusicas que no utilizaron terapia de reemplazo hormonal [217-219].

A diferencia de las pacientes posmenopáusicas, el sobrepeso o la obesidad en las mujeres premenopáusicas reduce el riesgo de desarrollar cáncer de mama hormonodependiente. Sin embargo, los autores del análisis señalan que los datos de la literatura indican una relación entre la obesidad y el riesgo de desarrollar cáncer de mama triple negativo en pacientes premenopáusicas [217-220].

Este análisis también encontró que la inactividad física (combinada con la obesidad) aumenta el riesgo de desarrollar cáncer de mama independientemente del estado menopáusico. Además, según los resultados de numerosos estudios, el sobrepeso y la obesidad se asocian con un peor pronóstico de pacientes con cáncer de mama antes y después de la menopausia [217,221,222]. Según los autores, una peor supervivencia puede estar influenciada por un mayor estadio del cáncer al momento del diagnóstico, así como un curso más agresivo del cáncer de mama en pacientes obesas [213]. La obesidad promueve el proceso del cáncer a través de varios mecanismos. El tejido adiposo sobredesarrollado es una fuente de numerosas citocinas, quimiocinas, factores endocrinos, en particular leptina proangiogénica y promitógena, que afecta el entorno inmunológico de los tejidos [223]. Hay una concentración de células del sistema inmunológico de carácter proinflamatorio y además secreta citocinas inflamatorias. El desarrollo excesivo de tejido adiposo promueve la hipoxia circundante, lo que conduce a un aumento en la secreción de leptina y factor de crecimiento del endotelio vascular (VEGF), mientras que inhibe la síntesis de adiponectina antiangiogénicas y antimitógenas [224]. La via del NF-κB (factor nuclear potenciador de la cadena ligera kappa de células B activadas) es responsable del desarrollo y mantenimiento de la inflamación dentro del tejido adiposo excesivo, que a través de citoquinas proinflamatorias tiene un efecto inhibidor sobre el proceso de apoptosis, y en una etapa posterior promueve la proliferación de células del cáncer de mama, invasión, angiogénesis y metástasis del cáncer [225,226].

El tejido adiposo es también la principal fuente de hormonas sexuales en las mujeres posmenopáusicas. Los estrógenos se forman en el proceso de aromatización de los andrógenos suprarrenales. La acumulación de citocinas proinflamatorias en el tejido adiposo excesivo, la activación de la vía NF-κB o los adipocitos moribundos estimulan la actividad del complejo de la aromatasa, que a su vez conduce a una síntesis excesiva de estrógeno

y promueve el desarrollo del cáncer de mama [224]. Además, el síndrome metabólico que acompaña a la obesidad está asociado con resistencia a la insulina, hiperinsulinemia y aumento de la síntesis del factor de crecimiento similar a la insulina 1 (IGF-1). Los estudios han demostrado que la resistencia a la insulina y la hiperinsulinemia se asocian con una peor supervivencia de los pacientes con cáncer de mama [227]. Las células de cáncer de mama también suelen sobreexpresar el receptor del IGF-1, lo que hace que este factor sea considerado un mitógeno potencial [223].

La obesidad es un factor de riesgo reconocido para el cáncer de mama y el desarrollo de recaídas, incluso si los pacientes reciben el tratamiento adecuado [228]. Las mujeres obesas tienen menos probabilidades de someterse a cirugía de reconstrucción mamaria que las mujeres de peso normal, y las que han sido sometidas a cirugía experimentan más complicaciones quirúrgicas. En mujeres obesas, la quimioterapia sistémica y la terapia hormonal es menos efectiva. Las mujeres obesas tienen mayor riesgo de recurrencia local que las mujeres de peso normal. La eficacia del tratamiento del cáncer es significativamente menor en mujeres obesas que sobreviven al cáncer de mama [228]. Dado el efecto multidimensional del tejido adiposo excesivo en el desarrollo del cáncer de mama, la campaña contra la obesidad debería constituir la base de la prevención primaria del tumor maligno en cuestión.

2.12. Nicotinismo

Informes de investigación sobre el impacto del nicotinismo crónico en el mayor riesgo de cáncer de mama son contradictorios. Sin embargo, un estudio publicado en 2017 mostró que fumar, especialmente al comienzo de la edad peripuberal temprana o en la adolescencia, era asociado con un aumento moderado pero estadísticamente significativo en el riesgo de desarrollar cáncer de mama. El riesgo relativo de cáncer de mama fue mayor en mujeres con antecedentes familiares positivos [229]. La nicotina promueve la metástasis del cáncer de mama al estimular los neutrófilos N2 y generando un nicho premetastásico en el pulmón [230]. Los efectos de quimiorresistencia de la nicotina fueron demostrados en células de cáncer de mama. Estos hallazgos demostraron los efectos nocivos de nicotina tras una metástasis, debido a la quimiorresistencia producida por tabaquismo ininterrumpido, lo que puede afectar la eficacia del tratamiento [231].

3- PATOLOGIA

La base para el diagnóstico del cáncer de mama sigue siendo estándar [232]. El resultado del examen histopatológico debe incluir no solo el tipo

histológico del tumor, su grado de malignidad histológica, el grado de avance según la clasificación TNM, información sobre la integridad de la procedimiento y la infiltración linfovascular por células cancerosas, pero también la expresión de receptores hormonales: estrógeno y progesterona, receptor HER-2 y el índice de proliferación celular Ki67 [233].

Una evaluación fiable de todos los parámetros anteriores es posible gracias al examen del material tomado por medio de una biopsia con aguja gruesa o material intra y postoperatorio [234]. El examen del material obtenido mediante biopsia con aguja fina no permiten distinguir entre cáncer infiltrante y preinvasivo, así como evaluar el estado de los receptores. El protocolo correcto de examen histopatológico, considerando el subtipo biológico del tumor, reconoce la determinación de valores predictivos y factores pronósticos y, en consecuencia, la selección del tratamiento individual y adecuado para cada paciente.

Una clasificación común del cáncer de mama es la clasificación de la OMS, para la cual en 2019 se publicó la quinta edición. Esto describía tumores, tanto benignos como malignos, de origen epitelial, mesenquimático, fibroepitelial, neoplasias neuroendocrinas, y tumores del complejo areola-pezón, además, linfomas de mama y cambios metastásicos en la glándula mamaria [235].

La forma más común de cáncer infiltrante es el cáncer sin tipo especial (NST), anteriormente llamado ductal (70–80%) [178]. Se caracteriza por una gran diversidad en términos de morfológica de las células cancerosas y la presencia de estructuras tubulares o glandulares. El segundo cáncer de mama invasivo más común es el carcinoma lobulillar (10%) [178]. Esta forma de cáncer se caracteriza por pequeña diversidad de células cancerosas, expresión muy frecuente de receptores esteroides y una sobreexpresión extremadamente rara del receptor Her-2 [178].

El grado de malignidad histológica (G, grado) se introdujo debido a la importante diversidad de características biológicas de los cánceres de mama dentro del mismo tipo histológico en ausencia de rasgos morfológicos característicos. La clasificación utilizada para correctamente evaluar el grado de malignidad histológica recomendado por la OMS, es la clasificación de Bloom–Richardson-Scarff con la modificación de Elston-Ellis. Originalmente, la evaluación del grado de malignidad histológica se refería únicamente al cáncer invasivo sin un tipo especial (NST). Actualmente, se refiere a cualquier cancer, excluyendo el cáncer medular y microinvasivo. En el caso de un cáncer heterogéneo, se deben observar los campos con mayor grado de malignidad [236].

La actual VIII edición de la clasificación TNM fue publicada por el AJCC (American Joint Committee on Cancer) en 2018. Según esta clasificación, el examen histopatológico debe evaluar el tamaño del tumor primario (Tumor), el estado de los ganglios linfáticos axilares (Nódulos) y la presencia de metástasis a distancia (Metástasis).*Tabla 2* Evaluación correcta de todos los elementos de la clasificación TNM permiten determinar el estadio del cáncer que es el factor pronóstico más importante [237].

4- FACTORES PRONOSTICOS Y PREDICTIVOS

4.1. TNM

Como se mencionó anteriormente, el estadio del cáncer de mama es el factor pronóstico más importante. Según datos del SEER, el 98,9% de los pacientes con enfermedad temprana, el 85,7% con enfermedad loco-regional y sólo el 28,1% de los pacientes con metástasis a distancia sobrevivirán [238].

Además, todas las características individuales de la clasificación TNM tienen importancia pronóstica. Uno de los factores pronósticos más importantes es el estado de los ganglios linfáticos (N). Según datos del SEER, la supervivencia general (SG) a 5 años es del 92 % para los pacientes con ganglios linfáticos regionales negativos, 81% con 1 a 3 ganglios linfáticos afectados y 57% cuando hay metástasis en cuatro o más ganglios linfáticos [239,240].

La dimensión del tumor primario también es un factor pronóstico importante. Datos del SEER, indican que el 99% de las mujeres con una enfermedad confinada a la glándula mamaria y un tumor menor de 1 cm, el 89% con un tumor de 1 a 3 cm y el 86% con un tumor de 3 a 5 cm sobrevivirá 5 años [240]. Además, un tumor con un tamaño originalmente grande predispone a la afectación de los ganglios linfáticos regionales. Un tumor T4 según la clasificación TNM, es decir, con la invasión de la piel o pared torácica, también se asocia con un peor pronóstico.
Gracias a los avances en la detección temprana mamográfica, aproximadamente el 60-70% de los cánceres de mama se diagnostican en estadios tempranos.

4.2. Grado de malignidad histológica

De importancia pronóstica ligeramente menor son el tipo histológico y el grado de malignidad histológica. Cánceres menos comunes, como el

tubular, papilar y medular, tienen un mejor pronóstico con un riesgo de recurrencia del 10% al seguimiento prolongado [240].

pT		
TX		Imposible de evaluar el tumor
T0		Tumor ausente
Tis		Cáncer in situ
	Tis CDIS	Carcinoma ductal in situ
	Tis Paget	Carcinoma de Paget in situ
T1		Cáncer infiltrante ≤2mm
	T1mi	Cáncer infiltrante ≤1mm
	T1a	Cáncer infiltrante >1mm ≤5mm
	T1b	Cáncer infiltrante >5mm ≤10mm
	T1c	Cáncer infiltrante >10mm ≤20mm
T2		Cáncer infiltrante >20mm ≤50mm
T3		Cáncer infiltrante >50mm
T4		Cáncer infiltrante de cualquier tamaño con invasión de pared torácica y piel
	T4a	Cáncer infiltrante con invasión de pared torácica (pero no de los músculos pectorales)
	T4b	Cáncer infiltrante con invasión de piel (úlceras, nódulos satélites) que no cumple con los criterios de carcinoma inflamatorio
	T4c	Cáncer infiltrante T4c + T4b
	T4d	Cáncer infiltrante inflamatorio
pN		
NX		Imposible de evaluar los ganglios
N0		Compromiso ganglionar ausente
N1		Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales
	N1mi	Micrometástasis >0,2mm o >200 células en 1 a 3 ganglios
	N1a	Metástasis en 1 a 3 ganglios linfáticos regionales (al menos uno >2mm)
	N1b	Metástasis o micrometástasis en los ganglios linfáticos torácicos internos
	N1c	N1a + N1b
N2		Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos regionales
	N2a	Metástasis en 4 a 9 ganglios linfáticos regionales (al menos uno >2mm)
	N2b	Metástasis en los ganglios linfáticos torácicos internos en ausencia de metástasis en los ganglios linfáticos axilares
N3		Metástasis en ≥ 10 ganglios linfáticos regionales o en ganglios supraclaviculares o en >3 ganglios axilares + ganglios torácicos internos
pM		
M0		Ausencia de metástasis a distancia
M1		Presencia de metástasis a distancia (clínica o patológica)

Tabla 2. Clasificación pTNM.[237]

Determinación del pronóstico en el caso de cánceres frecuentes, cáncer infiltrante NST y cáncer lobulillar, facilitó la introducción del grado de malignidad histológica. Los estudios han demostrado que la importancia

del pronóstico desfavorable se asocia con una baja diferenciación tumoral (G3). Sin embargo, no se ha establecido claramente qué impacto tiene sobre el pronóstico la diferenciación moderada (G2) [241].

4.3. Receptores hormonales

La expresión de los receptores de hormonales (estrogénicos y de progesterona) es particularmente importante debido al valor favorable tanto pronóstico como predictivo de los tratamientos hormonales. Esta expresión se evalúa mediante el método inmunohistoquímico (IHC) en material fijado en formalina tamponada e incluido en parafina. El material tisular debe provenir del componente infiltrante del tejido tumoral, antes del tratamiento sistémico. Debido al frecuente fenómeno del cambio del perfil hormonal en los tumores metastásicos, se recomienda reevaluar la expresión de receptores hormonales en el material metastásico.

La escala utilizada para determinar la expresión de los receptores hormonales es la escala de Allrad, según el cual se evalúa el porcentaje de núcleos teñidos de células cancerosas (PS 0–5) y la fuerza de la coloración (IS 0-1). La suma de ambos parámetros es el valor total de TS (TS = PS + IS 0–8). Sin embargo, en la práctica, como lo justifican las recomendaciones de la Conferencia Internacional sobre Cáncer de Mama de St. Gallen, solo se considera el porcentaje de núcleos celulares coloreados. Cualquier reacción en ≥1% de las células cancerosas se considera positiva [242-244].

En todo paciente con receptores hormonales, se debe utilizar terapia hormonal, independientemente de la edad, el estado de los ganglios linfáticos regionales o indicaciones adicionales de quimioterapia. La eficacia del tratamiento complementario con tamoxifeno e inhibidores de la aromatasa en pacientes sensibles a las hormonas se ha demostrado en numerosos ensayos controlados aleatorios. A su vez, los primeros informes sobre el valor pronóstico principalmente del receptor de estrógeno fueron publicados en la segunda mitad del siglo XX [245-251]. La expresión de receptores hormonales está presente en el 70-80 % de los cánceres de mama y se asocia con un mejor pronóstico y una menor sensibilidad a la quimioterapia.

4.4. Receptor HER-2

La sobreexpresión del receptor HER2 o amplificación del gen HER2 tiene valor pronóstico y predictivo. El estado de HER-2 debe ser determinado en el material histológico y no citológico, porque la reacción de tinción utilizada en la determinación del receptor se encuentra en la membrana

celular, que se daña fácilmente con la aguja fina de la biopsia aspirativa. La determinación del estado de HER2 requiere el uso de dos métodos inmunopatológicos: la inmunohistoquímica y el método de hibridación in situ en el 15 al 20% de los casos ambiguos (FISH o CISH). Aproximadamente el 10% de los casos ambiguos muestran amplificación del gen HER2 después de la hibridación in situ, lo cual se interpreta como un estado positivo. Los casos sin amplificación del gen HER2 se tratan como negativos.

La importancia de la presencia de sobreexpresión del receptor HER2 o amplificación de su gen radica en que es un factor de pronóstico desfavorable, y la introducción de medicamentos que bloquean el receptor HER2, es decir, trastuzumab, T-DM1, pertuzumab, lapatinib, mejoró significativamente el pronóstico de los pacientes. Los estudios aleatorizados HERA, NSABP-B31, NCCTG-N98 y BCIRG 00, han demostrado que la adición de trastuzumab, un anticuerpo dirigido contra el receptor HER2, a la quimioterapia adyuvante se asocia con una reducción del 40% en el riesgo relativo de recurrencia y del 34% en el riesgo relativo de muerte en comparación a administración de quimioterapia sola [251-256].

Los estudios han demostrado que la mejora en el pronóstico también se aplica a los pacientes tratados paliativamente y con cáncer de mama avanzado [251].

La inhibición de HER2 en el cáncer de mama con amplificación de HER2 es clínicamente eficaz, como lo demuestra la eficacia de los inhibidores de la quinasa HER y el tratamiento con anticuerpos HER2. Aunque la resistencia a la inhibición de HER2 es común en el caso de metástasis [257]. Hay mutaciones, incluidas la pérdida de NF1 y las mutaciones activadoras de ERBB2, que son suficientes para mediar resistencia a los inhibidores de la quinasa HER2 aprobados por la FDA para tumores metastásicos, incluidos tucatinib y neratinib [257].

Aunque son poco comunes, las mutaciones de HER2 aparecen como cambios moleculares importantes que deben identificarse, por ejemplo, en pacientes con metástasis, los tumores con mutaciones de HER2 pueden beneficiarse de inhibidores específicos de la tirosina quinasa. La mutación HER2 también puede ser un mecanismo de resistencia a los compuestos terapéuticos anti-HER2 [257].

4.5. Tasa de proliferación Ki67

La proteína Ki67, utilizada en la evaluación del índice de proliferación celular, es una proteína nuclear presente en todas las fases de la división

celular, excepto en la fase de reposo de G0, y por tanto en todas las células que proliferan activamente. La proteína Ki67 se identifica mediante el método de inmunohistoquímica. No se ha establecido el criterio de reacción positiva, sin embargo se supone que el 20% es el límite de baja y alta proliferación [255].

Actualmente, la evaluación del índice de proliferación celular Ki67 es un elemento imprescindible del estudio patomorfológico, permitiendo determinar el subtipo luminal de cáncer (A o B) y el grado de malignidad histológica (G).

El alto índice de proliferación tiene un significado pronóstico desfavorable no sólo como componente de malignidad histológica, sino también como factor pronóstico independiente [255].

4.6. Factores pronósticos poligénicos

El desarrollo de la biología molecular y la genética permitió la separación de nuevos factores pronósticos (principalmente genes) y la introducción de nuevas tecnologías para su determinación. Estas herramientas son pruebas predictivas multigénicas. Actualmente se utilizan para estimar el riesgo individual de recaída y los beneficios de la propuesta terapéutica. En la práctica, estas pruebas se utilizan principalmente para calificar a los pacientes con enfermedad luminal temprana que se benefician de la adición de quimioterapia adyuvante, además de la terapia hormonal estándar [190].

Las pruebas más conocidas son Oncotype DX y Mammaprint, de las cuales sólo Oncotype DX fue incluido en la VIII edición de la clasificación TNM [237].

4.7. Respuesta patológica completa

Uno de los factores pronósticos es la respuesta patológica completa (pCR) obtenida mediante la quimioterapia de inducción. Un metanálisis publicado en el 2020, mostró que el logro de pCR como resultado del tratamiento sistémico preoperatorio se asoció con un aumento en la supervivencia libre de eventos (HR = 0,31; IC 95% 0,24–0,39), especialmente en el caso de cáncer de mama triple negativo (HR = 0,18; IC 95% 0,10–0,31) y HER2 positivo (HR = 0,32; IC 95% 0,21–0,47), y también con un aumento en la supervivencia general (HR = 0,22; IC 95 % 0,15–0,30) [248]. Los resultados obtenidos no dependieron de la terapia adyuvante posterior. La pCR obtenida mediante inducción de la terapia sistémica se consideró un factor de pronóstico favorable para el cáncer de mama [258].

5- TIPOS BIOLOGICOS DE CANCER DE MAMA

Los elementos rutinariamente determinados del examen patomorfológico parecen insuficientes para predecir el curso clínico del cáncer de mama, lo que dificulta la toma decisiones terapéuticas adecuadas. Los cursos clínicos de los cánceres con características morfológicas similares se deben a su diferente perfil genético.

El estudio de la expresión génica permitió identificar cinco subtipos moleculares de cáncer de mama, como: luminal A, luminal B, HER2 positivo luminal y no luminal y el tipo basal. Estos sustitutos corresponden a los inmunofenotipos de células cancerosas determinadas según criterios patológicos.

El tipo *luminal A* se caracteriza por una alta expresión de genes asociados con la actividad de los receptores de estrógeno y al mismo tiempo baja expresión de genes asociados con proliferación y genes asociados con el receptor HER2.

El tipo *luminal B* se caracteriza por un estado con baja expresión de genes asociados con los receptores de estrógeno y mayor expresión que en el tipo A de genes asociados con la proliferación (Ki-67). Un panel de St. Gallen reconoció la fusión y la expresión del Ki-67 como factores que podrían usarse para diferenciar entre tumores de tipo luminal A y subtipo B [259]. Esto es importante en la valoración pronóstica, que es mejor en el tipo A.

El siguiente tipo es el carcinoma de mama de tipo basal, también llamado cáncer *triple negativo* debido a la ausencia de receptores de estrógeno y progesterona y la falta de expresión del HER2, en consecuencia, no hay expresión de genes asociados con estos receptores. El subtipo triple negativo constituye aproximadamente 15-20% de todos los casos de cáncer de mama, siendo su incidencia mayor entre las mujeres más jóvenes. Es el más agresivo y por sus características histoquímicas y moleculares es también el que presenta opciones de tratamiento más limitadas. A pesar de su curso clínico agresivo, el cáncer de mama triple negativo responde a la terapia química, siendo la tasa de respuesta muy alta. Sin embargo, las recurrencias de la enfermedad son muy frecuentes, lo que hace que este subtipo de cáncer sea muy desfavorable desde el punto de vista pronóstico.

El subtipo molecular de cáncer de mama *HER2-positivo* se caracteriza por sobreexpresión de HER2 combinada con la ausencia o presencia de receptores de estrógeno y receptores de progesterona. Como se comentó anteriormente, este subtipo tumoral presentaba pronóstico desfavorable, sin

embargo, el pronóstico mejoró significativamente gracias a los nuevos fármacos que bloquean el receptor HER2 [251].

6- TRATAMIENTO DEL CANCER DE MAMA

Las guías de tratamiento para pacientes con cáncer de mama temprano se actualizan cada dos años como parte de un consenso de expertos de la Conferencia Internacional sobre Cáncer de Mama de St. Gallen. De manera similar, la Sociedad Americana de Oncología Clínica (ASCO) y la Sociedad Europea de Oncología Médica (ESMO) está desarrollando sus recomendaciones para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama en estadio temprano.

Los tipos básicos de ***procedimientos quirúrgicos*** utilizados en mujeres tratadas por cáncer de mama son:

- Escisión del tumor;
- Mastectomía;
- Escisión del ganglio linfático centinela;
- Escisión del sistema linfático de la axila.

La mastectomía se realiza en pacientes que no califican para un tratamiento conservador o no aceptan realizar una cirugía de conservación de la mama. Implica la extirpación de toda la mama y toda la cubierta de piel de la glándula mamaria (la excepción es la mastectomía subcutánea) [260,261]. Es posible hacer:

- *Mastectomía simple:* suele ser un procedimiento paliativo, consiste en la extirpación de la glándula mamaria y su envoltorio.
- *Mastectomía subcutánea:* consiste en la extirpación del tejido de la glándula mamaria con o sin complejo areola-pezón y conservación de la piel.
- *Mastectomía radical modificada según el método de Patey:* consiste en la extirpación de la glándula mamaria, ganglios linfáticos de la fosa axilar, músculo pectoral menor y fascia del músculo pectoral mayor.
- *Mastectomía radical modificada según el método Madden:* consistente en la extirpación de la glándula mamaria junto con la fascia del músculo pectoral mayor y los ganglios linfáticos de la axila en un bloque de tejido.
- *Mastectomía radical según el método de Halsted:* consiste en la extirpación de la glándula mamaria, ganglios linfáticos de la fosa axilar, músculo pectoral mayor. Desde los 70-80 este tratamiento se encuentra en desuso.

Actualmente, la terapia conservadora de mama (CC), es el método utilizado en los estadios tempranos del cáncer y se utiliza cada vez más. Se caracteriza por la misma eficacia que los tratamientos más radicales. Los pacientes que cumplan los criterios de elegibilidad para recibir tratamiento conservador, de acuerdo con las directrices de las sociedades de cirugía mamaria, se les debe ofrecer la oportunidad de elegir entre tratamiento conservador y la mastectomía. El tratamiento quirúrgico del cáncer de mama puede tomar la forma de un tratamiento moderado que consiste en:

- *Tumorectomia:* extirpación del tumor junto con el margen de tejido sano.
- *Cuadrantectomía:* extirpación de aproximadamente un cuarto de la glándula mamaria.
- *Cirugía dentro de la fosa axilar*: la linfadenectomía axilar (todos los ganglios linfáticos de la fosa axilar) o la biopsia del ganglio centinela.

El objetivo principal de la cirugía de las pacientes tratadas por cáncer de mama es oncológico. Tanto en el caso de la mastectomía como en el de la terapia conservadora, el resultado cosmético apropiado es importante [262].

En el tratamiento del cáncer de mama, además de la intervención quirúrgica se utiliza un tratamiento adyuvante consistente en el uso de radioterapia, quimioterapia, terapia hormonal e inmunoterapia o una combinación de estos métodos.

La ***radioterapia*** se utiliza en todos los pacientes tratados con métodos conservadores de la glándula mamaria, reduce el riesgo de recurrencia local de la enfermedad. Se irradia el área del pecho y los campos ganglionares. El uso de la radioterapia adyuvante también incluye el hallazgo de metástasis en al menos cuatro ganglios linfáticos axilares y la presencia de márgenes tumorales positivos.

Otro tipo de tratamiento adyuvante es la ***quimioterapia*** que implica el uso de citostáticos. Este método puede estar asociado al uso de la radioterapia, que generalmente se realiza una vez finalizada la quimioterapia adyuvante.

El ***tratamiento hormonal*** se utiliza en pacientes con cáncer de mama con expresión de receptores de estrógenos, es utilizado independientemente de la edad y el estado menopáusico. Otra razón para utilizar la terapia hormonal es reducir la cantidad de hormonas secretadas y aliviar las dolencias y síntomas asociados al tumor [263].

Gracias a los avances en el diagnóstico, la oncología moderna puede ofrecer un tratamiento personalizado, adaptado a las características de un cáncer determinado. Los médicos obtuvieron acceso a pruebas multigénicas que, cuando se utilizan en un grupo de pacientes adecuadamente seleccionados, son una valiosa herramienta de diagnóstico. Ayudan a planificar el tratamiento óptimo para un paciente determinado y a evaluar la probabilidad de recurrencia de la enfermedad.

Se utilizan pruebas de diagnóstico como el Oncotype DX Breast Recurrence Score. Su uso se presentó en el ensayo clínico TAILORx [264]. [102]. Según la prueba Oncotype DX, los pacientes con un riesgo intermedio de recurrencia (cáncer sin metástasis en los ganglios linfáticos, expresión del receptor de estrógeno y sin expresión de HER2) se asignaron aleatoriamente a un brazo del estudio en el que solo recibieron terapia hormonal o a un brazo en el que los pacientes recibieron quimioterapia junto con la terapia hormonal. Se encontró que en el grupo de pacientes estudiado, el tratamiento hormonal no es menos efectivo que la quimioterapia combinada con la terapia hormonal. Gracias a estos resultados, es posible evitar la quimioterapia en hasta el 70% de los pacientes diagnosticados con el subtipo más común de cáncer de mama.

El Oncotype DX Breast Recurrence Score es una prueba diagnóstica que, a partir del análisis de la expresión de 21 genes, distingue tres grupos de pronóstico: con bajo, intermedio y alto riesgo de recurrencia. El resultado del estudio puede ayudar a los médicos a tomar decisiones sobre el tratamiento óptimo de pacientes en las primeras etapas del cáncer de mama invasivo que muestra actividad de los receptores de estrógeno (RE+), sin expresar receptores del factor de crecimiento epidérmico (HER2-negativo). La prueba Oncotype DX determina en este caso la probabilidad del efecto beneficioso del uso de quimioterapia en combinación con terapia hormonal.

Las pruebas en Oncotype DX funcionan bien en pacientes con cánceres luminales A y B, es decir con receptores de estrógenos y progestágenos (RP) positivos, HER 2 negativo y ganglios linfáticos no comprometidos. Los pacientes menores de 50 años son el grupo que más puede beneficiarse de la individualización de tratamiento. Pacientes con cáncer de mama estadio temprano, factores de buen pronóstico (RE+, RP+, HER2-) son elegibles para tratamiento quirúrgico en primer lugar. Después de la escisión tumoral de la mama, su evaluación histopatológica y valoración de ganglio centinela (si hay o no hay metástasis en ellos), hay tiempo para realizar pruebas como OncotypeDX o Mammaprint.

Los resultados de las pruebas facilitan la decisión de si el paciente se podría beneficiar o no del agregado de quimioterapia, permitiendo la exactitud de la elección de una terapia específica.

Las estrategias de tratamiento varían dependiendo del subtipo molecular.

Para los tumores luminales, es decir hormonosensibles, se debe contrarrestar el efecto promotor de los estrógenos. Se puede intervenir de dos formas: actuando en la depleción estrogénica (con análogos agonistas LHRH en premenopáusia o inhibidores de aromatasa en postmenopáusia) y/o compitiendo con el receptor estrógenico a través del tamoxifeno (SERM, modulador selectivo de los RE utilizado en pre y postmenopáusia) o fulvestrant (SERD, subregulador/antagonista selectivo de los RE limitado al uso en tumores metastásicos) [265,266].

La administración de tamoxifeno por 5 años reduce las recurrencias en alrededor del 45 % de los casos durante los primeros 4 años y un 35 % entre los 5 a 9 años. Reduce la tasa anual de muerte por cáncer de mama en el 31 % de los pacientes con RE. Mientras que los inhibidores de aromatasa (exemestano 25 mg/d, anastrazol 1 mg/d o letrozol 2,5 mg/d) pueden ser administrados como monodroga o en forma secuencial por 5 años o en forma extendida por 10 a 15 años, reduce las recurrencias un 50 a 75 % durante 5 a 9 años y reduce la mortalidad en alrededor de un 40 % durante la primera década [267].

Ante la presencia de sobreexpresión del receptor HER2 o amplificación de su gen el tratamiento debería incluir *anticuerpos monoclonales* que bloquean el receptor HER-2, es decir: trastuzumab, T-DM1, pertuzumab, lapatinib. Para tumores metastásicos, los *inhibidores de la quinasa HER* como: tucatinib y neratinib [251-256].

Para el tratamiento de los cánceres de mama TN, la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) ha aprobado olaparib y talasoparib *(Inhibidores de PARP)* para uso en pacientes con cáncer de mama avanzado con riesgo germinal, es decir con mutación BRCA1/2 [268-270]. Ambos medicamentos se asociaron a una prolongación estadísticamente significativa de la supervivencia libre de progresión (SSP). Esta en estudio el sacituzumab govitecan es un anticuerpo conjugado dirigido contra el antígeno de superficie Trop-2 junto con el metabolito activo irinotecán SN-38 que esta demostrando beneficio de respuestas objetivas a largo plazo [271]. Los agentes que se dirigen a la angiogénesis han demostrado una eficacia limitada para los tumores triple negativos [272]. Los fármacos anti-VEGF estudiados fueron: bevacizumab, ramucirumab, sorafenib y sunitinib [273]. La eficacia documentada de la *inmunoterapia* en TN tiene un doblete

de atezolizumab junto con el estudio IMpassion130 de nab-paclitaxel [274,275]. La monoterapia con PD-L1 (pembrolizumab) es importante en tumores TN caracterizada por un pronóstico particularmente malo, cuyo tratamiento se limita actualmente a la quimioterapia estándar.

La evaluación de los logros alcanzados en los últimos años en el tratamiento de los pacientes con cáncer de mama, con la ausencia simultánea de resultados y de soluciones plenamente satisfactorios, sugiere la necesidad de nuevos enfoques en este campo. Futuros conceptos terapéuticos para el cáncer mama serán, individualizar la terapia y reducir/ descalar el tratamiento basándose en la biología del cáncer y la respuesta temprana a la terapia.

CAPITULO III

▪Obesidad y cáncer de mama.

El IMC se ha utilizado tradicionalmente para describir el tamaño corporal y su relación con la enfermedad. La obesidad, el factor ambiental y el estilo de vida mayormente relacionados a enfermedades metabólicas, se asocian con mayor riesgo de morbi-mortalidad en pacientes postmenopáusicas con cáncer de mama [224].

En Estados Unidos, aproximadamente el 40% de los adultos están categorizados como obesos (IMC ≥ 30kg/m2) [276]. La obesidad es sustancialmente más frecuente en las mujeres (40,4%) que en los hombres (35%) [277].[3]

En el Reino Unido, se han producido las tasas más altas de cáncer de mama en los últimos 40 años conjuntamente con aumentos en los factores de riesgo de cáncer de mama potencialmente modificables. El Servicio Nacional de Salud de Inglaterra en el 2021 encontró que el 59% de las mujeres estaban con sobrepeso u obesidad [278]. Esta cifra se eleva al 65% de mujeres entre 45 y 54 años, edad en la que la incidencia del cáncer de mama aumenta [278]. Además, el 15% de las mujeres en Inglaterra beben más de 14 unidades de alcohol por semana, con mayores niveles de consumo de 55 a 64 años [278]. Los estudios observacionales han encontrado consistentemente asociaciones de la obesidad y el alcohol con el riesgo de cáncer de mama [279-281].

En todo el mundo hubo más de 2,3 millones de casos nuevos y 685.000 muertes por cáncer de mama en 2020 [282]. Para 2040, Se prevé que la incidencia del cáncer de mama crecerá más del 40%, a alrededor de 3 millones de casos cada año debido al crecimiento y envejecimiento de la población. Del mismo modo, las muertes por cáncer de mama aumentarán en más del 50%, hasta aproximadamente 1 millón en 2040 [282].

Las estrategias actuales de prevención primaria se centran en factores relacionados con el comportamiento de salud, como estimular a las mujeres para reducir su peso, hacer más ejercicio y beber menos alcohol. Si bien hay muy buena evidencia de que el aumento de peso, la falta de actividad física y el consumo de alcohol son factores de riesgo de cáncer de mama, este consejo a las mujeres se ha mantenido esencialmente sin cambios durante muchas décadas [279-284].

Desafortunadamente, los consejos relacionados con el comportamiento de salud han tenido un impacto limitado en el cáncer de mama debido a dificultades con la implementación en la población general.

La obesidad tiene una asociación significativamente negativa con la supervivencia a largo plazo después de completar el tratamiento del cáncer de mama [279].

La mayoría de los estudios que evalúan el riesgo de cáncer de mama asociado con peso corporal lo han evaluado basándose en el IMC, ya sea en el momento diagnóstico o al inicio del reclutamiento. Sin embargo, la asociación con el IMC no es sencilla.

Los pacientes obesos tienen más probabilidades de que su diagnóstico se realice mediante mamografía de detección. El aumento de la adiposidad se correlacionó con aumentos progresivos en la tasa de llamada para más pruebas, biopsias y detección de cáncer de mama en mujeres sometidas a mamografía de detección [285]. Sin embargo, también se observó un aumento del 20% en el riesgo de obtener un falso positivo en mamografías de detección entre las mujeres obesas, aunque la sensibilidad no cambió [286]. Las características operativas de la mamografía de detección mejoraron significativamente en las pacientes con peso normal. En conjunto, esto sugiere que la importancia de la mamografía de detección podría ser mayor para las pacientes con sobrepeso y obesidad, a pesar de que la adiposidad afecta de manera negativa sus características operativas.

La relación entre el índice de masa corporal y el cáncer de mama es multifacética y la evidencia sugiere diferentes impactos según el estado menopáusico y el subtipo tumoral.

1- Estado menopáusico:

El IMC está asociado con un mayor riesgo en mujeres posmenopáusicas (~35%), pero con menor riesgo en mujeres premenopáusicas (~10%). Se ha observado una relación dosis-respuesta no lineal, donde la obesidad contribuye significativamente a un mayor riesgo de cáncer de mama. Esta asociación es particularmente evidente en mujeres con mayor riesgo de cáncer de mama, donde un IMC más alto se correlaciona con una mayor incidencia [287,288].

En un metaanálisis la incidencia de cáncer de mama aumentó en 1,12 por cada aumento de 5 kg/m2 en el IMC para mujeres posmenopáusicas [284].

La relación entre el IMC y el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas parece ser inversa. Un IMC más alto se asocia con una menor incidencia de cáncer de mama en algunas poblaciones, como las mujeres japonesas [289].

El PROCAS (Predicting Risk Of Cancer At Screening) reclutó a 47.042 mujeres entre 2009 y 2013. El IMC se determinó al inicio y por recuerdo a la edad de 20 años. Con una mediana de seguimiento de 5,6 años, ocurrieron 1142 cánceres de mama (posmenopáusicas al inicio: 829) [288]. Entre las mujeres posmenopáusicas el IMC a los 20 años se asoció inversamente al riesgo de cáncer de mama (HR 0.87, IC 95: 0.79–0.95), mientras que el aumento de peso absoluto se asoció con aumento del riesgo de cáncer de mama (HR 1.23, IC 95: 1.14–1.32). Para las mujeres posmenopáusicas que recordaban a los 20 años un IMC <23,4 kg/m2 (percentil 75), el aumento de peso absoluto se asoció con el cáncer de mama (HR 1.31, IC 95: 1.21–1.42), pero no hubo asociaciones para las mujeres con el recuerdo de un IMC >23,4 kg/m2 (p = 0,451). El aumento de peso en adultos después de la menopausia, aumentó el riesgo de cáncer de mama sólo entre las mujeres que tenían un IMC <23,4 kg/m2 a los 20 años, mientras las mujeres obesas a los 20 años estaban particularmente protegidas.

Otro estudio demostró que ser obeso a los 20 años se asociaba con la duplicación del riesgo de muertes prematuras (HR 1.90, IC 95: 1.45–2.48). Aunque la obesidad en la edad adulta temprana protege contra el cáncer de mama, riesgo se asocia con tasas mucho más altas de muerte temprana [289].

2- Recurrencia y pronóstico del cáncer de mama:

La obesidad en el momento del diagnóstico generalmente se asocia con un peor pronóstico, incluido un mayor riesgo de recurrencia y mortalidad. Esto es consistente en varios estudios, aunque el impacto puede variar según los regímenes de tratamiento y los subtipos de tumor [290-293].

Después de la quimioterapia neoadyuvante, la obesidad se asocia significativamente con una menor tasa de respuesta patológica completa y una sobrevida libre de enfermedad más corta en comparación con un IMC normal [294,295]. Se ha propuesto que la obesidad influiría en el pronóstico del cáncer de mama debido a un incremento de los niveles de estrógeno circulantes en plasma, por el factor de crecimiento de la insulina y otros factores hormonales que promoverían el desarrollo de metástasis ocultas. Además, la obesidad afectaría la respuesta a agentes quimioterápicos, secundario a una alteración del clearence o metabolismo de las drogas. También se informó una tendencia similar en torno a la quimioterapia adyuvante [296]. En conjunto, estos datos indican que la obesidad está asociada con peores resultados del tratamiento para el cáncer de mama. Este efecto se observa en diferentes subtipos de cáncer de mama [292-297].

La obesidad en mujeres posmenopáusicas con cáncer de mama con receptores hormonales positivos está relacionada con peor sobrevida libre de recurrencia y supervivencia general. Como se comentó anteriormente, esto sugiere que la función pronóstica del IMC varía también según el estado menopáusico y el subtipo de tumor [298].

La obesidad se asocia con peores resultados en los cánceres luminales A (tumores con receptores hormonales positivos), tanto supervivencia general como supervivencia específica por cáncer de mama, mientras puede estar relacionada con mejores resultados en los casos de receptores de hormonales negativos [299].

Además, el IMC interactúa con el estado de los receptores hormonales, lo que afecta el pronóstico del cáncer de mama con ganglios linfáticos positivos [299,300]. La obesidad también se asocia con un mayor riesgo de metástasis en los ganglios linfáticos, con una relación dosis-respuesta lineal positiva [301].

El riesgo de recurrencia aumenta linealmente con el IMC, con un aumento del 2% en el riesgo de recurrencia por cada incremento de 1 kg/m2 en el IMC. Además, se ha observado una relación en forma de U, en la que tanto el IMC bajo como el alto se asocian con peores resultados [293,302,303].

Después del diagnóstico de cáncer de mama, las mujeres suelen buscar información para mejorar su estilo de vida, prevenir las recurrencias y mejorar la supervivencia.

En las sobrevivientes de cáncer de mama, hay una fuerte evidencia de que la actividad física mejora la calidad de vida [304]. También hay evidencia sólida de que el aumento de 5 kg/m2 del IMC posdiagnóstico aumenta el riesgo de muerte por todas las causas (RR 1.07, IC 95: 1.05-1.10), la mortalidad específica por cáncer de mama (RR 1.10, IC 95: 1.06-1.14) y el riesgo de segundo cáncer de mama (RR 1.14, IC 95: 1.04-1.26) [305]. Mientras que una alimentación rica en fibra después del diagnóstico puede reducir la mortalidad por todas las causas (RR por 10 g/día: 0.87, IC 95: 0.80-0.94) [306].

3- Relación entre el IMC, el porcentaje de grasa corporal y la obesidad metabólica.

La relación entre el IMC, el porcentaje de grasa corporal y la obesidad metabólica está bien documentada, particularmente en el contexto del riesgo de cáncer de mama y los resultados del tratamiento.

Sin embargo, el IMC es la medida más comúnmente utilizada para evaluar la obesidad, pero es posible que no refleje con precisión el porcentaje de grasa corporal o la salud metabólica. Por ejemplo, en las mujeres posmenopáusicas, los niveles más altos de grasa corporal, incluso con un IMC normal, se asocian con un mayor riesgo de cáncer de mama y perfiles metabólicos e inflamatorios alterados [307]. Esto sugiere que el IMC por sí solo puede no captar completamente el riesgo asociado con la adiposidad.

En el tratamiento del cáncer de mama, particularmente en casos de ganglios linfáticos positivos, el IMC interactúa con el estado de los receptores hormonales, lo que influye en el pronóstico. La obesidad está relacionada con peores resultados en el cáncer de mama con receptores hormonales positivos, mientras que un IMC alto puede estar asociado con mejores resultados en los casos de receptores hormonales negativos [299]. Además, la obesidad y el síndrome metabólico se asocian con la resistencia a la terapia endocrina en el cáncer de mama receptores hormonales

positivos en sus etapas tempranas, lo que indica que la salud metabólica afecta la respuesta al tratamiento [308].

En general, si bien el IMC es una herramienta útil, la incorporación de medidas de composición corporal y salud metabólica proporciona una evaluación más completa del riesgo de cáncer de mama y los resultados del tratamiento. Este enfoque es particularmente relevante para las mujeres posmenopáusicas y aquellas con cáncer de mama con ganglios linfáticos positivos.

La incorporación de medidas de composición corporal y salud metabólica proporciona una evaluación más completa del riesgo de cáncer de mama y los resultados del tratamiento en comparación con el uso exclusivo del IMC. El IMC es una medida general que no diferencia entre masa grasa y masa magra, ni tiene en cuenta la distribución de la grasa, que son factores críticos para comprender el riesgo y el pronóstico del cáncer de mama.

1. ***Composición corporal***: los estudios han demostrado que parámetros específicos de composición corporal, como la grasa visceral y la masa muscular, están más estrechamente asociados con los resultados del cáncer de mama que el IMC. Por ejemplo, la obesidad visceral y la sarcopenia se han relacionado con mayores riesgos de recurrencia de la enfermedad y mortalidad en pacientes con cáncer de mama, independientemente del IMC. El uso de tomografías computarizadas para evaluar la composición corporal, como el índice del músculo esquelético y la distribución del tejido adiposo, puede proporcionar información de pronóstico valiosa [309-312].

2. ***Salud metabólica***: Los componentes del síndrome metabólico, como la resistencia a la insulina y la inflamación sistémica, se han asociado de forma independiente con el riesgo y la mortalidad por cáncer de mama. Estos factores pueden influir en la biología del tumor y los resultados de los pacientes, y su evaluación puede mejorar la estratificación del riesgo más allá del IMC [313,314].

3. ***Herramientas de pronóstico***: se ha demostrado que el desarrollo de puntuaciones compuestas que integran medidas de composición corporal, como el B-Score, mejora la estratificación del riesgo e informa las decisiones de tratamiento. Estas puntuaciones consideran factores como la distribución de los músculos y el tejido adiposo, que no se reflejan únicamente en el IMC [311].

4. ***Perspectivas mecanicistas***: el equilibrio alterado de adipocinas, el tejido adiposo disfuncional y la inflamación crónica son mecanismos a través

de los cuales la composición corporal adversa puede influir en el riesgo y la progresión del cáncer de mama. Estos factores no son capturados adecuadamente por el IMC, lo que resalta la necesidad de evaluaciones más detalladas [310,315].

En general, la integración de medidas de composición corporal y salud metabólica proporciona una comprensión matizada del riesgo de cáncer de mama y los resultados del tratamiento, lo que permite estrategias de manejo más personalizadas y efectivas.
También se ha descrito una condición de "obesidad saludable". Personas que tienen un IMC alto pero son metabólicamente sanas [316]. Estos individuos muestran una alta capacidad de eliminación de glucosa, altos niveles de concentración del regulador metabólico adiponectina y reducción de la inflamación, a pesar de un IMC más alto [316]. Además, entre los pacientes con insuficiencia cardíaca crónica, se ha observado una disminución paradójica de la mortalidad en pacientes con IMC elevado [317]. Para comprender esta paradoja, Se deben reconocer las diferencias en la composición corporal.

Mientras que la composición corporal tradicionalmente se describía utilizando mediciones corporales. Ahora se puede obtener información automática utilizando las últimas técnicas fisiológicas y de imagen, que pueden distinguir con precisión elementos como el tejido graso, el músculo, el hueso y el agua dentro de la masa corporal total. Por lo tanto, la composición corporal se puede describir en términos de proporciones de esos elementos en el cuerpo. Las nuevas técnicas (análisis de impedancia bioeléctrica, absorción de rayos X de doble energía, tomografía computarizada y resonancia magnética) proporcionan información para comprender el riesgo de cáncer de mama y los resultados del tratamiento en relación con los cambios en la composición corporal.

Hasta la fecha, las investigaciones se han centrado principalmente en el IMC, independientemente de las diferencias en la composición corporal.

4- ¿Cómo podemos promover la reducción del riesgo de cáncer de mama relacionados con el comportamiento o los hábitos?

Se estima que lograr un peso saludable, realizar actividad física en forma periódica y controlar el consumo de alcohol y tabaco en la población, tiene el potencial para reducir entre el 15% y el 30% las tasas de cáncer de mama [280,318].

Los enfoques a nivel de población para promover comportamientos saludables incluyen la regulación de la industria alimentaria con la publicidad, etiquetado, reducir el costo de los alimentos saludables y aplicar impuestos sobre el azúcar o las grasas en alimentos no saludables.

También hay una función para los programas de apoyo dirigidos a aquellos pacientes de alto riesgo, es decir, mujeres con antecedentes familiares para quienes el peso y los hábitos pueden ejercer un mayor efecto sobre el riesgo absoluto que las mujeres en riesgo poblacional. Hay alguna evidencia de que las mujeres con sobrepeso u obesidad que son de alto riesgo (riesgo estimado de vida ≥17%) tienen más probabilidades de participar en programas de prevención de enfermedades para pérdida de peso en comparación con sus homólogos que eran identificados en o por debajo del riesgo poblacional [319].

El riesgo de cáncer de mama puede empezar a acumularse desde la niñez. Existe una necesidad insatisfecha de estrategias y programas para iniciar la prevención temprana del cáncer de mama en las próximas generaciones [320].

Si bien la obesidad no es una elección de estilo de vida, las modificaciones del estilo de vida son la base fundamental del tratamiento de la obesidad y sus complicaciones. Esto requiere modificaciones en la dieta y la actividad física, educación, terapia conductual y apoyo por parte de equipos de atención médica. Se recomienda la utilización de métodos de diagnósticos complementarios para mitigar las limitaciones del IMC. El abordaje de la obesidad debe incluir prácticas clínicas más efectivas y políticas de salud pública más inclusivas, que incluyan tanto la pérdida de peso como la prevención y el alivio de las complicaciones relacionadas con la obesidad.

- Justificación.

Existe evidencia científica de vínculo causal entre la obesidad y varios tipos de cáncer, entre ellos se destacan el adenocarcinoma de esófago y los cánceres de colon, recto, riñón, páncreas, vesícula biliar, mama en la posmenopáusia, cuerpo del útero y ovario. Utilizando el índice de masa corporal (IMC) como indicador del estado nutricional de las personas, obtenido a partir de la altura y el peso de los individuos y considerando como obesidad un IMC igual o mayor a 30, la IARC estimó la proporción de casos de cáncer atribuibles a este factor [65]. *Figura 1*

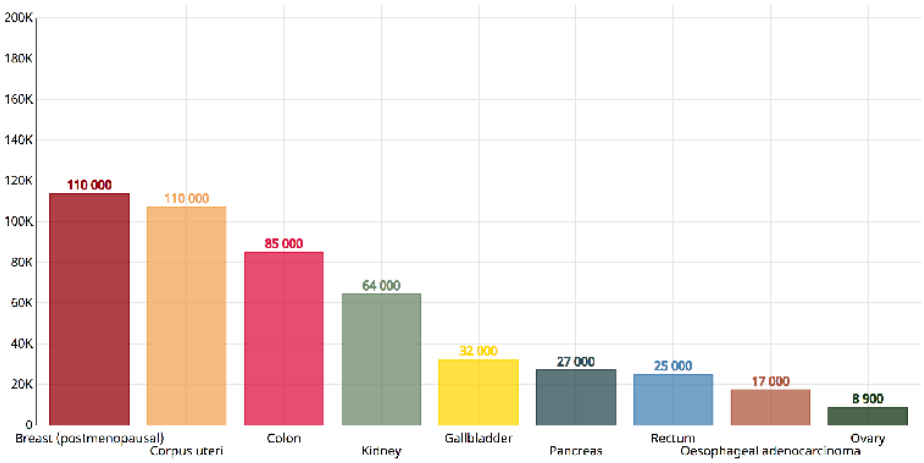


Figura 1. Casos de cáncer (en todos los sitios anatómicos) entre ambos sexos (en todo el mundo) en 2012 atribuibles al exceso de índice de masa corporal, mostrado por sitio anatómico.
Fuente: IARC 2012.[65]

Según las estimaciones realizadas por el Observatorio Global del Cáncer (Globocan), de la Agencia Internacional de Investigación sobre Cáncer (IARC, por sus siglas en inglés), realizadas en el año 2012, el 6,8% (7.600 casos) de todos los casos de cáncer de nuestro país se atribuyeron al factor obesidad, lo cual posicionó a nuestro país en el nivel más alto de este

indicador a nivel mundial [65]. Si bien al momento no existen datos actualizados, según la 4ª Encuesta Nacional de Factores de Riesgo, la prevalencia de exceso de peso (sobrepeso + obesidad) en nuestro país, lejos de ser un problema controlado, muestra valores en aumento [62]. La prevalencia en adultos para el año 2013 alcanzó al 57,9% de la población, llegando al 61,6% en el año 2018, con lo cual, si esta tendencia persiste, es probable que los casos de cáncer atribuibles a este factor sean aún mayores. Se observó que la prevalencia de obesidad aumentó significativamente en cada una de las ediciones, siendo mayor a menor nivel de instrucción y a menor nivel de ingresos (no observándose diferencias significativas según sexo y cobertura de salud). Estos resultados advierten también que Santa Fe se encuentran entre las siete provincias con mayor prevalencia de obesidad. *Tabla 1*

El cáncer de mama representa un problema de salud pública a nivel mundial.

En Argentina, el cáncer de mama es el de mayor magnitud en cuanto a ocurrencia: con un volumen de más de 22.024 casos al año, representa el 16,8% de todos los tumores malignos y casi un tercio de los cánceres femeninos (32,1%) [65]. *Figura 2*

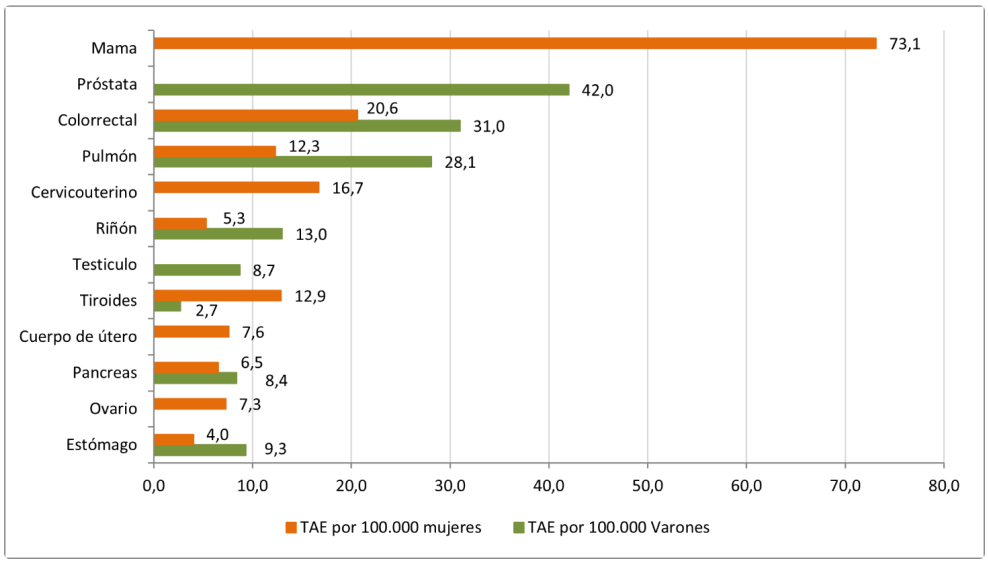


Figura 2. Incidencia de cáncer para las principales localizaciones topográficas en varones y mujeres estimadas por la IARC para Argentina en 2020. Tasas ajustadas por edad según población mundial por 100.000 varones y mujeres.
Fuente: Elaborado por SIVER/INC en base a los datos de Globocan2020. Argentina, 2021 [65].

Provincia y región	Total	
	%	CV
Total	**25.3**	**2.0**
CABA	17.0	8.2
Buenos Aires	25.5	3.7
Córdoba	24.5	7.0
Entre Ríos	25.0	5.9
La Pampa	25.8	9.4
Santa Fe	28.3	5.6
Pampeana y GBA	**24.7**	**2.7**
Catamarca	29.5	6.9
Jujuy	31.1	6.0
La Rioja	28.1	9.6
Salta	26.5	6.0
Santiago del Estero	29.9	7.6
Tucumán	26.9	6.0
Noroeste	**28.1**	**2.7**
Corrientes	24.1	7.8
Chaco	20.0	8.5
Formosa	25.7	7.7
Misiones	25.7	6.8
Noreste	**23.6**	**3.8**
Chubut	26.7	6.0
Neuquén	28.0	6.8
Río Negro	30.0	5.9
Santa Cruz	34.0	6.9
Tierra del Fuego	26.1	9.5
Patagonia	**29.0**	**2.9**
Mendoza	25.1	7.1
San Juan	34.4	7.1
San Luis	23.9	7.5
Cuyo	**27.1**	**4.6**

Tabla 1. Prevalencia de obesidad por autorreporte en la población de 18 años y más por provincia y región. Localidades de 5000 y más habitantes. Total del país. Año 2018.

Fuente: Encuesta Nacional de factores de riesgo 2018 [62].

Muchos estudios han indicado que, en mujeres posmenopáusicas, un IMC más elevado se asocia con un ligero aumento del riesgo de cáncer de mama. Un aumento de 5 unidades en el IMC está asociado con un aumento de 12 % en el riesgo [62]. En mujeres posmenopáusicas, quienes son obesas tienen de 20 a 40 % de aumento en el riesgo de presentar cáncer de mama en comparación con mujeres de peso normal [284]. Los riesgos mayores se observan principalmente en las mujeres que nunca han usado la terapia hormonal para la menopausia y para tumores que expresan receptores hormonales. La obesidad es también un factor de riesgo para cáncer de mama en los hombres [321]. En mujeres premenopáusicas, por el contrario, se ha indicado que el sobrepeso y la obesidad están asociados con una disminución de 20 % del riesgo de tumores de mama que expresan receptores hormonales [284].

Después del diagnóstico de cáncer de mama, la obesidad se asocia con un mayor riesgo de recaída y una disminución de la supervivencia general en todos los subtipos de tumores de mama [3-6]. Un estado inflamatorio que ocurre en la mayoría de las mujeres con IMC elevado, está asociado con niveles elevados de aromatasa, la enzima limitante de la biosíntesis de estrógenos [7-10]. La aromatasa es un objetivo farmacológico clave tanto para la prevención como para el tratamiento del cáncer de mama, y se cree que su expresión local en el tejido graso mamario (WAT) impulsa el crecimiento de tumores en mujeres posmenopáusicas. Hay información que la inflamación del WAT de la mama se asocia con un peor pronóstico para las pacientes con cáncer de mama, incluido un tiempo más corto hasta la recurrencia y una peor supervivencia general [10,11]. La existencia de inflamación WAT mamaria en mujeres libres de cáncer sugiere que su presencia también podría contribuir al desarrollo del cáncer [12].

Se ha implicado a la inflamación en la patogenia de los trastornos asociados con la obesidad que promueven el crecimiento del cáncer de mama [13-21]. Estos incluyen la resistencia a la insulina y otras condiciones agrupadas como síndrome metabólico, por ejemplo, hipertensión, dislipidemia e hiperglucemia en ayunas [22]. *Tabla 2*

Se han llevado a cabo varios ensayos clínicos relacionados con el equilibrio energético, es decir, la modificación de la dieta y/o la actividad física, o la orientación farmacológica de las vías metabólicas que comúnmente están desreguladas en el contexto de un IMC elevado, para atenuar los efectos de la obesidad en el riesgo de cáncer y mortalidad [23-30].

CRITERIOS	VALOR
Circunferencia de la cintura (cm)	≥ 102 (≥ 40) en hombres ≥ 88 (≥ 35) en mujeres
Glucemia en ayunas (mg/dL)	≥ 100 (≥ 5,6)
Tensión arterial (mmHg)	≥ 130/85
Triglicéridos en ayunas (mg/dL)	≥ 150 (≥ 1,7)
Lipoproteína del colesterol de alta densidad (HDL) (mg/dL)	< 40 (< 1,04) en hombres < 50 (< 1,29) en mujeres

*Deben estar presentes por lo menos 3 de estos criterios para el diagnóstico.

Tabla 2. Criterios utilizados con frecuencia para diagnosticar el síndrome metabólico*

Los pacientes oncológicos se someten a un proceso de tratamiento dinámico y su estado nutricional a menudo puede variar. Hoy en día, el cáncer de mama se encuentra entre los cánceres con mayor tasa de supervivencia. El número de pacientes en proceso de seguimiento aumenta exponencialmente con el aumento de las herramientas de diagnóstico y la esperanza de vida. Los estudios de cambios en el estilo de vida están ganando importancia para mejorar la calidad de vida y las tasas de supervivencia de los pacientes con cáncer de mama. La evaluación de la composición corporal a menudo está involucrada en el alcance y el enfoque de estos estudios en cuestión. Sea por antropométrica o el estudio de bioimpedancia (BIA), métodos de medición no invasivos, de fácil acceso, económicos y frecuentemente repetibles, son utilizados para la evaluación de la composición corporal [322,323]. La monitorización estrecha de las composiciones corporales de pacientes con cáncer de mama junto con el tratamiento adyuvante, y la planificación y monitorización individual de las recomendaciones de nutrición y actividad física, pueden aumentar el éxito del seguimiento.

Actualmente, el IMC es la medida de obesidad más utilizada en los ensayos clínicos que tienen como objetivo mitigar su impacto negativo en el riesgo y la progresión del cáncer. Sin embargo, se ha informado que los trastornos del síndrome metabólico que se asocian clásicamente con un IMC elevado ocurren en un subconjunto de personas con un IMC normal [31,32]. Cuando se

encuentran en individuos con un IMC normal, estos trastornos se denominan colectivamente obesidad metabólica en peso normal y, como tal, se produce una clasificación errónea de la salud cardiometabólica y el riesgo de enfermedades cardiometabólicas cuando se utilizan categorías de IMC [33-35,324]. Teniendo en cuenta que la inflamación WAT de la mama también se encuentra en un subconjunto de mujeres con un IMC normal, es probable que ocurra lo mismo al evaluar el riesgo de cáncer [9]. Considerando lo expuesto anteriormente, un estado metabólicamente obeso podría no estar reflejado en el IMC y ser una causa contribuyente del cáncer de mama a pesar de un IMC normal. Por lo tanto, el impacto de la obesidad en la salud pública sobre el riesgo de cáncer y la mortalidad puede ser mucho mayor de lo previsto originalmente por las categorías de IMC convencionales.

Además analizamos en que porcentaje de pacientes con cáncer de mama está presente la obesidad metabólica y su correlación con las características pronósticas, e identificamos que mujeres con IMC elevado tienen mayores niveles circulantes de mediadores proinflamatorios, así como resistencia a la insulina y dislipidemia, lo que confiere un mayor riesgo y una peor supervivencia para el cáncer de mama.

Este proyecto nos permite analizar la obesidad o un estado metabólicamente obeso, identificando los problemas y aportando información valiosa para pensar soluciones. En conjunto, estos hallazgos identifican una población de mujeres con una fisiopatología subyacente asociada con el desarrollo y la progresión del cáncer de mama. Por lo tanto, es de suma importancia para identificar personas vulnerables y plantear abordajes más oportunos.

La valoración de la composición corporal, que forma parte de la evaluación del estado nutricional, va a adquirir un protagonismo creciente en los próximos años, favorecido por diversas situaciones sociosanitarias siendo las más relevantes por su impacto en la atención diaria el aumento de personas mayores de 65 años, el aumento de personas con sobrepeso, obesidad y el papel de la nutrición y del estado nutricional en la morbimortalidad por múltiples procesos crónicos a cualquier edad [325,326].

Los resultados del estudio podrían ser generalizables a otras áreas de salud de características similares y útiles a la hora de planificar estrategias dirigidas a actividades de prevención tendientes a disminuir la obesidad metabólica de las mujeres. Como consecuencia, los hallazgos podrían ser de interés tanto para el personal sanitario como para quienes gestionan las instituciones sanitarias y pretendan optimizar los recursos preventivos vigentes que se fundamentan en evidencias científicas, como es el caso de los tumores obesidad relacionables independientemente del IMC.

▪Material y método.

1- Diseño del estudio

Fueron elegibles las mujeres con diagnóstico de cáncer de mama en la Secretaría de Salud de la Municipalidad de Rosario (Santa Fe, Argentina). El índice de mama corporal (IMC) se consideró según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS) dividiendo peso en kilogramos por el cuadrado de la estatura en metros (IMC = peso (kg)/ [estatura (m)]2) [327]. Según la OMS se consideró normopeso un IMC ≥18,5 y <25 kg/m2, el sobrepeso se definió como un IMC ≥ 25 kg/m2 y se consideró que una persona es obesa si su IMC era ≥ a 30 kg/m2. La obesidad metabólica (MET) de consideró cuando presentaban por lo menos tres de los siguientes criterios: circunferencia de cintura ≥88cm, glicemia en ayunas ≥100mg/dl, tensión arterial ≥130/85, triglicéridos en ayunas ≥150 mg/dl y lipoproteina del colesterol de alta densidad (HDL) <50 mg/dl. Para las mediciones del porcentaje de grasa corporal seguimos el protocolo ISAK, un estándar internacional que asegura la comparabilidad de los resultados entre diferentes individuos y estudios [328]. Medimos la circunferencia de la cintura en cm. Todas estas mediciones se registraron el día del diagnóstico, en consultorio, al arribo del informe anatomopatológico. La puntuación total reflejó la evaluación de la composición corporal. El porcentaje de grasa corporal (PGC) se consideró aceptable en la mujer no atleta entre 25 a 31% y obesidad ≥32%. *Figura 1*

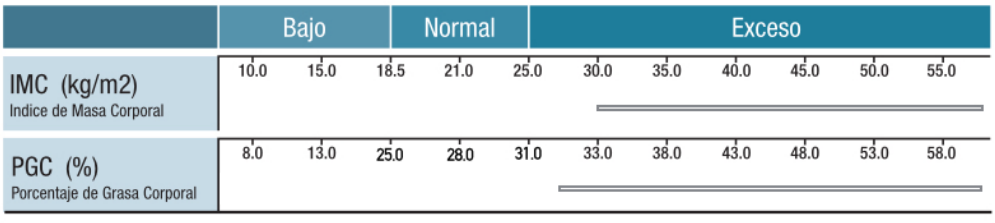
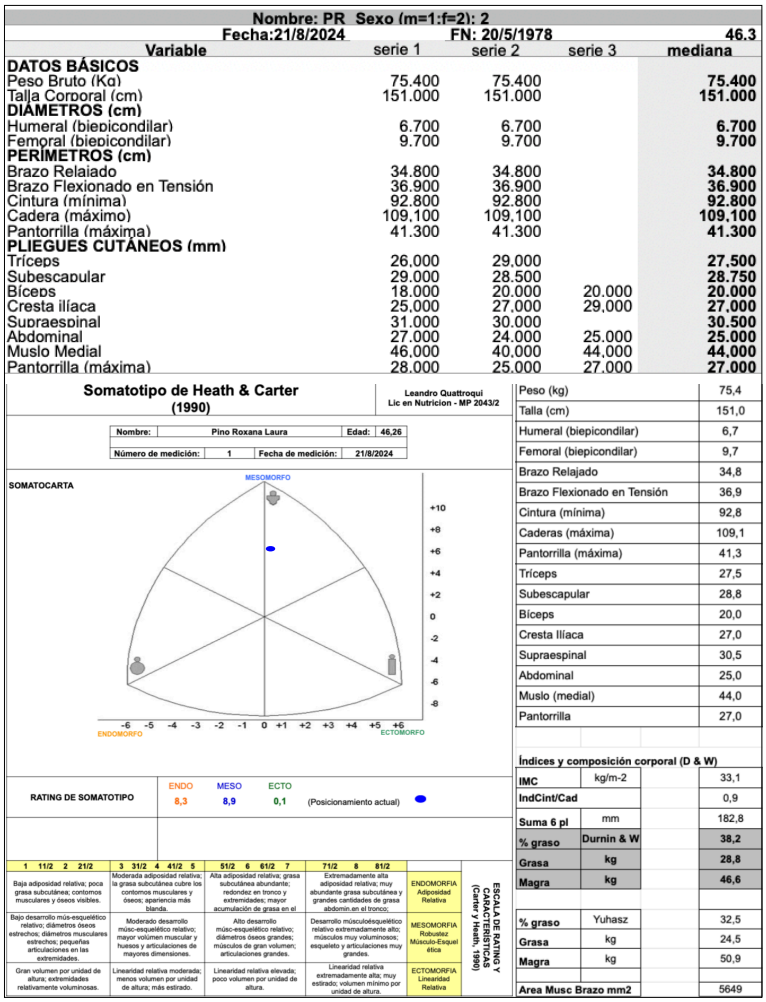


Figura 1. Diagnóstico de obesidad por índice de masa corporal (IMC) y porcentaje de grasa corporal (PGC).

Para realizar las medidas antropométricas, se emplearon varios instrumentos correctamente calibrados para estas mediciones: una balanza, un tallímetro, un plicómetro, una cinta métrica y un calibre de grandes diámetros. El protocolo ISAK define puntos anatómicos específicos en el cuerpo humano que sirven como referencia para realizar las mediciones, puntos fácilmente identificables y reproducibles entre diferentes observadores. Tomamos todas las medidas y las registramos, cada medida se tomó al menos dos veces. Si había una diferencia mayor al 5% en los pliegues o del 1% en las demás medidas entre las dos tomas, repetimos la medición una tercera vez. En caso de haber realizado dos mediciones, utilizamos la media; si tomamos tres, utilizamos la mediana. Si el paciente presentaba edemas, se registraba como observaciones, ya que este método no se recomienda en tales casos debido a posibles sesgos o complicaciones para efectuar las mediciones. *Figura 2*



Nombre: PR Sexo (m=1:f=2): 2
Fecha:21/8/2024 FN: 20/5/1978 46.3

Variable	serie 1	serie 2	serie 3	mediana
DATOS BÁSICOS				
Peso Bruto (Kg)	75.400	75.400		**75.400**
Talla Corporal (cm)	151.000	151.000		**151.000**
DIÁMETROS (cm)				
Humeral (biepicondilar)	6.700	6.700		**6.700**
Femoral (biepicondilar)	9.700	9.700		**9.700**
PERÍMETROS (cm)				
Brazo Relajado	34.800	34.800		**34.800**
Brazo Flexionado en Tensión	36.900	36.900		**36.900**
Cintura (mínima)	92.800	92.800		**92.800**
Cadera (máximo)	109.100	109.100		**109.100**
Pantorrilla (máxima)	41.300	41.300		**41.300**
PLIEGUES CUTÁNEOS (mm)				
Tríceps	26.000	29.000		**27.500**
Subescapular	29.000	28.500		**28.750**
Bíceps	18.000	20.000	20.000	**20.000**
Cresta ilíaca	25.000	27.000	29.000	**27.000**
Supraespinal	31.000	30.000		**30.500**
Abdominal	27.000	24.000	25.000	**25.000**
Muslo Medial	46.000	40.000	44.000	**44.000**
Pantorrilla (máxima)	28.000	25.000	27.000	**27.000**

Somatotipo de Heath & Carter (1990)

Leandro Quattroqui
Lic en Nutricion - MP 2043/2

Nombre:	Pino Roxana Laura	Edad:	46,26
Número de medición:	1	Fecha de medición:	21/8/2024

SOMATOCARTA

RATING DE SOMATOTIPO	ENDO	MESO	ECTO	
	8,3	8,9	0,1	(Posicionamiento actual)

1 11/2 2 21/2	3 31/2 4 41/2 5	51/2 6 61/2 7	71/2 8 81/2		ESCALA DE RATING Y CARACTERÍSTICAS (Carter y Heath, 1990)
Baja adiposidad relativa; poca grasa subcutánea; contornos musculares y óseos visibles.	Moderada adiposidad relativa; la grasa subcutánea cubre los contornos musculares y óseos; apariencia más blanda.	Alta adiposidad relativa; grasa subcutánea abundante; redondez en tronco y extremidades; mayor acumulación de grasa en el	Extremadamente alta adiposidad relativa; muy abundante grasa subcutánea y grandes cantidades de grasa abdomin.en el tronco;	ENDOMORFIA Adiposidad Relativa	
Bajo desarrollo músculoesquelético relativo; diámetros óseos estrechos; diámetros musculares estrechos; pequeñas articulaciones en las extremidades.	Moderado desarrollo músculoesquelético relativo; mayor volúmen muscular y huesos y articulaciones de mayores dimensiones.	Alto desarrollo músculoesquelético relativo; diámetros óseos grandes; músculos de gran volumen; articulaciones grandes.	Desarrollo músculoesquelético relativo extremadamente alto; músculos muy voluminosos; esqueleto y articulaciones muy grandes.	MESOMORFIA Robustez Músculo-Esquelética	
Gran volumen por unidad de altura; extremidades relativamente voluminosas.	Linearidad relativa moderada; menos volumen por unidad de altura; más estirado.	Linearidad relativa elevada; poco volumen por unidad de altura.	Linearidad relativa extremadamente alta; muy estirado; volumen mínimo por unidad de altura.	ECTOMORFIA Linearidad Relativa	

Peso (kg)	75,4
Talla (cm)	151,0
Humeral (biepicondilar)	6,7
Femoral (biepicondilar)	9,7
Brazo Relajado	34,8
Brazo Flexionado en Tensión	36,9
Cintura (mínima)	92,8
Caderas (máxima)	109,1
Pantorrilla (máxima)	41,3
Tríceps	27,5
Subescapular	28,8
Bíceps	20,0
Cresta Ilíaca	27,0
Supraespinal	30,5
Abdominal	25,0
Muslo (medial)	44,0
Pantorrilla	27,0

Índices y composición corporal (D & W)

IMC	kg/m-2	33,1
IndCint/Cad		0,9
Suma 6 pl	mm	182,8
% graso	**Durnin & W**	**38,2**
Grasa	**kg**	**28,8**
Magra	**kg**	**46,6**
% graso	Yuhasz	32,5
Grasa	kg	24,5
Magra	kg	50,9
Area Musc Brazo mm2		5649

Figura 2. Informe de composición corporal utilizado para cada participante.

Todas las pacientes firmaron el Consentimiento Informado luego de una detallada explicación en presencia de tercera persona. Los pacientes con mutaciones BRCA conocidas o embarazadas no fueron elegibles. En el momento de la cirugía, se recogieron prospectivamente muestras de sangre en ayunas. Este estudio fue aprobado por el comité de docencia e investigación y comité de ética de la entidad participante.

2- Recolección de datos

Los datos clinicopatológicos se extrajeron de la historia clínica (HC). El estado menopáusico se clasificó como premenopáusico o posmenopáusico. Los diagnósticos de comorbilidades como diabetes, hipertensión y dislipidemia se registraron si el médico tratante los documentara en la HC. El subtipo de tumor se clasificó como receptor de estrógeno (ER) y/o receptor de progesterona (PR) positivo si se informaba >1% de tinción por inmunohistoquímica (IHC). El receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2) se clasificó como positivo o negativo si IHC 3+ o amplificación FISH ≥ 2,0 [329].
El cáncer de mama fue estadificado utilizando el sistema TNM de la 8ª edición del AJCC (Comité del Cáncer Estadounidense) basado en factores anatómicos y pronósticos. [(56).] Factores anatómicos: la extensión del tumor primario (T), la diseminación a los ganglios linfáticos regionales (N) y la presencia de metástasis a distancia (M). Incorporando los factores pronósticos que incluyen grado histológico, ER, PR y HER2.
Para cada sujeto, se obtuvo una muestra de sangre en ayunas de 30 ml antes de la operación el día de la cirugía. La sangre se separó en suero y plasma mediante centrifugación dentro de las 3 horas posteriores a la recolección y se almacenó a -80º C.

3- Análisis de sangre

Los niveles plasmáticos de insulina se midieron por ELISA. Los niveles de glucosa se midieron utilizando el kit de ensayo de glucosa EnzyChrom (BioAssay Systems). Los lípidos séricos, incluidos el colesterol total, las lipoproteínas de alta densidad (HDL) y las lipoproteínas de baja densidad (LDL), y los triglicéridos, se midieron en el laboratorio de bioquímica. Los coeficientes de variación intraensayo para las muestras de control de calidad fueron inferiores al 7 %.

4- Análisis bioestadísticos

Como análisis descriptivo, se tabularon las frecuencias absolutas y relativas de las variables categóricas, y la mediana junto con el rango intercuartílico para las continuas. Para evaluar las asociaciones entre variables de manera

bivariada se utilizó: a) la prueba Chi-Cuadrado de Pearson y Exacta de Fisher entre variables categóricas; b) el coeficiente de Spearman entre variables continuas; y c) la prueba de diferencia de medias T de Student entre categóricas y continuas. Para evaluar las asociaciones de manera multivariada, se ajustó un modelo de regresión logística controlando el efecto de factores influyentes. Las pruebas se hicieron a dos colas, fijando el nivel de significación en 5%. Todos los análisis estadísticos se realizaron utilizando el software R (R Foundation for Statistical Computing).

▪Resultados.

Entre las 80 mujeres con diagnóstico de cáncer de mama de la Secretaria de Salud de la Municipalidad de Rosario, la edad promedio al diagnóstico del cáncer de mama fue de 48 años (DE 8 años). En 68 pacientes (85%) los tumores fueron hormonosensibles y en 62 pacientes (77,5%) se presentaron en estadios tempranos, sin embargo 48 pacientes (60%) debutaron con compromiso ganglionar. Estudio descriptivo transversal donde ninguna de las pacientes contaba con cobertura social. La distribución de las características demográficas y clínicas relevantes para la población, por índice de masa corporal, porcentaje de grasa corporal y síndrome metabólico, se muestran en la *Tabla 1*.

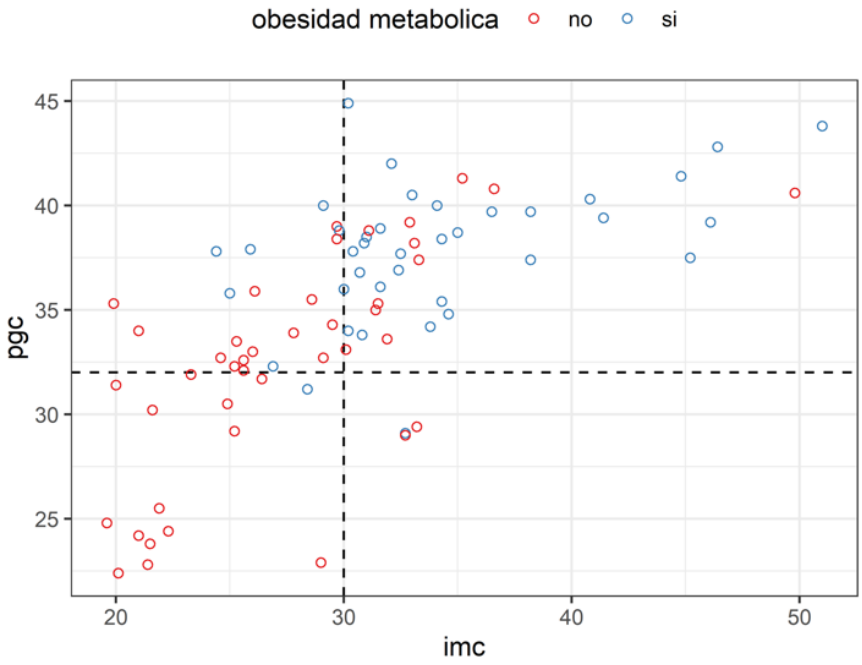


Figura 1: Indice de masa corporal y porcentaje de grasa corporal de la población.
Fuente: Elaboración propia.

El 75% de los tumores con receptores negativos, el 83% de los tumores con diagnóstico en estadio tardío y el 65% de los que presentaban compromiso ganglionar fueron en pacientes premenopáusicas. Las características tumorales de la población total en relación al estado menopáusico se detallan en la *Tabla 2*.

	IMC ≥ 30		PGC ≥ 32		MET	
CARACTERISTICAS	**NO, n=36[1]**	**SÍ, n=44[1]**	**NO, n = 18[1]**	**SÍ, n = 62[1]**	**NO, n = 42[1]**	**SÍ, n = 38[1]**
Características basales						
Edad	48 (42, 52)	49 (44, 54)	49 (42, 51)	49 (42, 53)	46 (41, 51)	52 (46, 58)
Menopausia						
Premenopausia	25 (48%)	27 (52%)	14 (27%)	38 (73%)	34 (65%)	18 (35%)
Postmenopausia	11 (39%)	17 (61%)	4 (14%)	24 (86%)	8 (29%)	20 (71%)
Comorbilidades						
HTA						
No	27 (48%)	29 (52%)	13 (23%)	43 (77%)	35 (63%)	21 (38%)
Si	9 (38%)	15 (63%)	5 (21%)	19 (79%)	7 (29%)	17 (71%)
DBT						
No	33 (49%)	34 (51%)	17 (25%)	50 (75%)	40 (60%)	27 (40%)
Si	3 (23%)	10 (77%)	1 (7.7%)	12 (92%)	2 (15%)	11 (85%)
DLP						
No	30 (45%)	36 (55%)	18 (27%)	48 (73%)	38 (58%)	28 (42%)
Si	6 (43%)	8 (57%)	0 (0%)	14 (100%)	4 (29%)	10 (71%)
TBQ						
No	20 (43%)	26 (57%)	7 (15%)	39 (85%)	21 (46%)	25 (54%)
Si	16 (47%)	18 (53%)	11 (32%)	23 (68%)	21 (62%)	13 (38%)
ALCOHOL						
No	35 (44%)	44 (56%)	18 (23%)	61 (77%)	41 (52%)	38 (48%)
Si	1 (100%)	0 (0%)	0 (0%)	1 (100%)	1 (100%)	0 (0%)
Otra comorbilidad						
No	29 (52%)	27 (48%)	15 (27%)	41 (73%)	35 (63%)	21 (38%)
Si	7 (29%)	17 (71%)	3 (13%)	21 (88%)	7 (29%)	17 (71%)
Hábitos saludables						
Actividad física						
No	28 (42%)	39 (58%)	14 (21%)	53 (79%)	35 (52%)	32 (48%)
Si	8 (62%)	5 (38%)	4 (31%)	9 (69%)	7 (54%)	6 (46%)
Frutas y verduras						
No	21 (49%)	22 (51%)	10 (23%)	33 (77%)	24 (56%)	19 (44%)
Si	15 (41%)	22 (59%)	8 (22%)	29 (78%)	18 (49%)	19 (51%)
Características del tumor						
Receptores hormonales						
Negativos	7 (58%)	5 (42%)	4 (33%)	8 (67%)	4 (33%)	8 (67%)
Positivos	29 (43%)	39 (57%)	14 (21%)	54 (79%)	38 (56%)	30 (44%)
IHQ						
Her puro	2 (50%)	2 (50%)	1 (25%)	3 (75%)	1 (25%)	3 (75%)
Luminal A	12 (36%)	21 (64%)	5 (15%)	28 (85%)	16 (48%)	17 (52%)
Luminal B	12 (43%)	16 (57%)	7 (25%)	21 (75%)	18 (64%)	10 (36%)
TN	5 (63%)	3 (38%)	2 (25%)	6 (75%)	3 (38%)	5 (63%)
TP	5 (71%)	2 (29%)	3 (43%)	4 (57%)	4 (57%)	3 (43%)
Tamaño						
0	0 (0%)	2 (100%)	2 (100%)	0 (0%)	1 (50%)	1 (50%)
1	15 (56%)	12 (44%)	4 (15%)	23 (85%)	16 (59%)	11 (41%)
2	13 (37%)	22 (63%)	9 (26%)	26 (74%)	17 (49%)	18 (51%)
3	4 (36%)	7 (64%)	1 (9.1%)	10 (91%)	6 (55%)	5 (45%)
4	4 (80%)	1 (20%)	2 (40%)	3 (60%)	2 (40%)	3 (60%)
Ganglio						
0	13 (41%)	19 (59%)	7 (22%)	25 (78%)	20 (63%)	12 (38%)
1	20 (49%)	21 (51%)	9 (22%)	32 (78%)	19 (46%)	22 (54%)
2	2 (33%)	4 (67%)	1 (17%)	5 (83%)	2 (33%)	4 (67%)
3	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)	1 (100%)	0 (0%)
Estadio						
Temprano	27 (44%)	35 (56%)	14 (23%)	48 (77%)	33 (53%)	29 (47%)
Tardio	9 (50%)	9 (50%)	4 (22%)	14 (78%)	9 (50%)	9 (50%)
Determinaciones						
Insulina	6 (5, 10)	13 (9, 18)	5 (4, 7)	12 (8, 17)	7 (5, 10)	14 (11, 19)
Sin datos	2	2	1	3	2	2
HOMA	1.60 (1.08, 2.45)	3.50 (2.45, 4.83)	1.25 (0.93, 1.73)	3.25 (2.03, 4.48)	1.80 (1.13, 2.30)	4.25 (3.28, 5.70)
Sin datos	4	2	2	4	4	2
Hg glicosilada	5.30 (5.10, 5.63)	5.50 (5.10, 6.10)	5.30 (5.10, 5.65)	5.40 (5.20, 5.90)	5.20 (5.00, 5.43)	5.80 (5.30, 6.20)
Sin datos	4	7	2	9	6	5

[1] Median (IQR); n (%)

Tabla 1: Distribución de los índices de obesidad según características de las participantes.

Los valores de IMC fueron agrupados en < 30 y ≥ 30 kg/m², los valores de PGC fueron agrupados en < 32 y ≥ 32 % y el MET con la presencia de al menos 3 criterios. Donde hta es tensión arterial ≥130/85, dlp es dislipemia, ihq es inmunohistoquímica, tn es triple negativo, tp es triple positivo y hg_glic es hemoglobina glicocilada.

En la *Figura 1* se puede observar la relación entre el IMC, el PGC y la obesidad MET de las participantes. Las participantes con obesidad MET presentaron a mayor IMC un PGC más elevado con cierto grado de no linealidad. El valor estimado del coeficiente de Spearman fue de 0,70 (probabilidad asociada < 0,0001), lo cual indica una correlación directa fuerte entre IMC y PGC.

Las mujeres con síndrome metabólico tuvieron un IMC entre 3,8 y 9,3 kg/ m2 y un PGC entre 3,5 y 7,3 unidades porcentuales más elevados. *Tabla 3*

	Status menopáusico		
Características	**premenopausia**, N = 52[1]	**posmenopausia**, N = 28[1]	**p-value**[2]
Receptores Hormonales			
negativos	9 (75%)	3 (25%)	0.5
positivos	43 (63%)	25 (37%)	
Estadio			
temprano	37 (60%)	25 (40%)	0.064
tardío	15 (83%)	3 (17%)	
Ganglios			
negativos	21 (66%)	11 (34%)	>0.9
positivos	31 (65%)	17 (35%)	

[1] n (%)
[2] Fisher's exact test; Pearson's Chi-squared test

Tabla 2: Características tumorales en relación al estado menopáusico de la totalidad de la población estudiada.

	Obesidad metabólica					
Indice	**Total**[1]	**SI**, n= 38[1]	**NO**, n = 42[1]	**Diferencia**[2]	**IC 95%**[23]	**p-valor**[2]
IMC	30 (26, 33)	32 (30, 36)	26 (23, 31)	6.6	3.8, 9.3	<0.001
PGC	35.7 (32.3, 38.8)	38.1 (36.0, 39.7)	32.9 (29.6, 35.5)	5.4	3.5, 7.3	<0.001

[1]Mediana (Rango intercuartílico)
[2]Prueba de diferencia de medias t de Student con variancias desiguales
[3]IC = Intervalo de confianza

Tabla 3: Distribución del IMC y PGC entre mujeres con síndrome metabólico y en ausencia del mismo.

La obesidad fue altamente prevalente; 55% por IMC, 77,5% por PGC y 47,5% por MET. La prevalencia de obesidad por estatus menopáusico de

las pacientes fue del 51,9%, 73% y 34% en premenopáusicas, mientras que del 60,7%, 85,7% y 71,4% para las posmenopáusicas, por IMC, porcentaje de grasa corporal y criterios de síndrome metabólico respectivamente. La obesidad medida según las últimas recomendaciones, también fue común, el 53,7% (n: 43) de las participantes presentaron un IMC ≥ 30 kg/m2 más circunferencia cintura ≥ 88 cm.

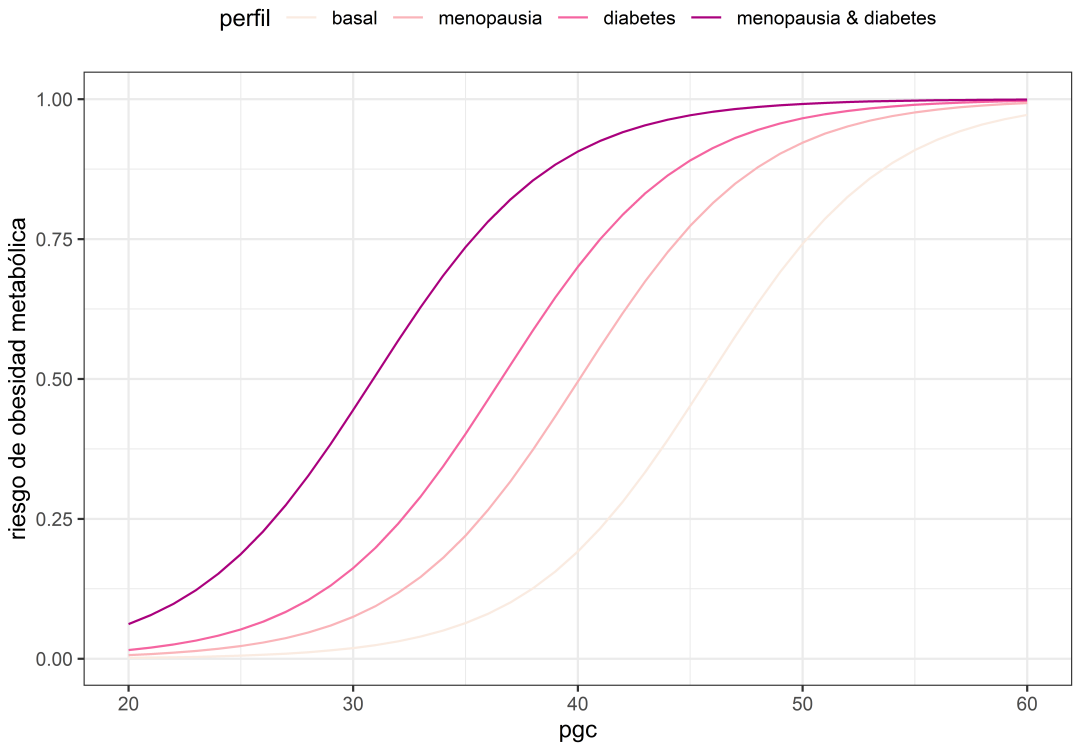


Figura 2: Probabilidad de obesidad metabólica ajustada para distintos perfiles.
Muestra la evolución del riesgo de síndrome metabólico estimado a partir del modelo multivariado en función del PGC y para distintos perfiles de riesgo, fijando el IMC en 20 kg/m².
Fuente: Elaboración propia.

Las mujeres en el período posmenopáusico, con diabetes y que presentan otras comorbilidades tuvieron más chance de sufrir obesidad metabólica. *Tabla 4* A su vez, un aumento unitario en el porcentaje de grasa corporal incrementa las chances de obesidad metabólica en un 28% (ROA 1.28, IC95% 1.05 – 1.64). *Figura 2*

No hay evidencia concluyente que demuestre asociación entre obesidad metabólica y el IMC habiendo controlado por los demás factores (ROA 1.10, IC95% 0.96 – 1.29). *Tabla 4*

Cuando evaluamos la obesidad tradicionalmente por IMC, la presencia de comorbilidades también fue más frecuente en las pacientes obesas: hipertensión en el 63%, diabetes en el 77%, dislipemia en el 57% y fumadoras en el 53%. En cuanto a los hábitos, realizaban actividad física al menos 30 minutos por día en el 38% de las pacientes obesas, mientras que consumían verduras o frutas al menos una vez por día en el 59% de las pacientes con alto IMC.

Predictor	Análisis univariado RO[1]	Análisis univariado IC 95%[1]	Análisis univariado p-value	Análisis multivariado RO[1]	Análisis multivariado IC 95%[1]	Análisis multivariado p-value
Status menopáusico						
Pre	—	—		—	—	
Pos	4.72	1.79, 13.4	0.002	4.14	1.18, 16.4	0.032
Diabetes						
No	—	—		—	—	
Si	8.15	1.99, 55.4	0.009	9.87	1.74, 84.2	0.017
Otra comorbilidad						
No	—	—		—	—	
Si	4.05	1.49, 12.0	0.008	6.77	1.69, 33.6	0.011
IMC	1.22	1.11, 1.38	<0.001	1.10	0.96, 1.29	0.2
PGC	1.36	1.19, 1.61	<0.001	1.28	1.05, 1.64	0.029

[1]RO = Razón de Odds, IC = Intervalo de Confianza

Tabla 4: Razones de odds crudas y ajustadas.
Muestra las razones de odds (RO) estimadas a partir del ajuste de una regresión logística para modelar la chance de síndrome metabólico a partir índices de obesidad y factores de riesgo seleccionados. Las estimaciones del análisis univariado corresponden a RO crudas en ausencia de las demás variables, y las estimaciones del análisis multivariado corresponden a RO ajustadas teniendo en cuenta todas las variables en el modelo.

Para las características tumorales, las pacientes obesas con receptores hormonales positivos fueron el 57% frente al 42% de las pacientes obesas con receptores hormonales negativos. Las pacientes diagnosticadas con tumores luminales presentaron mayor prevalencia de obesidad (64% en los luminales A y 57% en los luminales B). Mientras que en los tumores triples positivos, triples negativos y her puros fue más prevalente un IMC <30.

Características	Obesidad metabólica N = 38 premenopausia N = 18[1]	Obesidad metabólica N = 38 posmenopausia N = 20[1]	Obesidad metabólica pv[2]	IMC ≥ 30 N = 44 premenopausia N = 27[1]	IMC ≥ 30 N = 44 posmenopausia N = 17[1]	IMC ≥ 30 pv[2]	PGC ≥ 32 N = 62 premenopausia N = 38[1]	PGC ≥ 32 N = 62 posmenopausia N = 24[1]	PGC ≥ 32 pv[2]
Receptores hormonales									
negativos	6 (33%)	2 (10%)	0,12	5 (19%)	0 (0%)	0,14	6 (16%)	2 (8.3%)	0,5
positivos	12 (67%)	18 (90%)		22 (81%)	17 (100%)		32 (84%)	22 (92%)	
Estadio									
temprano	11 (61%)	18 (90%)	0,058	19 (70%)	16 (94%)	0,12	26 (68%)	22 (92%)	0,059
tardío	7 (39%)	2 (10%)		8 (30%)	1 (5.9%)		12 (32%)	2 (8.3%)	
Ganglios									
Negativos	6 (33%)	6 (30%)	>0.9	12 (44%)	7 (41%)	>0.9	15 (39%)	10 (42%)	>0.9
Positivos	12 (67%)	14 (70%)		15 (56%)	10 (59%)		23 (61%)	14 (58%)	

[1] n (%)
[2] Prueba exacta de Fisher

Tabla 5: Características tumorales Razones de odds crudas y ajustadas.

El 56% de las pacientes con estadios tumorales tempranos (estadios I y II), el 67% de los tumores con compromiso de 4 a 9 ganglios (N2) y más del 60% de las pacientes con tumores T2 y T3 presentaban obesidad. *Tabla 1*

Al analizar estas características tumorales en relación a las mediciones de obesidad evaluadas, corroboramos que la obesidad metabólica y el porcentaje de grasa corporal elevado podrían sugerir una asociación con el estadio tumoral, no sucediendo lo mismo con el IMC elevado. Observamos que las pacientes metabólicamente obesas presentaban receptores hormonales positivos en el 90% (n: 18) y compromiso ganglionar en el 70% (n: 14) de las pacientes posmenopáusicas, mientras que en las pacientes premenopáusicas 66,6% (n: 12) para ambas características. *Tabla 5*

Al realizar el análisis multivariado en relación a las características tumorales del cáncer de mama en pacientes obesas, no observamos predictores significativos. *Tabla 6*

	Análisis univariado			Análisis multivariado		
Predictor	**RO[1]**	**IC 95%[1]**	**p-valor**	**RO[1]**	**IC 95%[1]**	**p-valor**
Status menopáusico						
premenopausia	—	—		—	—	0.020
posmenopausia	4.72	1.79, 13.4	0.002	4.21	1.30, 15.0	
Diabetes						
no	—	—		—	—	0.006
si	8.15	1.99, 55.4	0.009	12.9	2.45, 108	
Otra comorbilidad						
no	—	—		—	—	0.005
si	4.05	1.49, 12.0	0.008	6.27	1.84, 24.6	
Receptores hormonales						
negativos	—	—		—	—	0.3
positivos	0.39	0.10, 1.38	0.2	0.43	0.09, 1.78	
Estadio						
temprano	—	—		—	—	0.6
tardío	1.14	0.39, 3.29	0.8	0.63	0.12, 2.96	
Ganglios						
negativos	—	—		—	—	0.12
positivos	1.97	0.80, 5.01	0.15	2.75	0.78, 10.7	

[1] RO = Razón de Odds, IC = Intervalo de Confianza

Tabla 6: Razones de odds crudas y ajustadas para las características tumorales en relación a la obesidad metabólica.

En un análisis exploratorio, examinamos que la insulino resistencia evaluada por el HOMA, se asoció significativamente con la obesidad definida por IMC más circunferencia de cintura ($p < 0,001$). En contraste, no hubo asociación de esta medida de obesidad recientemente recomenda con las características tumorales. *Tabla a2 (Apéndice 2)*

▪Discusión.

El síndrome metabólico, convencionalmente definido por obesidad abdominal, hipertensión, colesterol de alta densidad reducido, triglicéridos elevados y niveles elevados de glucosa, está asociado con un mayor riesgo de cáncer de mama y una mayor mortalidad por cáncer de mama, como se observa en algunos informes [22,330-333]. El porcentaje de grasa corporal está estrechamente asociado con estos factores de riesgo metabólicos y se ha interpretado al IMC como un reflejo de la grasa corporal en relación a muchos tipos de cáncer, así como para otras enfermedades [334-336]. De manera similar, la obesidad por IMC también se ha asociado con una mayor incidencia de cáncer de mama y un peor pronóstico de cáncer de mama [224,337]. Aunque tanto el síndrome metabólico, el porcentaje elevado de grasa corporal como la obesidad, están asociados con un metabolismo celular desregulado, sus contribuciones relativas a los resultados del cáncer de mama no están bien definidas [332,338]. Por lo tanto, examinamos la asociación poco comprendida entre estas medidas de obesidad, y su asociación con las características tumorales del cáncer de mama.

Aunque estos factores han sido bien investigados en relación con el riesgo de enfermedades cardiovasculares, su asociación con el cáncer de mama no ha sido bien caracterizada. Un estudio prospectivo de gran escala realizado en doscientas noventa mil mujeres encontró que el síndrome metabólico, la presión arterial y los niveles de glucosa plasmática estaban todos asociados con un mayor riesgo de mortalidad por cáncer de mama en mujeres mayores de 60 años [339].

Además de la grasa corporal total, la distribución de la grasa en el cuerpo también ha sido investigada en relación con factores de riesgo metabólicos y otras enfermedades. La adiposidad central frente a la adiposidad periférica, se encontró como el factor más predictivo de enfermedades cardiovasculares, independiente y con una mayor magnitud que el IMC [340]. Las mediciones antropométricas de la composición corporal, incluida la circunferencia de la cintura o el índice cintura-cadera, tienen mayor valor predictivo para algunas enfermedades que el IMC por sí solo [341,342].

Las medidas más precisas de la composición corporal y el riesgo de cáncer de mama, se han investigado en solo seis estudios [342-348]. Todos los estudios excepto uno encontraron evidencia significativa del efecto de la composición corporal sobre el riesgo de cáncer de mama. El aumento de la masa de grasa corporal se correlacionó con un mayor riesgo de cáncer de mama, una diferencia de riesgo dos veces mayor en mujeres obesas en comparación con las de menor grasa corporal [349]. La masa libre de grasa se asoció negativamente con el riesgo de cáncer de mama en varios estudios. Es importante destacar que esto se encontró en un estudio donde solo se incluyeron pacientes con IMC normal [350]. El único estudio que no encontró ninguna asociación entre las medidas complejas de la composición corporal y el riesgo de cáncer de mama tampoco encontró una asociación significativa entre el IMC y el riesgo de cáncer de mama. Esto sugiere que estas medidas de composición corporal aportan valor al IMC para predecir el riesgo de cáncer de mama postmenopáusico.

Muchos factores que se han sugerido como asociados con un mayor riesgo de cáncer de mama y peor pronóstico debido al aumento del IMC, como factores hormonales e inflamatorios, están más estrechamente relacionados con medidas más precisas de la masa grasa corporal que con el IMC. Esto sugiere que la masa grasa corporal y los factores metabólicos pueden jugar un papel importante en el cáncer de mama y ser una medida útil del riesgo [351].

Desde una perspectiva de salud pública, el efecto de la obesidad es asombroso, lo que quizás justifica su descripción como la *malnutrición del mundo desarrollado* [352,334]. El número promedio de años de vida perdidos por persona debido a la obesidad puede ser tan alto como 13 años, dependiendo de la edad, el sexo y el grado de obesidad [57]. El riesgo de cáncer y el pronóstico perjudicial asociados con la obesidad refuerzan el impulso para que las políticas de salud pública, la planificación y la educación sanitaria aborden con éxito el problema de la obesidad.

La relación entre la obesidad y el cáncer de mama es compleja y puede variar según factores como la edad, la menopausia y otras afecciones.

Nosotros investigamos la asociación del IMC, el porcentaje de grasa corporal y los criterios de síndrome metabólico en pacientes con cáncer de mama del sistema de salud público de la ciudad de Rosario. Incluimos 80 mujeres al momento del diagnóstico del cáncer de mama. La edad promedio al diagnóstico del cáncer de mama fue de 48 años. Nuestra población fue mayoritariamente joven, 65% (n: 52) premenopáusicas y 35% (n: 28) posmenopáusicas.

La obesidad fue altamente prevalente; 55% por IMC, 77,5% por PGC y 47,5% por MET.

Nuestros resultados mostraron un asociación marginal entre IMC, PGC y MET con cierto grado de no linealidad. Las mujeres con síndrome metabólico tuvieron un IMC entre 3,8 y 9,3 kg/m2 y un PGC entre 3,5 y 7,3 unidades porcentuales más elevados. A su vez, un aumento unitario en el porcentaje de grasa corporal incrementó las chances de obesidad metabólica en un 28% (ROA 1.28, IC95% 1.05 – 1.64). *Figura 1*

No obtuvimos evidencia concluyente que demuestre asociación entre obesidad metabólica y el IMC habiéndolo controlado por los demás factores (ROA 1.10, IC95% 0.96 – 1.29), lo cual indicaría que el IMC no seria un índice fiable para determinar obesidad. *Tabla 4*

Estos resultados demuestran que al momento del diagnóstico del cáncer de mama existe una alta prevalencia de sobrepeso y obesidad y un exceso de grasa corporal, independientemente del diagnóstico nutricional por IMC, en consecuencia podemos estar subestimando la obesidad cuando la medimos sólo por IMC [353].

Si bien las estadísticas específicas sobre la prevalencia de la obesidad entre los pacientes con cáncer de mama son limitadas, se sabe que alrededor del 30% de los diagnósticos de cáncer de mama esta relacionados con factores de riesgo modificables como el exceso de peso corporal, la inactividad física y el consumo de alcohol [161]. Además, la obesidad esta asociada con un 39% más de riesgo de desarrollar un segundo cáncer de mama entre las sobrevivientes [354]. Según la Sociedad Americana del Cáncer (ACS), se estima que el sobrepeso y la obesidad representan aproximadamente el 20% de los casos de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas [161].

Observamos en nuestras pacientes con cáncer de mama una prevalencia de obesidad del 51,9%, 73% y 34% en premenopáusicas, mientras que del 60,7%, 85,7% y 71,4% para las posmenopáusicas; por IMC, porcentaje de grasa corporal y criterios de síndrome metabólico respectivamente. En Argentina, un estudio realizado en Buenos Aires evaluó 50 pacientes posmenopáusicas con cáncer de mama y encontró que el 70% presentaba sobrepeso u obesidad [355]. Un estudio prospectivo en México analizó 160 pacientes con diagnóstico reciente de cáncer de mama y reveló que el 76,89% tenía exceso de peso según IMC y el 81,25% presentaba un porcentaje de grasa corporal no saludable [356]. En nuestro estudio el 77,5% de la población total presentó un porcentaje de grasa corporal elevado. Estos datos resaltan la alta prevalencia de obesidad en pacientes con cáncer

de mama, lo que subraya la importancia de un abordaje integral para la prevención y el tratamiento del cáncer de mama.

El exceso de peso por autorreporte (la suma del sobrepeso y la obesidad), aumentó de modo continuo a lo largo de las cuatro ediciones de la encuesta nacional de factores de riesgo (ENFR): 49%, 53,4%, 57,9% y 61,6% en las ENFR 2005, 2009, 2013 y 2018, respectivamente. Este crecimiento ha sido mayormente a expensas de la obesidad que, aumentó casi un 75% entre el 2005 y el 2018. Según mediciones objetivas, la prevalencia de exceso de peso en la ENFR 2018 fue aun mayor que la autorreportada (66,1% frente a 61,6%). De este 66,1% prácticamente la mitad corresponde a sobrepeso (33,7%) y la otra mitad obesidad (32,4%) [62].

Cuando evaluamos la obesidad tradicionalmente por IMC como la reportada en la ENFR, la presencia de comorbilidades también fue más frecuente en las pacientes obesas frente a las no obesas: hipertensión en el 63%, diabetes en el 77% y dislipemia en el 57% de las pacientes. Con respecto a los factores de riesgo comportamentales en las pacientes obesas, la prevalencia del consumo de tabaco fue del 53%, la actividad física al menos 30 minutos por día en el 38%, mientras que el consumo de verduras o frutas al menos una vez por día fue del 59%.

La prevalencia de los factores de riesgo metabólicos en la última ENFR 2018 aumentó en concordancia con el crecimiento de la obesidad [62]. La prevalencia de diabetes o glucemia elevada por autorreporte aumentó de 9,8% a 12,7%. La prevalencia de hipertensión arterial por autorreporte ronda el 34% y combinada fue del 46,6%. También resultó relevante que 6 de cada 10 personas que refirieron ser hipertensos tuvieron alta la presión arterial durante las mediciones objetivas, lo cual da cuenta de la alta tasa de control inadecuado de la mayoría de los hipertensos, sea por un tratamiento insuficiente o por su incumplimiento. La prevalencia de colesterol elevado por autorreporte ronda el 29% y la combinada fue de 39,5% [62]. Si bien valoramos la obesidad y no exceso de peso (obesidad más sobrepeso), nuestros resultados (55%) específicamente en pacientes femeninas con cáncer de mama son algo más elevados a los publicados para la obesidad autoreportada (total: 32,4% y femenina: 33,4%) en la última ENFR del 2018. Sin embargo el resto de los factores de riesgo metabólicos muestran cifras similares. *Tabla 7*

Los factores de riesgo comportamentales (consumo de tabaco, inactividad física y patrones alimentarios inadecuados) fueron más frecuentes en los quintiles de ingresos más bajos, donde se evidenciaron barreras económicas para el acceso [62]. En cuanto a la alimentación, el promedio diario nacional de porciones de frutas o verduras consumidas por persona

fue de 2 porciones mientras que el consumo recomendado de al menos 5 porciones diarias de frutas o verduras al día, solo fue del 6%, sin cambios respecto de las ediciones previas. Desafortunadamente no pudimos establecer relaciones con nuestros resultados, pero el consumo de al menos 1 ración al día de frutas y/o verduras en nuestra población fue del 46%. La prevalencia de consumo de tabaco fue de 22,2%, lo que muestra un continuo y sostenido descenso desde el 2005 (29,7%). En discordancia estas cifras fueron duplicadas en nuestras pacientes (42,5%). La prevalencia de actividad física en la 4° edición de la ENFR fue de 44,2%, lo cual indica una reducción respecto al valor en 2013 (54,7%) [62]. En concordancia, los factores de riesgo comportamentales también fueron frecuentes en nuestra población femenina con cáncer de mama, siendo todas nuestras pacientes de bajos recursos económicos. *Tabla 7*

Los estudios demuestran que las mujeres posmenopáusicas con obesidad tienen un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama en comparación con aquellas con un peso normal. En nuestro estudio la obesidad fue más prevalente tanto en pacientes con cáncer de mama premenopáusicas (52%) como en las posmenopáusicas (61%). Al realizar el análisis multivariado, la obesidad fue significativamente más prevalente en las pacientes posmenopáusicas (ROA 4.14; IC95% 1.18 – 16.4, p: 0.032). *Tabla 7*

Comparación de los resultados de la encuesta nacional de factores de riesgo (INDEC 2018)[50] y nuestros resultados		
	INDEC-ENFR 2018 (%) total (mujeres)	*Población de estudio (%)*
OBESIDAD (IMC)	32,4 (33,4)	55
FACTORES DE RIESGO METABOLICOS		
HIPERTENSION ARTERIAL	34,7 (35,8)	30
DIABETES	12,7 (13,7)	16,2
DISLIPEMIA	28,9 (29,1)	14,5
FACTORES DE RIESGO COMPORTAMENTALES		
TABACO	22,2 (18,6)	42,5
ALCOHOL	13,3 (6,5)	1,2
ACTIVIDAD FISICA	44,2 (46,6)	16,2
CONSUMO DE VERDURAS	6 (6,5% 5 raciones)	46,2 (1 ración)

Tabla 7: Comparación de nuestros resultados con la última encuesta nacional de factores de riesgo del 2018 [62].

Se cree que la obesidad después de la menopausia influye en el riesgo de cáncer de mama a través de mecanismos como niveles más altos de estrógeno, ya que el tejido adiposo produce estrógeno, y el exceso de grasa

puede aumentar los niveles de estas hormonas [357]. Si bien la obesidad es un factor de riesgo bien establecido para el cáncer de mama, especialmente en mujeres posmenopáusicas, es importante tener en cuenta que su papel puede variar según las circunstancias individuales. Las estrategias preventivas, como mantener un peso saludable a través de la dieta y el ejercicio, pueden reducir el riesgo de desarrollar cáncer de mama relacionado con la obesidad.

Muchos estudios han investigado la relación entre la obesidad y la incidencia de cáncer de mama. La mayoría ha utilizado el IMC como una medida sustituta de la grasa corporal. Una revisión de la literatura concluyó que existe una abundante y consistente evidencia que demuestran que una mayor grasa corporal es una causa del cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas [334,358,359]. Como se mencionó, el uso del IMC como medida puede no describir completamente la grasa corporal y podrían existir asociaciones más fuertes con una caracterización más precisa de la composición corporal. Los posibles factores etiológicos que explican esta asociación han sido revisados en muchas ocasiones y se postula que incluyen un efecto directo sobre los niveles de muchas hormonas circulantes, por ejemplo, el aumento de los estrógenos plasmáticos y la disminución de los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales [360]. Con el aumento de la grasa corporal, también hay una diferencia en otros factores de crecimiento como la insulina, el factor de crecimiento similar a la insulina y la leptina [361]. Se cree que esto crea un ambiente que fomenta la proliferación y desalienta la apoptosis, promoviendo así la carcinogénesis. Además, el estado inflamatorio que acompaña a la obesidad y al síndrome metabólico también podría contribuir al desarrollo del cáncer [362].

La relación entre la obesidad y el riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas es menos clara. Varios estudios sugieren un efecto protector de la obesidad para el cáncer de mama en mujeres jóvenes [363-372]. Cuatro grandes estudios de cohorte han demostrado que las mujeres premenopáusicas obesas presentaban un menor riesgo de cáncer de mama en comparación con las mujeres con un IMC normal, con un RR o HR que oscila entre 0,62 y 0,91 [365-368]. Varios metaanálisis confirmaron estos resultados. Un metaanálisis mostró que por cada 5 kg/m2 de aumento del IMC, el riesgo de cáncer de mama premenopáusico disminuía (RR: 0,95; IC del 95 %: 0,92-0,98) [369]. Otro metaanálisis halló que cada 5 kg/m2 de aumento del IMC se asociaba inversamente con el riesgo de cáncer de mama (RR: 0,95; IC del 95 %: 0,94-0,97) [370]. Un metaanálisis mas reciente, encontró que las mujeres obesas presentaban un 6 % menos de riesgo de cáncer de mama que las mujeres con peso normal (OR 0,94; IC 95 % 0,84-1,06; I^2: 70,9 %; p = 0,001), aunque esta diferencia no fue

estadísticamente significativa [371]. El aumento de la grasa corporal en la infancia (5-10 años) y la adolescencia (10-20 años) también se asocia inversamente con el riesgo de cáncer de mama premenopáusico (RR 0,48; IC 95 %: 0,35-0,55 y RR 0,57; IC 95 %: 0,39-0,83, respectivamente) [371,372]. Por otro lado, un análisis demostró un mayor riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas con un IMC ≥30 kg/m2 en comparación con un IMC <25 kg/m² (HR 1,70; IC del 95 %: 1,10-2,63) [373]. El mecanismo aún no se comprende bien y se está investigando. Algunos factores potenciales que se postulan son la reducción de la exposición a los estrógenos debido a la alteración del ciclo menstrual normal, la protección por el aumento de las concentraciones de progesterona en mujeres con sobrepeso y la diferenciación más temprana del tejido mamario, lo que disminuye la probabilidad de transformación maligna [349,374].

Al analizar estas características tumorales en relación a las mediciones de obesidad evaluadas, corroboramos que la obesidad metabólica y el porcentaje de grasa corporal elevado podrían sugerir una asociación con el estadio tumoral, no sucediendo lo mismo con el IMC elevado. *Tabla 5*

Las pacientes metabólicamente obesas presentaron receptores hormonales positivos en el 90% y compromiso ganglionar en el 70% de las pacientes posmenopáusicas, mientras que las pacientes premenopáusicas presentaron 66,6% para ambas características. Al realizar el análisis multivariado en relación a las características tumorales del cáncer de mama en pacientes obesas, no observamos predictores significativos. *Tabla 6*

Para las características tumorales, las pacientes obesas con receptores hormonales positivos fueron el 57% frente al 42% de las pacientes obesas con receptores hormonales negativos. Las pacientes diagnosticadas con tumores luminales presentaron mayor prevalencia de obesidad (64% en los luminales A y 57% en los luminales B). Mientras que en los tumores triples positivos, triples negativos y her puros fue más prevalente un IMC <30.

El 56% de las pacientes con estadios tumorales tempranos (estadios I y II), el 67% de los tumores con compromiso de 4 a 9 ganglios (N2) y más del 60% de las pacientes con tumores T2 y T3 presentaban obesidad por IMC.

Varios estudios han examinado la asociación entre el estadio patológico del cáncer de mama y la obesidad. La mayoría de estos estudios sugieren una asociación entre el sobrepeso y un estadio más avanzado al momento del diagnóstico, aunque hay cierto desacuerdo [375]. Los datos sobre una asociación positiva entre la obesidad y el estado de los ganglios linfáticos no son tan consistentes. Algunos autores han demostraron una asociación independiente entre las metástasis en los ganglios linfáticos y la obesidad

[376]. En un estudio de 248 mujeres, las mujeres obesas posmenopáusicas tenían más probabilidades de tener metástasis en los ganglios axilares que las pacientes con peso normal [377]. Sin embargo, en un estudio retrospectivo de cohortes de 966 casos recién diagnosticados de cáncer de mama no se encontró un aumento estadísticamente significativo en las metástasis ganglionares cuando los pacientes fueron divididos en términos de IMC medio (27.3 kg/m2), pero se encontró un riesgo significativamente mayor de enfermedad de estadio II en pacientes con IMC ≥ 30 kg/m2 (razón de probabilidades ajustada de 1.53 en comparación con el peso normal) [375].

Algunos mecanismos hipotéticos podrían explicar la asociación entre la obesidad y las características patológicas más avanzadas del cáncer de mama en el momento del diagnóstico. Uno de ellos es que las pacientes obesas pueden tener más probabilidades de recibir un diagnóstico tardío debido a la dificultad para identificar lesiones palpables en mamas voluminosas. Varios estudios han encontrado que el diagnóstico tardío está asociado con un estadio más avanzado de la enfermedad [378,379].

Ademas, existe una creciente evidencia de que el IMC en el momento del diagnóstico de cáncer de mama también afecta la supervivencia. Aunque permanecen algunas inconsistencias, una revisión sistemática y un meta-análisis recientes demostraron una peor supervivencia en mujeres con un IMC ≥ 25 kg/m² en comparación con mujeres con un IMC < 25 kg/m² al momento del diagnóstico de cáncer de mama [380]. Esto no diferenció entre la supervivencia general y la específica por cáncer de mama. Este meta-análisis también incluyó los únicos cuatro estudios que utilizaron la relación cintura-cadera para medir la obesidad y su relación con la supervivencia en cáncer de mama. No hubo una diferencia estadísticamente significativa entre la diferencia de supervivencia en los estudios que utilizaron la relación cintura-cadera y aquellos que utilizaron IMC, pero los cuatro estudios que usaron relación cintura-cadera encontraron un efecto significativo en la diferencia de supervivencia, mientras que muchos de los que usaron IMC no lo hicieron. Se cree que la razón de este peor pronóstico incluye muchos factores que afectan la detección y el tratamiento, como un diagnóstico más tardío, la auto-detección retrasada, una menor tasa de participación en el tamizaje, más complicaciones quirúrgicas y de radioterapia, menor eficacia de los tratamientos hormonales, subdosis de quimioterapia y un aumento de las comorbilidades [362]. Sin embargo, los mecanismos biológicos independientes, como los factores hormonales e inflamatorios que conducen a un alto riesgo en primer lugar, probablemente también contribuyan al peor resultado. Un mayor IMC también disminuye la calidad de vida relacionada con la salud en las sobrevivientes de cáncer de mama [381].

En nuestro estudio, las mujeres en el período posmenopáusico, con diabetes y que presentaban otras comorbilidades tuvieron más chance de sufrir obesidad metabólica. *Tabla 2*

En mujeres posmenopáusicas, la obesidad se relaciona con mayores niveles de estrógeno e insulina, los cuales pueden promover el desarrollo de cánceres de mama con receptores de estrógeno positivos. Las mujeres con sobrepeso también tienden a tener niveles más altos de insulina en sangre. La insulino resistencia (IR) se asocia con una mayor mortalidad cardiovascular y por todas las causas, incluido el cáncer [382]. Contrariamente a lo esperado, la adición de metformina a la terapia estándar del cáncer de mama en las pacientes con IR, no redujo la supervivencia libre de enfermedad ni la mortalidad por cáncer de mama [382,383].

Otros mecanismos potenciales para las diferencias patológicas asociadas al peso incluyen, además de los niveles elevados de insulina, factores de crecimiento similares a la insulina así como niveles aumentados de cortisol y leptina entre las mujeres con sobrepeso y obesidad [384]. En un subanálisis adicional de la obesidad que incluye, según las últimas recomendaciones, un IMC ≥ 30 kg/m2 más una circunferencia cintura ≥ 88 cm, encontramos que el 53,7% (n: 43) de nuestra población mayoritariamente premenopáusica era obesa [138]. No obtuvimos diferencias significativas en cuanto al estado menopáusico (p: 0,4), receptores hormonales (p: 0,4), subtipos moleculares (p: 0,5), compromiso ganglionar (p: 0,7) ni según estadios tempranos y tardíos (p: 0,7). Sin embargo, observamos una asociación significativa de la obesidad con la insulino resistencia evaluada por el HOMA ($p < 0,001$). *Tabla a2 (Apéndice 2)*

También puede haber diferencias asociadas a la obesidad en el entorno hormonal que resulten en la progresión tumoral. Se sabe que, en mujeres posmenopáusicas, la mayor parte de la producción de estrógenos ocurre en el tejido adiposo periférico, a través de la aromatización de la androstenediona a estrona, que luego se convierte en estradiol [385]. Este proceso está aumentado en las pacientes obesas y con sobrepeso. Además, los niveles bajos de globulina fijadora de hormonas sexuales están asociados con la obesidad, lo que resulta en una mayor proporción de estradiol no ligado y, por lo tanto, biodisponible [386,387]. Los niveles elevados de estradiol son clave para el desarrollo y crecimiento del cáncer de mama [388].

Varios estudios recientes han identificado que el aumento del riesgo de cáncer de mama atribuible a la terapia de reemplazo hormonal parece involucrar un aumento desproporcionado en la patología del carcinoma

lobulillar [389,390]. Lamentablemente, nuestra recopilación de datos no incluyó el uso previo o actual de terapia hormonal de reemplazo ni tampoco el subtipo histológico.

Además de estas características complejas, existen otros factores que podrían confundir las relaciones observadas entre la obesidad y el riesgo de cáncer de mama. El primer factor de confusión es la densidad mamaria. Las mujeres con tejido denso en más del 60-75% de la mama tienen un riesgo de cáncer de mama de cuatro a seis veces mayor que aquellas con tejido menos denso [391]. Sin embargo, las mujeres con un IMC más alto también tienen una menor densidad mamaria [392]. Si se controla la densidad mamaria, el IMC se convierte en un predictor aún más fuerte del riesgo de cáncer de mama [393]. No se sabe si aspectos específicos de la composición corporal se relacionan con la densidad mamaria y si son diferentes a los que se relacionan con el riesgo de cáncer de mama.

Otro factor de confusión es el método de detección del cáncer de mama. Se ha identificado un beneficio en la supervivencia más allá del cambio de etapa para los pacientes con cánceres de mama detectados por tamizaje, en comparación con aquellos detectados por otros medios [394]. Las causas subyacentes se desconocen, pero se postula que los cánceres de mama detectados por tamízate serían biológicamente menos agresivos y que las mujeres con un IMC más alto tendrían tasas más bajas de participación en el tamizaje.

Otro posible factor de confusión es la aptitud física, siendo un mejor predictor que el IMC de las enfermedades cardiovasculares. Las personas aptas con un IMC alto presentarían menor riesgo que las personas no aptas no obesas [396]. Su relación con el aumento de la masa muscular y la disminución de la masa grasa puede no ser capturada por el IMC. Es posible que la aptitud física sea un factor independiente, por lo que su caracterización se ve desafiada por los muchos factores interrelacionados, como los niveles de actividad física, la composición corporal y los factores metabólicos.

En las últimas décadas, a pesar de los importantes avances en el tratamiento del cáncer de mama, las estrategias de prevención primaria del cáncer de mama no han cambiado significativamente [396,399]. Tampoco se ha reducido la mortalidad por cáncer de mama [397,400-404].

Tras un seguimiento a largo plazo, el puntaje más alto de síndrome metabólico se asoció significativamente con una mayor mortalidad por cáncer de mama y más cánceres de mal pronóstico, mientras que la obesidad por IMC se asoció significativamente con un mayor número de

cánceres de mama en total (más cánceres de buen pronóstico), y con una mayor mortalidad por cáncer de mama solo en mujeres con obesidad severa (IMC, ≥35.0 kg/m2) [313].

El ensayo aleatorizado de modificación dietética de la Iniciativa de Salud de la Mujer (WHI) incluyó 48.835 mujeres posmenopáusicas que fueron asignadas aleatoriamente a un grupo de comparación con dieta habitual o una intervención de patrón dietético bajo en grasas [405]. Después de 8,5 años de intervención y 19,6 años de seguimiento acumulado, la mortalidad por cáncer de mama se redujo significativamente en un 21% (p = 0.02), mediado en parte por una reducción significativa del 23% en los cánceres de mal pronóstico, positivos para el receptor de estrógenos y negativos para el receptor de progesterona [406-409]. Estos cánceres de mal pronóstico fueron más comunes en mujeres con más componentes del síndrome metabólico (p = 0.01); sin embargo, este subgrupo obtuvo mayor beneficio de la intervención dietética del WHI para reducir estos cánceres (p = 0.01) [410]. Estos hallazgos sugieren que el síndrome metabólico representa un objetivo potencial tanto para predecir el riesgo de cáncer de mama de mal pronóstico como para intervenciones destinadas a reducir este riesgo.

En un estudio de 206.904 mujeres con cáncer de mama en estadio temprano (ingresadas entre 1978 y 2017 en 147 ensayos aleatorios) de la base de datos del Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG), el 26% (53.872) eran obesas (IMC ≥30 kg/m2), el 60% estaban posmenopáusicas y el 77% tenía enfermedad hormonosensible [411]. La prevalencia de la obesidad aumentó del 19% a principios de la década de 1980 al 27% a principios de la década de 2010. La razón de tasa ajustada (RR) general de la primera recurrencia a distancia fue de 1.06 (IC 95% 1.05-1.07; p <0.0001) por cada aumento de 5 kg/m2 en el IMC. La RR para las mujeres obesas frente a las delgadas fue de 1.17 (IC 95% 1.14-1.20; p <0.0001). Esta asociación aproximadamente log-lineal entre el IMC y la tasa de recurrencia a distancia se observó independientemente de las características de la paciente o el tumor, del tipo de tratamiento sistémico adyuvante, del año de diagnóstico o del tiempo desde el diagnóstico. Demostraron así, que la obesidad está asociada con un aumento en la recurrencia a distancia y la mortalidad por cáncer de mama en todos los tipos de pacientes con cáncer de mama en estadio temprano.

La Organización Mundial de la Salud también ha destacado que, a nivel mundial, el aumento de la prevalencia de la obesidad puede contribuir al aumento de las tasas de cáncer de mama, especialmente después de la menopausia. Estos hallazgos tienen importantes implicancias para la salud pública, dada la alta prevalencia de la obesidad en esta población. Los resultados demuestran que podemos estar subestimando la obesidad cuando

la medimos sólo por IMC y se enfatiza la importancia de una valoración nutricional integral en donde se evalúen distintos indicadores para valorar el porcentaje de grasa corporal y el riesgo cardiometabólico y oncológico de los pacientes.

Este estudio tiene varias fortalezas. El hecho de que la cohorte transversal de pacientes con cáncer de mama sea del sistema de salud público de la ciudad de Rosario, hace que los resultados sean verdaderamente representativos de la población sin cobertura social. Los resultados del estudio podrían ser generalizables a otras áreas de salud de características similares y útiles a la hora de planificar estrategias dirigidas a actividades de prevención tendientes a disminuir la obesidad de las mujeres. Como consecuencia, los hallazgos podrían ser de interés tanto para el personal sanitario como para quienes gestionan las instituciones sanitarias y pretendan optimizar los recursos preventivos vigentes que se fundamentan en evidencias científicas, como es el caso de los tumores obesidad relacionables independientemente del IMC. Se incluyeron múltiples mediciones para determinar la obesidad y además pudimos considerar una amplia gama de factores del estilo de vida y clínicos como las comorbilidades, que hicieron posible subanálisis posteriores.

Entre las limitaciones de nuestro estudio, se incluye la medición de la obesidad en el período de diagnóstico del cáncer de mama. Esto no tiene en cuenta la pérdida de peso relacionada con el cáncer de mama ni el efecto de un cambio rápido de peso en un corto período de tiempo antes del diagnóstico. Dado que solo hubo una paciente con enfermedad metastásica y estaba asintomática, creemos que es poco probable que existiera una pérdida de peso significativa relacionada con la enfermedad en esta cohorte. El tamaño limitado de la muestra, ha limitando aún más el poder estadístico de algunas asociaciones. Además, deben tenerse en cuenta los problemas complejos y multivariantes asociados con las disparidades tanto en la obesidad como en el cáncer de mama; estos problemas incluyen factores a nivel geográfico y del sistema de salud, los cuales tienen implicaciones para el acceso a la atención médica y alimentos nutritivos, así como factores socioeconómicos individuales, creencias de salud, factores culturales y comportamientos de estilo de vida. Aunque pudimos considerar una amplia gama de factores del estilo de vida y clínicos en nuestros análisis, puede haber algo de confusión residual debido a factores no medidos.

Finalmente, se requiere más investigación.

▪Conclusiones.

La obesidad es una enfermedad crónica y multifactorial y se ha convertido en un epidemia mundial con consecuencias sanitarias y económicas devastadoras. Independientemente de la creciente promoción de un estilo de vida saludable, el número de personas con obesidad va en aumento.

La definición precisa del riesgo es particularmente importante en el cáncer de mama, una enfermedad muy prevalente donde la obesidad es un factor predictivo tanto para el desarrollo del cáncer de mama como para el mal pronóstico después del diagnóstico.

Diversos estudios sugieren que diferentes componentes de la composición corporal y del síndrome metabólico, son más predictivos que el IMC como factores de riesgo en la enfermedad cardiometabólica y de ciertos cánceres.

En nuestro estudio encontramos evidencia de asociación marginal entre obesidad metabólica, el porcentaje de grasa corporal y el IMC. Las mujeres con cáncer de mama y síndrome metabólico tuvieron un IMC entre 3,8 y 9,3 kg/m2 y un PGC entre 3,5 y 7,3 unidades porcentuales más elevados. Las mujeres en el período posmenopáusico, con diabetes y que presentan otras comorbilidades tuvieron más chance de sufrir obesidad metabólica. Al realizar el análisis multivariado, observamos que un aumento unitario en el porcentaje de grasa corporal incrementó significativamente las chances de obesidad metabólica en un 28%. Sin embargo, no encontramos asociación estadísticamente significativa entre obesidad MET y por el IMC.

Los resultados demuestran que podemos estar subestimando la obesidad cuando la medimos sólo por IMC y se enfatiza la importancia de una evaluación nutricional integral en donde se identifiquen distintos indicadores para valorar el porcentaje de grasa corporal y el riesgo cardiometabólico y oncológico de los pacientes.

Desde una perspectiva de salud pública, el efecto de la obesidad es asombroso. El riesgo de cáncer y el pronóstico perjudicial asociados con la obesidad refuerzan el impulso para que las políticas de salud pública, la planificación y la educación sanitaria aborden con éxito el problema de la obesidad.

Los resultados del estudio podrían ser generalizables a otras áreas de salud de características similares y útiles a la hora de planificar estrategias dirigidas a actividades de prevención tendientes a disminuir la obesidad y en consecuencia la incidencia de cáncer de mama de las mujeres.

Por lo tanto, los hallazgos podrían ser de interés tanto para el personal sanitario como para quienes gestionan las instituciones sanitarias y pretendan optimizar los recursos preventivos vigentes que se fundamentan en evidencias científicas, como es el caso de los tumores obesidad relacionables independientemente del IMC.

Un mayor entendimiento de estos factores permitirá el desarrollo de opciones preventivas y terapéuticas más personalizadas y efectivas.

▪Referencias bibliográficas.

1. Trentham-Dietz A, Newcomb PA, Storer BE, Longnecker MP, Baron J, Greenberg ER, et al. Body size and risk of breast cancer. Am J Epidemiol 1997;145:1011–9.
2. Iyengar NM, Hudis CA, Dannenberg AJ. Obesity and cancer: local and systemic mechanisms. Annu Rev Med 2015;66:297–309.
3. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. N Engl J Med 2003;348:1625–38.
4. Ewertz M, Jensen MB, Gunnarsdottir KA, Hojris I, Jakobsen EH, Nielsen D, et al. Effect of obesity on prognosis after early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2011;29:25–31.
5. Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2010;2010:23.
6. Sparano JA, Zhao F, Martino S, Ligibel JA, Perez EA, Saphner T, et al. Long-term follow-up of the E1199 phase III trial evaluating the role of taxane and schedule in operable breast cancer. J Clin Oncol 2015;33:2353–60.
7. Morris PG, Hudis CA, Giri D, Morrow M, Falcone DJ, Zhou XK, et al. Inflammation and increased aromatase expression occur in the breast tissue of obese women with breast cancer. Cancer Prev Res (Phila) 2011;4:1021–9.
8. Subbaramaiah K, Morris PG, Zhou XK, Morrow M, Du B, Giri D, et al. Increased levels of COX-2 and prostaglandin E2 contribute to elevated aromatase expression in inflamed breast tissue of obese women. Cancer Discov 2012;2:356–65.
9. Iyengar NM, Morris PG, Zhou XK, Gucalp A, Giri D, Harbus MD, et al. Menopause is a determinant of breast adipose inflammation. Cancer Prev Res (Phila) 2015;8:349–58.
10. Iyengar NM, Zhou XK, Gucalp A, Morris PG, Howe LR, Giri DD, et al. Systemic correlates of white adipose tissue inflammation in early-stage breast cancer. Clin Cancer Res 2016;22:2283–9.

11. Koru-Sengul T, Santander AM, Miao F, Sanchez LG, Jorda M, Gluck S, et al. Breast cancers from black women exhibit higher numbers of immunosuppressive macrophages with proliferative activity and of crown-like struc- tures associated with lower survival compared to non-black Latinas and Caucasians. Breast Cancer Res Treat 2016;158:113–26.
12. 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;131:1003–12.
13. Olefsky JM, Glass CK. Macrophages, inflammation, and insulin resistance. Annu Rev Physiol 2010;72:219–46.
14. Rosen ED, Spiegelman BM. What we talk about when we talk about fat. Cell 2014;156:20–44.
15. Monteiro R, Azevedo I. Chronic inflammation in obesity and the metabolic syndrome. Mediators Inflamm 2010;2010. pii: 289645.
16. Berrino F, Villarini A, Traina A, Bonanni B, Panico S, Mano MP, et al. Metabolic syndrome and breast cancer prognosis. Breast Cancer Res Treat 2014;147:159–65.
17. Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, Trudeau ME, Koo J, Madarnas Y, et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. J Clin Oncol 2002;20:42–51.
18. Duggan C, Irwin ML, Xiao L, Henderson KD, Smith AW, Baumgartner RN, et al. Associations of insulin resistance and adiponectin with mortality in women with breast cancer. J Clin Oncol 2011;29:32–9.
19. Gunter MJ, Wang T, Cushman M, Xue X, Wassertheil-Smoller S, Strickler HD, et al. Circulating adipokines and inflammatory markers and postmenopausal breast cancer risk. J Natl Cancer Inst 2015;107. pii: djv169.
20. Gunter MJ, Xie X, Xue X, Kabat GC, Rohan TE, Wassertheil-Smoller S, et al. Breast cancer risk in metabolically healthy but overweight postmenopausal women. Cancer Res 2015;75:270–4.
21. Erickson K, Patterson RE, Flatt SW, Natarajan L, Parker BA, Heath DD, et al. Clinically defined type 2 diabetes mellitus and prognosis in early-stage breast cancer. J Clin Oncol 2011;29:54–60.
22. 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;120:1640–5.
23. Campbell KL, Foster-Schubert KE, Alfano CM, Wang CC, Wang CY, Duggan CR, et al. Reduced-calorie dietary weight loss, exercise, and sex

hormones in postmenopausal women: randomized controlled trial. J Clin Oncol 2012;30:2314–26.
24. Demark-Wahnefried W, Morey MC, Sloane R, Snyder DC, Miller PE, Hartman TJ, et al. Reach out to enhance wellness home-based diet-exercise intervention promotes reproducible and sustainable long-term improvements in health behaviors, body weight, and physical functioning in older, overweight/obese cancer survivors. J Clin Oncol 2012;30:2354–61.
25. Chlebowski RT, Blackburn GL, Thomson CA, Nixon DW, Shapiro A, Hoy MK, et al. Dietary fat reduction and breast cancer outcome: interim efficacy results from the Women's Intervention Nutrition Study. J Natl Cancer Inst 2006;98:1767–76.
26. Pierce JP, Natarajan L, Caan BJ, Parker BA, Greenberg ER, Flatt SW, et al. Influence of a diet very high in vegetables, fruit, and fiber and low in fat on prognosis following treatment for breast cancer: the Women's Healthy Eating and Living (WHEL) randomized trial. JAMA 2007;298:289–98.
27. Garwood ER, Kumar AS, Baehner FL, Moore DH, Au A, Hylton N, et al. Fluvastatin reduces proliferation and increases apoptosis in women with high grade breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2010;119:137–44.
28. Higgins MJ, Prowell TM, Blackford AL, Byrne C, Khouri NF, Slater SA, et al. A short-term biomarker modulation study of simvastatin in women at increased risk of a new breast cancer. Breast Cancer Res Treat 2012;131: 915–24.
29. Jiralerspong S, Palla SL, Giordano SH, Meric-Bernstam F, Liedtke C, Barnett CM, et al. Metformin and pathologic complete responses to neoadjuvant chemotherapy in diabetic patients with breast cancer. J Clin Oncol 2009;27:3297–302.
30. Goodwin PJ, Parulekar WR, Gelmon KA, Shepherd LE, Ligibel JA, Hershman DL, et al. Effect of metformin vs placebo on weight and metabolic factors in NCIC CTG MA.32. J Natl Cancer Inst 2015;107. pii: djv006.
31. Chen S, Chen Y, Liu X, Li M, Wu B, Li Y, et al. Insulin resistance and metabolic syndrome in normal-weight individuals. Endocrine 2014;46: 496–504.
32. Deepa M, Papita M, Nazir A, Anjana RM, Ali MK, Narayan KM, et al. Lean people with dysglycemia have a worse metabolic profile than centrally obese people without dysglycemia. Diabetes Technol Ther 2014;16:91–6.
33. Ruderman N, Chisholm D, Pi-Sunyer X, Schneider S. The metabolically obese, normal-weight individual revisited. Diabetes 1998;47:699–713.

34. St-Onge MP, Janssen I, Heymsfield SB. Metabolic syndrome in normal- weight Americans: new definition of the metabolically obese, normal- weight individual. Diabetes Care 2004;27:2222–8.
35. Tomiyama AJ, Hunger JM, Nguyen-Cuu J, Wells C. Misclassification of cardiometabolic health when using body mass index categories in NHANES 2005–2012. Int J Obes (Lond) 2016;40:883–6.
36. Dieli-Conwright CM, Parmentier JH, Sami N, et al. Adipose tissue inflammation in breast cancer survivors: effects of a 16-week combined aerobic and resistance exercise training intervention. Breast Cancer Res Treatment. 2017;168(1):147-157.
37. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2015. CA: Cancer J Clinicians 2015; 65(1):5-29.
38. Czerniec SA, Ward LC, Meerkin JD, Kilbreath SL. Assessment of segmental arm soft tissue composition in breast cancer-related lymphedema: a pilot study using dual energy x-ray absorptiometry and bioimpedance spectroscopy. Lymphat Res Biol. 2015;13(1):33-39.
39. Deluche E, Leobon S, Desport JC, Venat-Bouvet L, Usseglio J, Tubiana-Mathieu N. Impact of body composition on outcome in patients with early breast cancer. Supportive Care Cancer 2017;26(3): 861-868.
40. Barrio AV, Eaton A, Frazier TG. A prospective validation study of bioimpedance with volume displacement in early-stage breast cancer patients at risk for lymphedema. Ann Surg Oncol. 2015;22: S370-S375.
41. Roberts CC, Levick JR, Stanton AW, Mortimer PS. Assessment of truncal edema following breast cancer treatment using modified Harpenden skinfold calipers. Lymphol. 1995;28(2):78-88.
42. Riedl CC, Luft N, Bernhart C, et al. Triple-modality screening trial for familial breast cancer underlines the importance of magnetic resonance imaging and questions the role of mammography and ultrasound regardless of patient mutation status, age, and breast density. J Clin Oncol. 2015;33(10):1128-1134.
43. Trevino-Aguirre E, Lopez-Teros T, Gutierrez-Robledo L, Vandewoude M, Perez-Zepeda M. Availability and use of dual energy x-ray absorptiometry (DXA) and bio-impedance analysis (BIA) for the evaluation of sarcopenia by Belgian and Latin American geriatricians. J Cachexia Sarcopeni. 2014;5(1):79-81.
44. Popovic V, Zerahn B, Heaf J. Validity of dual energy x-ray absorptiometry and bioimpedance in assessing body composition and nutrition in peritoneal dialysis patients. Nephrol Dial Transpl. 2015;30(3): 537-555.
45. Glickman SG, Marn CS, Supiano MA, Dengel DR. Validity and reliability of dual-energy x-ray absorptiometry for the assessment of abdominal adiposity. J Appl Physiol. 2004; 97(2):509-514.
46. Wells JCK, Williams JE, Fewtrell M, Singhal A, Lucas A, Cole TJ. A simplified approach to analysing bio-electrical impedance data in epidemiological surveys. Int J Obesity 2007;31(3):507-514.

47. Akyol M, Demir L, Alacacioglu A, et al. The effects of adjuvant endocrine treatment on the serum leptin, adiponectin and body composition in patients with breast cancer (Izmir Oncology Group [IZOG] Study). Eur J Cancer 2015;51:S317.
48. Volgyi E, Tylavsky FA, Lyytikainen A, Suominen H, Alen M, Cheng SL. Assessing body composition with DXA and bioimpedance: effects of obesity, physical activity, and age. Obes 2008;16(3): 700-705.
49. WHO. Obesity and overweight. 2024. https://www.who.int/en/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight (accessed Nov 2, 2024).
50. NCD Risk Factor Collaboration. Evolution of BMI over time. https://ncdrisc.org/obesity-prevalence-ranking.html (accessed Nov 2, 2024).
51. Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, et al. Projected U.S. state-level prevalence of adult obesity and severe obesity. N Engl J Med. 2019;381(25):2440-2450.
52. Collaboration NCDRF. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population based measurement studies with 19·2 million participants. Lancet 2016; 387: 1377–96.
53. Anekwe CV, Jarrell AR, Townsend MJ, Gaudier GI, Hiserodt JM, Stanford FC. Socioeconomics of obesity. Curr Obes Rep 2020;9:272–79.
54. NCD Risk Factor Collaboration. Rising rural body-mass index is the main driver of the global obesity epidemic in adults. Nature 2019;569: 260–64.
55. Kordecka A, Etiologia i Patogeneza, repozytorium Białostockiego Uniwersytetu Medycznego [online] (accessed Nov 2, 2024).
56. Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, et al. Obesity as a disease: the obesity society 2018 position statement. Obesity, 2019, 27.1: 7-9.
57. Fontaine KR, Redden DT, Wang C, Westfall AO, Allison DB. Years of life lost due to obesity. JAMA. 2003;289(2):187-193.
58. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. N Engl J Med. 2010;363(23):2211-2219. Published correction appears in N Engl J Med. 2011;365(9):869.
59. Ralston J, Brinsden H, Buse K, et al. Time for a new obesity narrative. The Lancet, 2018,392.10156: 1384-1386.
60. Tsigos C, Hainer V, Basdevant A, et al. Postępowanie w otyłości dorosłych: europejskie wytyczne dla praktyki klinicznej. Endokrynologia, Otyłość i Zaburzenia Przemiany Materii, 2009, 5.3: 87-98.
61. Lim SS, Vos T, Flaxman AD, et al. A comparative risk assessment of burden of disease and injury attributable to 67 risk factors and risk factor clusters in 21 regions, 1990-2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. Lancet. 2012;380(9859):2224-2260. Published correction appears in Lancet. 2013;381(9874):1276.

62. Ministerio de Salud y Desarrollo Social de la Nación. (2019b). 4° Encuesta Nacional de Factores de Riesgo: informe definitivo. Argentina. https://bancos.salud.gob.ar/sites/default/files/2020-01/4ta-encuesta-nacional-factores-riesgo_2019_informe-definitivo.pdf (accessed Nov 2, 2024).
63. Dyba J, Surdacka A, et al. Obesity — epidemic of the XXI century. Dental forum 2019; 47 (1) : 29-35; 10.20883/df.2019.4
64. Ahima RS. Digging deeper into obesity. J Clin Invest. 2011 Jun;121(6):2076-9.
65. Hurtado AM, Acosta A. Precision medicine and obesity. Gastroenterol Clin North Am. 2021;50(1):127-139.
66. Farooqi IS, Keogh JM, Yeo GS, Lank EJ, Cheetham T, O'Rahilly S. Clinical spectrum of obesity and mutations in the melanocortin 4 receptor gene. N Engl J Med. 2003;348(12):1085-1095.
67. Bray MS, Loos RJ, McCaffery JM, et al. NIH working group reportdusing genomic information to guide weight management: from universal to precision treatment. Obesity (Silver Spring). 2016;24(1):14-22. Published correction appears in Obesity (Silver Spring). 2016;24(3):757.
68. Pigeyre M, Yazdi FT, Kaur Y, Meyre D. Recent progress in genetics, epigenetics and metagenomics unveils the pathophysiology of human obesity. Clin Sci (Lond). 2016;130(12):943-986.
69. Heyms eld SB, Wadden TA. Mechanisms, pathophysiology, and management of obesity. N Engl J Med. 2017;376(3):254-266.
70. Locke AE, Kahali B, Berndt SI, et al. Genetic studies of body mass index yield new insights for obesity biology. Nature. 2015;518(7538):197-206.
71. Loos RJ, Yeo GS. The genetics of obesity: from discovery to biology. Nat Rev Genet. 2022;23(2):120-133.
72. Qi Q, Chu AY, Kang JH, et al. Fried food consumption, genetic risk, and body mass index: gene-diet interaction analysis in three US cohort studies. BMJ. 2014;348:g1610.
73. Hamilton JP. Epigenetics: principles and practice. Dig Dis. 2011;29(2):130-135.
74. Wahl S, Drong A, Lehne B, et al. Epigenome-wide association study of body mass index, and the adverse outcomes of adiposity. Nature. 2017;541(7635):81-86.
75. Javed Z, Valero-Elizondo J, Maqsood MH, et al. Social determinants of health and obesity: ndings from a national study of US adults. Obesity (Silver Spring). 2022;30(2):491-502.
76. Yusuf ZI, Dongarwar D, Yusuf RA, Bell M, Harris T, Salihu HM. Social determinants of overweight and obesity among children in the United States. Int J MCH AIDS. 2020;9(1):22-23.

77. Blüher M. Obesity: global epidemiology and pathogenesis. Nat Rev Endocrinol. 2019 May;15(5):288-298.
78. Busebee B, Ghusn W, Cifuentes L, Acosta A. Obesity: A Review of Pathophysiology and Classification. Mayo Clin Proc. 2023 Dec;98(12):1842-1857.
79. Tran LT, Park S, Kim SK, et al. Hypothalamic control of energy expenditure and thermogenesis. Exp Mol Med. 2022;54(4):358-369.
80. Westerterp KR. Control of energy expenditure in humans. In: Feingold KR, Anawalt B, Boyce A, et al., eds. Endotext. MDText. com, Inc; 2000.
81. Thorpe KE, Yang Z, Long KM, Garvey WT. The impact of weight loss among seniors on Medicare spending. Health Econ Rev. 2013;3(1):7.
82. De Rooij SR, Nijpels G, Nilsson PM, et al. Low-grade chronic inflammation in the relationship between insulin sensitivity and cardiovascular disease (RISC) population: associations with insulin resistance and cardiometabolic risk pro le. Diabetes Care. 2009;32(7):1295-1301.
83. Summers SA. Ceramides in insulin resistance and lipotoxicity. Prog Lipid Res. 2006;45(1):42-72.
84. De Ferranti S, Mozaffarian D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. Clin Chem. 2008;54(6):945-955.
85. Schenk S, Saberi M, Olefsky JM. Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. J Clin Invest. 2008;118(9):2992-3002.
86. Sathyanarayana P, Barthwal MK, Kundu CN, et al. Activation of the Drosophila MLK by ceramide reveals TNF-a and ceramide as agonists of mammalian MLK3. Mol Cell. 2002;10(6):1527-1533.
87. Bays HE, González-Campoy JM, Bray GA, et al. Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. Expert Rev Cardiovasc Ther. 2008;6(3):343-368.
88. Kern PA, Ranganathan S, Li C, Wood L, Ranganathan G. Adipose tissue tumor necrosis factor and interleukin-6 expression in human obesity and insulin resistance. Am J Physiol Endocrinol Metab. 2001;280(5):E745-E751.
89. Shi H, Kokoeva MV, Inouye K, Tzameli I, Yin H, Flier JS. TLR4 links innate immunity and fatty acideinduced insulin resistance. J Clin Invest. 2006;116(11):3015-3025.
90. Xu H, Barnes GT, Yang Q, et al. Chronic in ammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. J Clin Invest. 2003;112(12):1821-1830.
91. Rocha VZ, Folco EJ, Sukhova G, et al. Interferon-g, a Th1 cytokine, regulates fat inflammation: a role for adaptive immunity in obesity. Circ Res. 2008;103(5):467-476.

92. Stratford S, Dewald DB, Summers SA. Ceramide dissociates 30 -phosphoinositide production from pleckstrin homology domain translocation. Biochem J. 2001;354(pt 2):359-368.
93. Aguirre V, Uchida T, Yenush L, Davis R, White MF. The c-Jun NH2-terminal kinase promotes insulin resistance during association with insulin receptor substrate-1 and phosphorylation of Ser307. J Biol Chem. 2000;275(12):9047-9054.
94. Itani SI, Ruderman NB, Schmieder F, Boden G. Lipid-induced insulin resistance in human muscle is associated with changes in diacylglycerol, protein kinase C, and IkB-a. Diabetes. 2002;51(7):2005-2011.
95. Arkan MC, Hevener AL, Greten FR, et al. IKK-b links inflammation to obesity-induced insulin resistance. Nat Med. 2005;11(2):191-198.
96. Magkos F, Su X, Bradley D, et al. Intrahepatic diacylglycerol content is associated with hepatic insulin resistance in obese subjects. Gastroenterology. 2012;142(7):1444-1446.e2.
97. Klop B, Elte JW, Cabezas MC. Dyslipidemia in obesity: mechanisms and potential targets. Nutrients. 2013;5(4):1218-1240.
98. Rocha VZ, Libby P. Obesity, in ammation, and atherosclerosis. Nat Rev Cardiol. 2009;6(6):399-409.
99. Boring L, Gosling J, Cleary M, Charo IF. Decreased lesion formation in CCR2 / mice reveals a role for chemokines in the initiation of atherosclerosis. Nature. 1998;394(6696):894-897.
100. Wilson PW, D'Agostino RB, Sullivan L, Parise H, Kannel WB. Overweight and obesity as determinants of cardiovascular risk: the Framingham experience. Arch Intern Med. 2002;162(16):1867-1872.
101. Lyall DM, Celis-Morales C, Ward J, et al. Association of body mass index with cardiometabolic disease in the UK Biobank: a mendelian randomization study. JAMA Cardiol. 2017;2(8):882-889.
102. Mokdad AH, Ford ES, Bowman BA, et al. Prevalence of obesity, diabetes, and obesity-related health risk factors, 2001. JAMA. 2003;289(1):76-79.
103. Nathan DM. Long-term complications of diabetes mellitus. N Engl J Med. 1993;328(23):1676-1685.
104. Koo SH. Nonalcoholic fatty liver disease: molecular mechanisms for the hepatic steatosis. Clin Mol Hepatol. 2013;19(3):210-215.
105. Bellentani S, Marino M. Epidemiology and natural history of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). Ann Hepatol. 2009;8(suppl 1):S4-S8.
106. Pais R, Barritt AS 4th, Calmus Y, et al. NAFLD and liver transplantation: current burden and expected challenges. J Hepatol.2016;65(6):1245-1257.
107. Hoyo C, Cook MB, Kamangar F, et al. Body mass index in relation to oesophageal and oesophagogastric junction adenocarcinomas: a pooled

analysis from the International BEACON Consortium. Int J Epidemiol. 2012;41(6):1706-1718.
108.Chen Y, Liu L, Wang X, et al. Body mass index and risk of gastric cancer: a meta-analysis of a population with more than ten million from 24 prospective studies. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2013;22(8):1395-1408.
109.Genkinger JM, Spiegelman D, Anderson KE, et al. A pooled analysis of 14 cohort studies of anthropometric factors and pancreatic cancer risk. Int J Cancer. 2011;129(7):1708-1717.
110.Li L, Gan Y, Li W, Wu C, Lu Z. Overweight, obesity and the risk of gallbladder and extrahepatic bile duct cancers: a metaanalysis of observational studies. Obesity (Silver Spring). 2016;24(8):1786-1802.
111.Moghaddam AA, Woodward M, Huxley R. Obesity and risk of colorectal cancer: a meta-analysis of 31 studies with 70,000 events. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2007;16(12):2533-2547.
112.Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk. Lancet Oncol. 2002;3(9):565-574.
113.Munsell MF, Sprague BL, Berry DA, Chisholm G, Trentham-Dietz A. Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal estrogen-progestin use and hormone receptor status. Epidemiol Rev. 2014;36(1):114-136.
114.Wearing SC, Hennig EM, Byrne NM, Steele JR, Hills AP. Musculoskeletal disorders associated with obesity: a biomechanical perspective. Obes Rev. 2006;7(3):239-250.
115.Chen Y, Rennie D, Cormier YF, Dosman J. Waist circumference is associated with pulmonary function in normalweight, overweight, and obese subjects. Am J Clin Nutr. 2007;85(1):35-39.
116.Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. JAMA. 2000;284(23):3015-3021.
117.Nowbar S, Burkart KM, Gonzales R, et al. Obesity-associated hypoventilation in hospitalized patients: prevalence, effects, and outcome. Am J Med. 2004;116(1):1-7.
118.Sarkhosh K, Switzer NJ, El-Hadi M, Birch DW, Shi X, Karmali S. The impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnea: a systematic review. Obes Surg. 2013;23(3):414-423.
119.Louie JK, Acosta M, Samuel MC, et al. A novel risk factor for a novel virus: obesity and 2009 pandemic influenza A (H1N1). Clin Infect Dis. 2011;52(3):301-312.
120.Aminian A, Tu C, Milinovich A, Wolski KE, Kattan MW, Nissen SE. Association of weight loss achieved through metabolic surgery with risk and severity of COVID-19 infection. JAMA Surg. 2022;157(3):221-230.

121.Grunvald E, Shah R, Hernaez R, et al. AGA Clinical Practice Guideline on Pharmacological Interventions for Adults With Obesity. Gastroenterology. 2022;163(5):1198-1225.
122.Glass J, Chaudhry A, Zeeshan MS, Ramzan Z. New era: endoscopic treatment options in obesity-a paradigm shift. World J Gastroenterol. 2019;25(32):4567-4579.
123.Arterburn DE, Telem DA, Kushner RF, Courcoulas AP. Benefits and risks of bariatric surgery in adults: a review. JAMA. 2020;324(9):879-887.
124.Lingvay I, Cohen RV, Roux CWL, Sumithran P. Obesity in adults. Lancet. 2024 Sep 7;404(10456):972-987.
125.Centers for Disease Control and Prevention. Defining adult overweight and obesity. https://www.cdc.gov/obesity/basics/adult-defining.html (accessed Nov 2, 2024).
126.United States Preventive Services Task Force. A and B recommendations. https://www.uspreventiveservicestaskforce.org/uspstf/recommendation-topics/uspstf-a-and-b-recommendations (accessed Nov 2, 2024).
127.Acosta A, Streett S, Kroh MD, et al. White Paper AGA: POWER-Practice Guide on Obesity and Weight Management, Education, and Resources. Clin Gastroenterol Hepatol. 2017;15(5):631-649.e10.
128.Wildman RP, Muntner P, Reynolds K, et al. The obese without cardiometabolic risk factor clustering and the normal weight with cardiometabolic risk factor clustering: prevalence and correlates of 2 phenotypes among the US population (NHANES 1999-2004). Arch Intern Med. 2008;168(15):1617-1624.
129.Eckel N, Meidtner K, Kalle-Uhlmann T, Stefan N, Schulze MB. Metabolically healthy obesity and cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. Eur J Prev Cardiol. 2016;23(9):956-966.
130.Kuk JL, Ardern CI, Church TS, et al. Edmonton Obesity Staging System: association with weight history and mortality risk. Appl Physiol Nutr Metab. 2011;36(4):570-576.
131.Rexrode KM, Carey VJ, Hennekens CH, et al. Abdominal adiposity and coronary heart disease in women. JAMA. 1998; 280(21):1843-1848.
132.Shuster A, Patlas M, Pinthus JH, Mourtzakis M. The clinical importance of visceral adiposity: a critical review of methods for visceral adipose tissue analysis. Br J Radiol. 2012;85(1009):1-10.
133.Lee CM, Huxley RR, Wildman RP, Woodward M. Indices of abdominal obesity are better discriminators of cardiovascular risk factors than BMI: a meta-analysis. J Clin Epidemiol. 2008;61(7):646-653.
134.Paolini JB, Mancini J, Genestal M, et al. Predictive value of abdominal obesity vs. body mass index for determining risk of intensive care unit mortality. Crit Care Med. 2010;38(5):1308-1314.

135.Wharton S, Lau DC, Vallis M, et al. Obesity in adults: a clinical practice guideline. CMAJ. 2020;192(31):E875-E891.
136.Guo F, Moellering DR, Garvey WT. The progression of cardiometabolic disease: validation of a new cardiometabolic disease staging system applicable to obesity. Obesity (Silver Spring). 2014;22(1):110-118.
137.Batsis JA, Villareal DT. Sarcopenic obesity in older adults: aetiology, epidemiology and treatment strategies. Nat Rev Endocrinol. 2018;14(9):513-537.
138.Rubino F, Cummings DE, Eckel RH, Cohen RV, Wilding JPH, Brown WA, Stanford FC, Batterham RL, Farooqi IS, Farpour-Lambert NJ, le Roux CW, Sattar N, Baur LA, Morrison KM, Misra A, Kadowaki T, Tham KW, Sumithran P, Garvey WT, Kirwan JP, Fernández-Real JM, Corkey BE, Toplak H, Kokkinos A, Kushner RF, Branca F, Valabhji J, Blüher M, Bornstein SR, Grill HJ, Ravussin E, Gregg E, Al Busaidi NB, Alfaris NF, Al Ozairi E, Carlsson LMS, Clément K, Després JP, Dixon JB, Galea G, Kaplan LM, Laferrère B, Laville M, Lim S, Luna Fuentes JR, Mooney VM, Nadglowski J Jr, Urudinachi A, Olszanecka-Glinianowicz M, Pan A, Pattou F, Schauer PR, Tschöp MH, van der Merwe MT, Vettor R, Mingrone G. Definition and diagnostic criteria of clinical obesity. Lancet Diabetes Endocrinol 2025;13(3):221-262. doi: 10.1016/S2213-8587(24)00316-4.
139.Cummings DE, Overduin J. Gastrointestinal regulation of food intake. J Clin Invest. 2007;117(1):13-23.
140.Reinhardt M, Thearle MS, Ibrahim M, et al. A human thrifty phenotype associated with less weight loss during caloric restriction. Diabetes. 2015;64(8):2859-2867.
141.Fothergill E, Guo J, Howard L, et al. Persistent metabolic adaptation 6 years after "The Biggest Loser" competition. Obesity (Silver Spring). 2016;24(8):1612-1619.
142.Hebebrand J, Holm JC, Woodward E, et al. A proposal of the European Association for the Study of Obesity to improve the ICD-11 diagnostic criteria for obesity based on the three dimensions etiology, degree of adiposity and health risk. Obes Facts. 2017;10(4):284-307.
143.Mechanick JI, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement. Endocr Pract. 2017;23(3):372-378.
144.Blundell JE, Dulloo AG, Salvador J, Fruhbeck G; EASO SAB Working Group on BMI. Beyond BMIdphenotyping the obesities. Obes Facts. 2014;7(5):322-328.
145.Acosta A, Camilleri M, Abu Dayyeh B, et al. Selection of antiobesity medications based on phenotypes enhances weight loss: a pragmatic trial in an obesity clinic. Obesity (Silver Spring). 2021;29(4):662-671.

Published correction appears in Obesity (Silver Spring). 2021;29(9):1565-1566.
146.Lopez-Nava G, Jaruvongvanich V, Storm AC, et al. Personalization of endoscopic bariatric and metabolic therapies based on physiology: a prospective feasibility study with a single fuid-filled intragastric balloon. Obes Surg. 2020;30(9):3347-3353.
147.Afshin A, Forouzanfar MH, Reitsma MB, et al. Health effects of overweight and obesity in 195 countries over 25 years. N Engl J Med. 2017;377(1):13-27.
148.Ward ZJ, Bleich SN, Cradock AL, et al. Projected U.S. state-level prevalence of adult obesity and severe obesity. N Engl J Med. 2019;381(25):2440-2450.
149.Waters H, Graf M. America's obesity crisis: the health and economic costs of excess weight. 2018. Available from: https://milkeninstitute.org/report/americas-obesity-crisis-health-and-economic-costs-excess-weight (accessed Nov 2, 2024).
150.World Health Organization. Obesity. 2022. Available from: https://www.who.int/health-topics/obesity (accessed Nov 2, 2024).
151.Pi-Sunyer FX. Comorbidities of overweight and obesity: current evidence and research issues. Med Sci Sports Exerc. 1999;31(11 suppl):S602-S608.
152.Nadolsky K, Addison B, Agarwal M, Almandoz JP, Bird MD, DeGeeter Chaplin M, Garvey WT, Kyle TK. American Association of Clinical Endocrinology Consensus Statement: Addressing Stigma and Bias in the Diagnosis and Management of Patients with Obesity/Adiposity-Based Chronic Disease and Assessing Bias and Stigmatization as Determinants of Disease Severity. Endocr Pract. 2023 Jun;29(6):417-427.
153.Engel GL. The need for a new medical model: a challenge for biomedicine. Science. 1977;196(4286):129e136.
154.Rubino F, Batterham RL, Koch M, et al. Lancet Diabetes & Endocrinology Commission on the Definition and Diagnosis of Clinical Obesity. Lancet Diabetes Endocrinol 2023; 11: 226–28.
155.Garvey WT, Garber AJ, Mechanick JI, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement on the 2014 advanced framework for a new diagnosis of obesity as a chronic disease. Endocr Pract. 2014;20(9):977e989.
156.Bray GA, Kim KK, Wilding JPH. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. Obes Rev. 2017;18(7):715e723.
157.Jastreboff AM, Kotz CM, Kahan S, Kelly AS, Heyms eld SB. Obesity as a disease: The Obesity Society 2018 position statement. Obesity (Silver Spring). 2019;27(1):7e9.

158.Garvey WT, Mechanick JI, Brett EM, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology comprehensive clinical practice guidelines for medical care of patients with obesity. Endocr Pract. 2016;22(suppl 3):1e203.
159.Mechanick JI, Hurley DL, Garvey WT. Adiposity-based chronic disease as a new diagnostic term: the American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology position statement. Endocr Pract. 2017;23(3):372e378.
160.Frühbeck G, Busetto L, Dicker D, et al. The ABCD of obesity: an EASO position statement on a diagnostic term with clinical and scientific implications. Obes Facts. 2019;12(2):131e136.
161.ACS. American Cancer Society; 2024. Breast Cancer Fact and figures 2024-2025. Available from: https://www.cancer.org/content/dam/cancer-org/research/cancer-facts-and-statistics/breast-cancer-facts-and-figures/2024/breast-cancer-facts-and-figures-2024.pdf (accessed Nov 2, 2024).
162.Siegel RL, Kratzer TB, Giaquinto AN, Sung H, Jemal A. Cancer statistics, 2025. CA Cancer J Clin. 2025;75(1):10-45.
163.Duffy S, Vulkan D, Cuckle H, Parmar D, Sheikh S, Smith R, Evans A, Blyuss O, Johns L, Ellis I, Sasieni P, Wale C, Myles J, Moss S. Annual mammographic screening to reduce breast cancer mortality in women from age 40 years: long-term follow-up of the UK Age RCT. Health Technol Assess. 2020 Oct;24(55):1-24. doi: 10.3310/hta24550. PMID: 33141657; PMCID: PMC7681269.
164.Duffy SW, Tabár L, Yen AM, Dean PB, Smith RA, Jonsson H, Törnberg S, Chen SL, Chiu SY, Fann JC, Ku MM, Wu WY, Hsu CY, Chen YC, Svane G, Azavedo E, Grundström H, Sundén P, Leifland K, Frodis E, Ramos J, Epstein B, Åkerlund A, Sundbom A, Bordás P, Wallin H, Starck L, Björkgren A, Carlson S, Fredriksson I, Ahlgren J, Öhman D, Holmberg L, Chen TH. Mammography screening reduces rates of advanced and fatal breast cancers: Results in 549,091 women. Cancer. 2020 Jul 1;126(13):2971-2979.
165.Instituto Nacional del Cáncer. Estadísticas - Incidencia. https://www.argentina.gob.ar/salud/instituto-nacional-del-cancer/estadisticas/incidencia (accessed Nov 2, 2024).
166.Giaquinto AN, Sung H, Newman LA, Freedman RA, Smith RA, Star J, Jemal A, Siegel RL. Breast cancer statistics 2024. CA Cancer J Clin. 2024 Nov-Dec;74(6):477-495. doi: 10.3322/caac.21863. Epub 2024 Oct 1. PMID: 39352042.
167.Lima, S.M.; Kehm, R.D.; Terry, M.B. Global breast cancer incidence and mortality trends by region, age-groups, and fertility patterns. EClinicalMedicine 2021, 38, 100985.
168.Kudela, E.; Samec, M.; Kubatka, P.; Nachajova, M.; Laucekova, Z.; Liskova, A.; Dokus, K.; Biringer, K.; Simova, D.; Gabonova, E.; et al. Breast Cancer in Young Women: Status Quo and Advanced Disease

Management by a Predictive, Preventive, and Personalized Approach. Cancers 2019, 11, 1791.
169.Religioni, U. Cancer incidence and mortality in Poland. Clin. Epidemiol. Glob. Hearth 2020, 8, 329–334.
170.Bellanger, M.; Zeinomar, N.; Tehranifar, P.; Terry, M.B. Are Global Breast Cancer Incidence and Mortality Patterns Related to Country-Specific Economic Development and Prevention Strategies? J. Glob. Oncol. 2018, 4, 1–16.
171.Torre, L.A.; Islami, F.; Siegel, R.L.; Ward, E.M.; Jemal, A. Global Cancer in Women: Burden and Trends. Cancer Epidemiol. Biomark. Prev. 2017, 26, 444–457.
172.Ghoncheh, M.; Pournamdar, Z.; Salehiniya, H. Incidence and Mortality and Epidemiology of Breast Cancer in the World. Asian Pac. J. Cancer Prev. 2016, 17, 43–46.
173.Francies, F.Z.; Hull, R.; Khanyile, R.; Dlamini, Z. Breast cancer in low-middle income countries: Abnormality in splicing and lack of targeted treatment options. Am. J. Cancer Res. 2020, 10, 1568–1591.
174.Heer, E.; Harper, A.; Escandor, N.; Sung, H.; McCormack, V.; Fidler-Benaoudia, M.M. Global burden and trends in premenopausal and postmenopausal breast cancer: A population-based study. Lancet Glob. Health 2020, 8, e1027–e1037.
175.Sisti, J.S.; Collins, L.C.; Beck, A.H.; Tamimi, R.M.; Rosner, B.A.; Eliassen, A.H. Reproductive risk factors in relation to molecular subtypes of breast cancer: Results from the nurses' health studies. Int. J. Cancer 2016, 138, 2346–2356.
176.Brinton, L.A.; Schairer, C.; Hoover, R.N.; Fraumeni, J.F., Jr. Menstrual Factors and Risk of Breast Cancer. Cancer Investig. 1988, 6, 245–254.
177.Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Menarche, menopause, and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis, including 118 964 women with breast cancer from 117 epidemiological studies. Lancet Oncol. 2012, 13, 1141–1151.
178.Nardin, S.; Mora, E.; Varughese, F.M.; D'Avanzo, F.; Vachanaram, A.R.; Rossi, V.; Saggia, C.; Rubinelli, S.; Gennari, A. Breast Cancer Survivorship, Quality of Life, and Late Toxicities. Front. Oncol. 2020, 16, 864.
179.De Blok, C.J.M.; Wiepjes, C.M.; Nota, N.M.; van Engelen, K.; Adank, M.A.; Dreijerink, K.M.A.; Barbé, E.; Konings, I.R.H.M.; den Heijer, M. Breast cancer risk in transgender people receiving hormone treatment: Nationwide cohort study in the Netherlands. BMJ 2019, 365, l1652.
180.Vinogradova, Y.; Coupland, C.; Hippisley-Cox, J. Use of hormone replacement therapy and risk of breast cancer: Nested case-control studies using the QResearch and CPRD databases. BMJ 2020, 371, m3873.
181.Yue, W.; Wang, J.P.; Li, Y.; Fan, P.; Liu, G.; Zhang, N.; Conaway, M.; Wang, H.; Korach, K.S.; Bocchinfuso, W.; et al. Effects of estrogen on

breast cancer development: Role of estrogen receptor independent mechanisms. Int. J. Cancer 2010, 127, 1748–1757.
182.Dall, G.V.; Britt, K.L. Estrogen Effects on the Mammary Gland in Early and Late Life and Breast Cancer Risk. Front. Oncol. 2017, 7, 110.
183.Singletary, S.E. Rating the risk factors for breast cancer. Ann. Surg. 2003, 237, 474–482.
184.Harlow, S.D.; Paramsothy, P. Menstruation and the menopausal transition. Obstet. Gynecol. Clin. N. Am. 2011, 38, 595–607.
185.Kelsey, J.L.; Gammon, M.D.; John, E.M. Reproductive factors and breast cancer. Epidemiol. Rev. 1993, 15, 36–47.
186.Cohain, J.S.; Buxbaum, R.E.; Mankuta, D. Spontaneous first trimester miscarriage rates per woman among parous women with 1 or more pregnancies of 24 weeks or more. BMC Pregnancy Childbirth 2017, 17, 437.
187.Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormone replacement therapy: Collaborative reanalysis of data from 51 epidemiological studies of 52,705 women with breast cancer and 108,411 women without breast cancer. Lancet 1997, 350, 1047–1059.
188.Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Type and timing of menopausal hormone therapy and breast cancer risk: Individual participant meta-analysis of the worldwide epidemiological evidence. Lancet 2019, 394, 1159–1168.
189.Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer. Breast cancer and hormonal contraceptives: Collaborative reanalysis of individual data on 53,297 women with breast cancer and 100,239 women without breast cancer from 54 epidemiological studies. Lancet 1996, 347, 1713–1727.
190.Mørch, L.S.; Skovlund, C.W.; Hannaford, P.C.; Iversen, L.; Fielding, S.; Lidegaard, Ø. Contemporary Hormonal Contraception and the Risk of Breast Cancer. N. Engl. J. Med. 2017, 377, 2228–2239.
191.Mehrgou, A.; Akouchekian, M. The importance of BRCA1 and BRCA2 genes mutations in breast cancer development. Med. J. Islam. Repub. Iran 2016, 30, 369.
192.Roy, R.; Chun, J.; Powell, S.N. BRCA1 and BRCA2: Different roles in a common pathway of genome protection. Nat. Rev. Cancer 2011, 12, 68–78.
193.Chen, H.; Wu, J.; Zhang, Z.; Tang, Y.; Li, X.; Liu, S.; Cao, S.; Li, X. Association Between BRCA Status and Triple-Negative Breast Cancer: A Meta-Analysis. Front. Pharmacol. 2018, 9, 909.
194.De Talhouet, S.; Peron, J.; Vuilleumier, A.; Friedlaender, A.; Viassolo, V.; Ayme, A.; Bodmer, A.; Treilleux, I.; Lang, N.; Tille, J.C.; et al. Clinical outcome of breast cancer in carriers of BRCA1 and BRCA2 mutations according to molecular subtypes. Sci. Rep. 2020, 10, 7073.

195.Abdel-Razeq, H.; Tamimi, F.; Abujamous, L.; Edaily, S.; Abunasser, M.; Bater, R.; Salama, O. Patterns and Prevalence of BRCA1 and BRCA2 Germline Mutations Among Patients with Triple-Negative Breast Cancer: Regional Perspectives. Cancer Manag. Res. 2021, 13, 4597–4604.
196.Angeli, D.; Salvi, S.; Tedaldi, G. Genetic Predisposition to Breast and Ovarian Cancers: How Many and Which Genes to Test? Int. J. Mol. Sci. 2020, 21, 1128.
197.Chamseddine, R.S.; Wang, C.; Yin, K.; Wang, J.; Singh, P.; Zhou, J.; Robson, M.E.; Braun, D.; Hughes, K.S. Penetrance of male breast cancer susceptibility genes: A systematic review. Breast Cancer Res. Treat. 2022, 191, 31–38.
198.Armaou, S.; Pertesi, M.; Fostira, F.; Thodi, G.; Athanasopoulos, P.S.; Kamakari, S.; Athanasiou, A.; Gogas, H.; Yannoukakos, D.; Fountzilas, G.; et al. Contribution of BRCA1 germ-line mutations to breast cancer in Greece: A hospital-based study of 987 unselected breast cancer cases. Br. J. Cancer 2009, 101, 32–37.
199.Hartmann, L.C.; Sellers, T.A.; Frost, M.H.; Lingle, W.L.; Degnim, A.C.; Ghosh, K.; Vierkant, R.A.; Maloney, S.D.; Pankratz, V.S.; Hillman, D.W.; et al. Benign Breast Disease and the Risk of Breast Cancer. N. Engl. J. Med. 2005, 353, 229–237.
200.McPherson, K.; Steel, C.M.; Dixon, J.M. ABC of breast diseases. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. BMJ 2000, 321, 624–628.
201.John, E.M.; Phipps, A.I.; Knight, J.A.; Milne, R.L.; Dite, G.S.; Hopper, J.L.; Andrulis, I.L.; Southey, M.; Giles, G.G.; West, D.W.; et al. Medical radiation exposure and breast cancer risk: Findings from the Breast Cancer Family Registry. Int. J. Cancer 2007, 121, 386–394.
202.Moskowitz, C.S.; Chou, J.F.; Wolden, S.L.; Bernstein, J.L.; Malhotra, J.; Novetsky Friedman, D.; Mubdi, N.Z.; Leisenring, W.M.; Stovall, M.; Hammond, S.; et al. Breast Cancer After Chest Radiation Therapy for Childhood Cancer. J. Clin. Oncol. 2014, 32, 2217–2223.
203.Henderson, T.O.; Amsterdam, A.; Bhatia, S.; Hudson, M.M.; Meadows, A.T.; Neglia, J.P.; Diller, L.R.; Constine, L.S.; Smith, R.A.; Mahoney, M.C.; et al. Surveillance for Breast Cancer in Women Treated with Chest Radiation for a Childhood, Adolescent or Young Adult Cancer: A Report from the Children's Oncology Group. Ann. Intern. Med. 2010, 152, W444–W455.
204.Travis, L.B.; Hill, D.; Dores, G.M.; Gospodarowicz, M.; van Leeuwen, F.E.; Holowaty, E.; Glimelius, B.; Andersson, M.; Pukkala, E.; Lynch, C.F.; et al. Cumulative absolute breast cancer risk for young women treated for Hodgkin lymphoma. J. Natl. Cancer Inst. 2005, 97, 1428–1437.
205.Helm, J.S.; Rudel, R.A. Adverse outcome pathways for ionizing radiation and breast cancer involve direct and indirect DNA damage,

oxidative stress, inflammation, genomic instability, and interaction with hormonal regulation of the breast. Arch. Toxicol. 2020, 94, 1511–1549.
206.Meyer, S.B.; Foley, K.; Olver, I.; Ward, P.R.; McNaughton, D.; Mwanri, L.; Miller, E.R. Alcohol and breast cancer risk: Middle-aged women's logic and recommendations for reducing consumption in Australia. PLoS ONE 2019, 14, e0211293.
207.Khushalani, J.S.; Qin, J.; Ekwueme, D.U.; White, A. Awareness of breast cancer risk related to a positive family history and alcohol consumption among women aged 15–44 years in United States. Prev. Med. Rep. 2019, 17, 101029.
208.Kim, H.J.; Jung, S.; Eliassen, A.H.; Chen, W.Y.; Willett, W.C.; Cho, E. Alcohol Consumption and Breast Cancer Risk in Younger Women According to Family History of Breast Cancer and Folate Intake. Am. J. Epidemiol. 2017, 186, 524–531.
209.Martin, N.; Buykx, P.; Shevills, C.; Sullivan, C.; Clark, L.; Newbury-Birch, D. Population Level Effects of a Mass Media Alcohol and Breast Cancer Campaign: A Cross-Sectional Pre-Intervention and Post-Intervention Evaluation. Alcohol Alcohol. 2018, 53, 31–38.
210.Gomberg, E.S. Treatment for alcohol-related problems: Special populations: Research opportunities. Recent Dev. Alcohol. 2003, 16, 313–333.
211.Rojas, K.; Stuckey, A. Breast Cancer Epidemiology and Risk Factors. Clin. Obstet. Gynecol. 2016, 59, 651–672.
212.Grosso, G.; Bella, F.; Godos, J.; Sciacca, S.; Del Rio, D.; Ray, S.; Galvano, F.; Giovannucci, E.L. Possible role of diet in cancer: Systematic review and multiple meta-analyses of dietary patterns, lifestyle factors, and cancer risk. Nutr. Rev. 2017, 75, 405–419.
213.Dandamudi, A.; Tommie, J.; Nommsen-Rivers, L.; Couch, S. Dietary Patterns and Breast Cancer Risk: A Systematic Review. Anticancer Res. 2018, 38, 3209–3222.
214.Maumy, L.; Harrissart, G.; Dewaele, P.; Aljaber, A.; Bonneau, C.; Rouzier, R.; Eliès, A. Impact of nutrition on breast cancer mortality and risk of recurrence, a review of the evidence. Bull. Cancer 2020, 107, 61–71.
215.De Cicco, P.; Catani, M.V.; Gasperi, V.; Sibilano, M.; Quaglietta, M.; Savini, I. Nutrition and Breast Cancer: A Literature Review on Prevention, Treatment and Recurrence. Nutrients 2019, 11, 1514.
216.Sellami, M.; Bragazzi, N.L. Nutrigenomics and Breast Cancer: State-of-Art, Future Perspectives and Insights for Prevention. Nutrients 2020, 12, 512.
217.Jiralerspong, S.; Goodwin, P.J. Obesity and Breast Cancer Prognosis: Evidence, Challenges, and Opportunities. J. Clin. Oncol. 2016, 34, 4203–4216.

218.Suzuki, R.; Orsini, N.; Saji, S.; Key, T.J.; Wolk, A. Body weight and incidence of breast cancer defined by estrogen and progesterone receptor status: A meta-analysis. Int. J. Cancer 2009, 124, 698–712.
219.Fortner, R.T.; Katzke, V.; Kühn, T.; Kaaks, R. Obesity and Breast Cancer. Recent Results Cancer Res. 2016, 208, 43–65.
220.Pierobon, M.; Frankenfeld, C.L. Obesity as a risk factor for triple-negative breast cancers: A systematicreview and meta-analysis. Breast Cancer Res. Treat. 2013, 137, 307–314.
221.Wu, Y.; Zhang, D.; Kang, S. Physical activity andrisk of breast cancer: A meta-analysis of prospectivestudies. Breast Cancer Res. Treat. 2013, 137, 869–882.
222.Chan, D.; Vieira, A.R.; Aune, D.; Bandera, E.V.; Greenwood, D.C.; McTiernan, A.; Navarro Rosenblatt, D.; Thune, I.; Vieira, R.; Norat, T. Body mass index and survival in women with breast cancer-systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. Ann. Oncol. 2014, 25, 1901–1914.
223.Gilbert, C.A.; Slingerland, J.M. Cytokines, obesity, and cancer: New insights on mechanisms linking obesity to cancer risk and progression. Ann. Rev. Med. 2013, 64, 45–57.
224.Picon-Ruiz, M.; Morata-Tarifa, C.; Valle-Goffin, J.J.; Friedman, E.R.; Slingerland, J.M. Obesity and adverse breast cancer risk and outcome: Mechanistic insights and strategies for intervention. CA Cancer J. Clin. 2017, 67, 378–397.
225.Tornatore, L.; Thotakura, A.K.; Bennett, J.; Moretti, M.; Franzoso, G. The nuclear factor kappa B signaling pathway: Integrating metabolism with inflammation. Trends Cell Biol. 2012, 22, 557–566.
226.Prasad, S.; Ravindran, J.; Aggarwal, B.B. NF-kappaB and cancer: How intimate is this relationship. Mol. Cell. Biochem. 2010, 336, 25–37.
227.Arcidiacono, B.; Iiritano, S.; Nocera, A.; Possidente, K.; Nevolo, M.T.; Ventura, V.; Foti, D.; Chiefari, E.; Brunetti, A. Insulin resistance and cancer risk: An overview of the pathogenetic mechanisms. Exp. Diabetes Res. 2012, 2012, 789174.
228.Lee, K.; Kruper, L.; Dieli-Conwright, C.M.; Mortimer, J.E. The Impact of Obesity on Breast Cancer Diagnosis and Treatment. Curr. Oncol. Rep. 2019, 21, 41.
229.Jones, M.E.; Schoemaker, M.J.; Wright, L.B.; Ashworth, A.; Swerdlow, A.J. Smoking and risk of breast cancer in the Generations Study cohort. Breast Cancer Res. 2017, 19, 118.
230.Tyagi, A.; Sharma, S.; Wu, K.; Wu, S.Y.; Xing, F.; Liu, Y.; Zhao, D.; Deshpande, R.P.; D'Agostino, R.B., Jr.; Watabe, K. Nicotine promotes breast cancer metastasis by stimulating N2 neutrophils and generating pre-metastatic niche in lung. Nat. Commun. 2021, 12, 474.
231.Türker ¸Sener, L.; Güven, C.; ¸Sener, A.; Adin Çinar, S.; Solako˘glu, S.; Albeniz, I. Nicotine reduces effectiveness of doxorubicin

chemotherapy and promotes CD44+CD24- cancer stem cells in MCF-7 cell populations. Exp. Ther. Med. 2018, 16, 21–28.
232.Leong, A.S.; Zhuang, Z. The changing role of pathology in breast cancer diagnosis and treatment. Pathobiology 2011, 78, 99–114.
233.Makki, J. Diversity of Breast Carcinoma: Histological Subtypes and Clinical Relevance. Clin. Med. Insights Pathol. 2015, 8, 23–31.
234.Rakha, E.A.; Ellis, I.O. An overview of assessment of prognostic and predictive factors in breast cancer needle core biopsy specimens. J. Clin. Pathol. 2007, 60, 1300–1306.
235.Wysocka, J. New WHO classification of breast tumours—As published in 2019. J. Oncol. 2020, 70, 250–252.
236.Tan, P.H.; Ellis, I.; Allison, K.; Brogi, E.; Fox, S.B.; Lakhani, S.; Lazar, A.J.; Morris, E.A.; Sahin, A.; Salgado, R.; et al. The 2019 World Health Organization classification of tumours of the breast. Histopathology 2020, 77, 181–185.
237.Amin, M.B.; Greene, F.L.; Edge, S.B.; Compton, C.C.; Gershenwald, J.E.; Brookland, R.K.; Meyer, L.; Gress, D.M.; Byrd, D.R.; Winchester, D.P. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. CA Cancer J. Clin. 2017, 67, 93–99.
238.SEER. Available online: http://seer.cancer.gov. (accessed Nov 2, 2024).
239.Hayes, D.F.; Isaacs, C.; Stearns, V. Prognostic Factors in Breast Cancer: Current and NewPredictors of Metastasis. J. Mammary Gland Biol. Neoplasia 2001, 6, 375–392.
240.De Boer, M.; van Dijck, J.A.; Bult, P.; Borm, G.F.; Tjan-Heijnen, V.C. Breast Cancer Prognosis and Occult Lymph Node Metastases, Isolated Tumor Cells, and Micrometastases. J. Natl. Cancer Inst. 2010, 102, 410–425.
241.Tan, L.K.; Giri, D.; Hummer, A.J.; Panageas, K.S.; Brogi, E.; Norton, L.; Hudis, C.; Borgen, P.I.; Cody, H.S. Occult axillary node metastases in breast cancer are prognostically significant: Results in 368 node-negative patients with 20-year follow-up. J. Clin. Oncol. 2008, 26, 1803–1809.
242.Goldhirsch, A.; Ingle, J.N.; Gelber, R.D.; Coates, A.S.; Thürlimann, B.; Senn, H.J.; Panel members. Thresholds for therapies: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the primary therapy of early breast cancer 2009. Ann. Oncol. 2009, 20, 1319–1329.
243.Ogawa, Y.; Moriya, T.; Kato, Y.; Oguma, M.; Ikeda, K.; Takashima, T.; Nakata, B.; Ishikawa, T.; Hirakawa, K. Immunohistochemical assessment for estrogen receptor and progesterone receptor status in breast cancer: Analysis for a cut-off point as the predictor for endocrine therapy. Breast Cancer 2004, 11, 267–275.
244.Diaz, L.K.; Sneige, N. Estrogen receptor analysis for breast cancer: Current issues and keys to increasing testing accuracy. Adv. Anat. Pathol. 2005, 12, 10–19.

245.Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group (EBCTCG); Davies, C.; Godwin, J.; Gray, R.; Clarke, M.; Cutter, D.; Darby, S.; McGale, P.; Pan, H.C.; Taylor, C.; et al. Relevance of breast cancer hormone receptors and other factors to the efficacy of adjuvant tamoxifen: Patient-level meta-analysis of randomised trials. Lancet 2011, 378, 771–784.
246.Osborne, C.K. Tamoxifen in the treatment of breast cancer. N. Engl. J. Med. 1998, 339, 1609–1618.
247.Regan, M.M.; Neven, P.; Giobbie-Hurder, A.; Goldhirsch, A.; Ejlertsen, B.; Mauriac, L.; Forbes, J.F.; Smith, I.; Láng, I.; Wardley, A.; et al. Assessment of letrozole and tamoxifen alone and in sequence for postmenopausal women with steroid hormone receptor-positive breast cancer: The BIG 1-98 randomised clinical trial at 81 years median follow-up. Lancet Oncol. 2011, 12, 1101–1108.
248.Howell, A.; Cuzick, J.; Baum, M.; Buzdar, A.; Dowsett, M.; Forbes, J.F.; Hoctin-Boes, G.; Houghton, J.; Locker, G.Y.; Tobias, J.S.; et al. Results of the ATAC (Arimidex, Tamoxifen, Alone or in Combination) trial after completion of 5 years' adjuvant treatment for breast cancer. Lancet 2005, 365, 60–62.
249.Fisher, B.; Redmond, C.; Fisher, E.R.; Caplan, R. Relative worth of estrogen or progesterone receptor and pathologic characteristics of differentiation as indicators of prognosis in node negative breast cancer patients: Findings from National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project Protocol B-06. J. Clin. Oncol. 1988, 6, 1076–1087.
250.Hähnel, R.; Woodings, T.; Vivian, A.B. Prognostic value of estrogen receptors in primary breast cancer. Cancer 1979, 44, 671–675.
251.Moja, L.; Tagliabue, L.; Balduzzi, S.; Parmelli, E.; Pistotti, V.; Guarneri, V.; D'Amico, R. Trastuzumab containing regimens for early breast cancer. Cochrane Database Syst. Rev. 2012, 2012, CD006243.
252.Piccart-Gebhart, M.J.; Procter, M.; Leyland-Jones, B.; Goldhirsch, A.; Untch, M.; Smith, I.; Gianni, L.; Baselga, J.; Bell, R.; Jackisch, C.; et al. Trastuzumab after adjuvant chemothera py in HER2-positive breast cancer. N. Engl. J. Med. 2005, 353, 1659–1672.
253.Smith, I.; Procter, M.; Gelber, R.D.; Guillaume, S.; Feyereislova, A.; Dowsett, M.; Goldhirsch, A.; Untch, M.; Mariani, G.; Baselga, J.; et al. 2-year follow-up of trastuzumab after adjuvant chemotherapy in HER2-positive breast cancer: A randomised controlled trial. Lancet 2007, 369, 29–36.
254.Romond, E.H.; Perez, E.A.; Bryant, J.; Suman, V.J.; Geyer, C.E., Jr.; Davidson, N.E.; Tan-Chiu, E.; Martino, S.; Paik, S.; Kaufman, P.A.; et al. Trastuzumab plus adjuvant chemotherapy for operable HER2-positive breast cancer. N. Engl. J. Med. 2005, 353, 1673–1684.
255.Perez, E.A.; Romond, E.H.; Suman, V.J.; Jeong, J.H.; Sledge, G.; Geyer, C.E., Jr.; Martino, S.; Rastogi, P.; Gralow, J.; Swain, S.M.; et al.

Updated results of the combined analysis of NCCTG N9831 and NSABP B-31 adjuvant chemotherapy with/without trastuzumab in patients with HER2-positive breast cancer. J. Clin. Oncol. 2007, 25, LBA512.
256.Slamon, D.; Eiermann, W.; Robert, N.; Pienkowski, T.; Martin, M.; Press, M.; Mackey, J.; Glaspy, J.; Chan, A.; Pawlicki, M.; et al. Adjuvant trastuzumab in HER2-positive breast cancer. N. Engl. J. Med. 2011, 365, 1273–1283.
257.Smith, A.E.; Ferraro, E.; Safonov, A.; Morales, C.B.; Lahuerta, E.J.A.; Li, Q.; Kulick, A.; Ross, D.; Solit, D.B.; de Stanchina, E.; et al. HER2+ breast cancers evade anti-HER2 therapy via a switch in driver pathway. Nat. Commun. 2021, 12, 6667.
258.De Azambuja, E.; Cardoso, F.; de Castro, G., Jr.; Colozza, M.; Mano, M.S.; Durbecq, V.; Sotiriou, C.; Larsimont, D.; Piccart-Gebhart, M.J.; Paesmans, M. Ki-67 as prognostic marker in early breast cancer: A meta-analysis of published studies involving 12,155 patients. Br. J. Cancer 2007, 96, 1504–1513.
259.Curigliano, G.; Burstein, H.J.; Winer, E.P.; Gnant, M.; Dubsky, P.; Loibl, S.; Colleoni, M.; Regan, M.M.; Piccart-Gebhart, M.; Senn, H.J.; et al. De-escalating and escalating treatments for early-stage breast cancer: The St. Gallen International Expert Consensus Conference on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2017. Ann. Oncol. 2017, 28, 1700–1712.
260.Towpik, E. Rola Chirurgii w Rozpoznawaniu i Leczeniu Raka Piersi; Pawlicki, M., Ed.; Rak Piersi, Nowe Nadzieje i Mozliwosci Leczenia; Alfa-Medica Press: Bielsko-Biała, Poland, 2002; pp. 30–37.
261.Samulak, D.; Pi˛eta, B.; Michalska, M.; Grzelak, W.; Sajdak, S. Oszczedzajace metody diagnostyczno-terapeutyczne guzów gruczołu sutkowego. Ginekol. Prakt. 2008, 4, 6–9.
262.Burstein, H.J.; Curigliano, G.; Loibl, S.; Dubsky, P.; Gnant, M.; Poortmans, P.; Colleoni, M.; Denkert, C.; Piccart-Gebhart, M.; Regan, M.; et al. Estimating the benefits of therapy for early-stage breast cancer: The St. Gallen International Consensus Guidelines for the primary therapy of early breast cancer 2019. Ann. Oncol. 2019, 30, 1541–1557.
263.Niwinska, A.; Litwiniuk, M. Hormonoterapia uzupełniajaca raka piersi. Współczesna Onkol. 2007, 11, 82–88.
264.Sparano, J.A.; Gray, R.J.; Makower, D.F.; Pritchard, K.I.; Albain, K.S.; Hayes, D.F.; Geyer, C.E., Jr.; Dees, E.C.; Goetz, M.P.; Olson, J.A., Jr.; et al. Adjuvant Chemotherapy Guided by a 21-Gene Expression Assay in Breast Cancer. N. Engl. J. Med. 2018, 379, 111–121.
265.Francis, P.A.; Pagani, O.; Fleming, G.F.; Walley, B.A.; Colleoni, M.; Láng, I.; Gómez, H.L.; Tondini, C.; Ciruelos, E.; Burstein, H.J.; Bonnefoi, H.R.; Bellet, M.; Martino, S.; Geyer, C.E. Jr.; Goetz, M.P.; Stearns, V.; Pinotti, G.; Puglisi, F.; Spazzapan, S.; Climent, M.A.; Pavesi, L.; Ruhstaller, T.; Davidson, N.E.; Coleman, R.; Debled, M.; Buchholz, S.; Ingle, J.N.; Winer, E.P.; Maibach, R.; Rabaglio-Poretti, M.; Ruepp, B.; Di

Leo, A.; Coates, A.S.; Gelber, R.D.; Goldhirsch, A. & Regan, M.M. (2018). SOFT and TEXT Investigators and the International Breast Cancer Study Group. Tailoring Adjuvant Endocrine Therapy for Premenopausal Breast Cancer. N Engl J Med.; 379(2): 122-137.

266.EBCTCG [Early Breast Cancer Trialists' Collaborative Group]. (2015). Aromatase inhibitors versus tamoxifen in early breast cancer: patient-level meta-analysis of the randomised trials. Lancet; 386(10001): 1341-1352 [Epub 2015 Jul 23. PMID: 26211827]. DOI:10.1016/S0140-6736(15)61074-1

267.Davies, C. et al. (2013). Long-term effects of continuing adjuvant tamoxifen to 10 years versus stopping at 5 years after diagnosis of oestrogen receptor-positive breast cancer: ATLAS, a randomised trial. Lancet; 381: 805-816.

268.Goldhirsch, A.; Winer, E.P.; Coates, A.S.; Gelber, R.D.; Piccart-Gebhart, M.; Thürlimann, B.; Senn, H.J.; Panel members. Personalizing the treatment of women with early breast cancer: Highlights of the St Gallen International Expert Consensus on the Primary Therapy of Early Breast Cancer 2013. Ann. Oncol. 2013, 24, 2206–2223.

269.Litton, J.K.; Rugo, H.S.; Ettl, J.; Hurvitz, S.A.; Gonçalves, A.; Lee, K.H.; Fehrenbacher, L.; Yerushalmi, R.; Mina, L.A.; Martin, M.; et al. Talazoparib in Patients with Advanced Breast Cancer and a Germline BRCA Mutation. N. Engl. J. Med. 2018, 379, 753–763.

270.Robson, M.; Im, S.A.; Senkus, E.; Xu, B.; Domchek, S.M.; Masuda, N.; Delaloge, S.; Li, W.; Tung, N.; Armstrong, A.; et al. Olaparib for Metastatic Breast Cancer in Patients with a Germline BRCA Mutation. N. Engl. J. Med. 2017, 377, 523–533.

271.Bardia, A.; Mayer, I.A.; Vahdat, L.T.; Tolaney, S.M.; Isakoff, S.J.; Diamond, J.R.; O'Shaughnessy, J.; Moroose, R.L.; Santin, A.D.; Abramson, V.G.; et al. Sacituzumab Govitecan-hziy in Refractory Metastatic Triple-Negative Breast Cancer. N. Engl. J. Med. 2019, 380, 741–751.

272.Williams A.D., Li Y.R., So A., Steel L., Carrigan E., Ro V., Nguyen J., Tchou J. Wpływ stosowania aspiryny na podtyp raka piersi i przebieg kliniczny. J. Surg. Res. 2018;230:71–79.

273.Kristensen T.B., Knutsson M.L., Wehland M., Laursen B.E., Grimm D., Warnke E., Magnusson N.E. Anti-vascular endothelial growth factor therapy in breast cancer. Int. J. Mol. Sci. 2014;15:23024–23041.

274.Planes-Laine, G.; Rochigneux, P.; Bertucci, F.; Chrétien, A.S.; Viens, P.; Sabatier, R.; Gonçalves, A. PD-1/PD-L1 Targeting in Breast Cancer: The First Clinical Evidences Are Emerging. A Literature Review. Cancers 2019, 11, 1033.

275.Qi, Y.; Zhang, L.; Wang, Z.; Kong, X.; Zhai, J.; Fang, Y.; Wang, J. Efficacy and Safety of Anti-PD-1/PD-L1 Monotherapy for Metastatic Breast Cancer: Clinical Evidence. Front. Pharmacol. 2021, 12, 653521.

276.Statistics NCfH (2020) Fast Stats disability and risk factors-obesity and overweight. Available from: https://www.cdc.gov/nchs/products/databriefs/db508.htm. (accessed Nov 2, 2024).
277.Flegal KM, Kruszon-Moran D, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL (2016) Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. JAMA 315(21):2284–2291.
278.NHS Digital [Internet]. Health Survey for England. 2021 Available from: https:// digital.nhs.uk/data-and-information/publications/statistical/health-survey-for-england/2021 (accessed Nov 2, 2024).
279.Renehan AG, Pegington M, Harvie MN, et al. Young adult-hood body mass index, adult weight gain and breast cancer risk: the PROCAS study (United Kingdom). Br J Cancer. 2020;122(10):1552-1561.
280.Masala G, Bendinelli B, Assedi M, et al. Up to one-third of breast cancer cases in post- menopausal Mediterranean women might be avoided by modifying lifestyle habits: the EPIC Italy study. Breast Cancer Res Treat. 2017;161(2):311-320.
281.World Cancer Research Fund. Diet, nutrition, physical activity and breast cancer. 2018 Available from: https://www.wcrf.org/wp-content/uploads/2021/02/Breast-cancer-report.pdf (accessed Nov 2, 2024).
282.Arnold M, Morgan E, Rumgay H, et al. Current and future burden of breast cancer: global statistics for 2020 and 2040. Breast.2022;66:15-23.
283.Pegington M, Harvie M, Harkness EF, et al. Obesity at age 20 and weight gain during adulthood increase risk of total and premature all-cause mortality: findings from women attending breast screening in Manchester. BMC Womens Health. 2023;23(1):17.
284.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(9612):569–578. Available from: https ://doi.org/10.1016/s0140 -6736(08)60269-x
285.Hunt KA, Sickles EA. Effect of obesity on screening mammography: outcomes analysis of 88,346 consecutive examinations. AJR Am J Roentgenol 2000; 174:1251 5.
286.Elmore JG, Carney PA, Abraham LA, et al. The association between obesity and screening mammography accuracy. Arch Intern Med 2004; 164:1140 7.
287.Xia X, Chen W, Li J, et al. Body Mass Index and Risk of Breast Cancer: A Nonlinear Dose-Response Meta-Analysis of Prospective Studies. Scientific Reports. 2014;4:7480. Available from: doi:10.1038/srep07480.
288.Smith SG, Sestak I, Morris MA, et al. The Impact of Body Mass Index on Breast Cancer Incidence Among Women at Increased Risk: An Observational Study From the International Breast Intervention Studies. Breast Cancer Research and Treatment. 2021;188(1):215-223. Available from: doi:10.1007/s10549-021-06141-7.

289.Konishi T, Fujiogi M, Michihata N, et al. Association Between Body Mass Index and Incidence of Breast Cancer in Premenopausal Women: A Japanese Nationwide Database Study. Breast Cancer Research and Treatment. 2022;194(2):315-325. Available from: doi:10.1007/s10549-022-06638-9.
290.Ligibel JA, Cirrincione CT, Liu M, et al. Body Mass Index, PAM50 Subtype, and Outcomes in Node-Positive Breast Cancer: CALGB 9741 (Alliance). Journal of the National Cancer Institute. 2015;107(9):djv179.
291.Crozier JA, Moreno-Aspitia A, Ballman KV, et al. Effect of Body Mass Index on Tumor Characteristics and Disease-Free Survival in Patients From the HER2-positive Adjuvant Trastuzumab Trial N9831. Cancer. 2013;119(13):2447-54.
292.Cecchini RS, Swain SM, Costantino JP, et al. Body Mass Index at Diagnosis and Breast Cancer Survival Prognosis in Clinical Trial Populations From NRG Oncology/Nsabp B-30, B-31, B-34, and B-38. Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention : A Publication of the American Association for Cancer Research, Cosponsored by the American Society of Preventive Oncology. 2016;25(1):51-9.
293.Rock CL, Thomson CA, Sullivan KR, et al. American Cancer Society Nutrition and Physical Activity Guideline for Cancer Survivors. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2022;72(3):230-262.
294.Fontanella C, Lederer B, Gade S, Vanoppen M, Blohmer JU, Costa SD, Denkert C, Eidtmann H, Gerber B, Hanusch C, Hilfrich J, Huober J, Schneeweiss A, Paepke S, Jackisch C, Mehta K, Nekljudova V, Untch M, Neven P, von Minckwitz G, Loibl S (2015) Impact of body mass index on neoadjuvant treatment outcome: a pooled analysis of eight prospective neoadjuvant breast cancer trials. Breast Cancer Res Treat 150(1):127–139.
295.Litton JK, Gonzalez-Angulo AM, Warneke CL, Buzdar AU, Kau SW, Bondy M, Mahabir S, Hortobagyi GN, Brewster AM (2008) Relationship between obesity and pathologic response to neoadjuvant chemotherapy among women with operable breast cancer. J Clin Oncol 26(25):4072–4077.
296.Pajares B, Pollan M, Martin M, Mackey JR, Lluch A, Gavila J, Vogel C, Ruiz-Borrego M, Calvo L, Pienkowski T, Rodriguez-Lescure A, Segui MA, Tredan O, Anton A, Ramos M, Camara M del C, Rodriguez-Martin C, Carrasco E, Alba E (2013) Obesity and survival in operable breast cancer patients treated with adjuvant anthracyclines and taxanes according to pathological subtypes: a pooled analysis. Breast Cancer Res 15(6):R105. Available from: https://doi.org/10.1186/bcr35 72
297.Wang H, Yee D, Potter D, et al. Impact of Body Mass Index on Pathological Response After Neoadjuvant Chemotherapy: Results From the I-Spy 2 Trial. Breast Cancer Research and Treatment. 2024;204(3):589-597.

298.Kim JY, Lee DW, Lee KH, et al. Prognostic Role of Body Mass Index Is Different According to Menopausal Status and Tumor Subtype in Breast Cancer Patients. Breast Cancer Research and Treatment. 2019;176(2):453-460.
299.Chung IY, Lee JW, Lee JS, et al. Interaction Between Body Mass Index and Hormone-Receptor Status as a Prognostic Factor in Lymph-Node-Positive Breast Cancer. PloS One. 2017;12(3):e0170311.
300.Cespedes Feliciano EM, Kwan ML, Kushi LH, et al. Body Mass Index, PAM50 Subtype, Recurrence, and Survival Among Patients With Non metastatic Breast Cancer. Cancer. 2017;123(13):2535-2542.
301.Wang J, Cai Y, Yu F, Ping Z, Liu L. Body Mass Index Increases the Lymph Node Metastasis Risk of Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis With 52904 Subjects From 20 Cohort Studies. BMC Cancer. 2020;20(1):601.
302.Guo Z, Wang J, Tian X, et al. Body Mass Index Increases the Recurrence Risk of Breast Cancer: A Dose-Response Meta-Analysis From 21 Prospective Cohort Studies. Public Health. 2022;210:26-33.
303.Wei W, Wei S, Huang Z, et al. The Relationship Between Women's Body Mass Index and Breast Cancer Outcomes Was U-Shaped. Frontiers in Oncology. 2023;13:1191093.
304.Aune D, Markozannes G, Abar L, et al. Physical activity and health-related quality of life in women with breast cancer: a meta- analysis. JNCI Cancer Spectr. 2022;6(6):pkac072.
305.Chan DSM, Vieira R, Abar L, et al. Postdiagnosis body fatness, weight change and breast cancer prognosis: global cancer up-date program (CUP global) systematic literature review and meta- analysis. Int J Cancer. 2023;152(4):572-599.
306.Becerra- Tomás N, Balducci K, Abar L, et al. Postdiagnosis dietary factors, supplement use and breast cancer prognosis: global cancer update Programme (CUP global) systematic literature review and meta- analysis. Int J Cancer. 2023;152(4):616-634.
307.Iyengar NM, Arthur R, Manson JE, et al. Association of Body Fat and Risk of Breast Cancer in Postmenopausal Women With Normal Body Mass Index: A Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial and Observational Study. JAMA Oncology. 2019;5(2):155-163.
308.Bergman R, Berko YA, Sanchez V, et al. Obesity and Metabolic Syndrome Are Associated With Short-Term Endocrine Therapy Resistance in Early ER + breast Cancer. Breast Cancer Research and Treatment. 2023;197(2):307-317.
309.Liu X, Zhang E, Wang S, et al. Association of Body Composition With Clinical Outcome in Chinese Women Diagnosed With Breast Cancer. Frontiers in Oncology. 2022;12:957527.

310.Iwase T, Wang X, Shrimanker TV, Kolonin MG, Ueno NT. Body Composition and Breast Cancer Risk and Treatment: Mechanisms and Impact. Breast Cancer Research and Treatment. 2021;186(2):273-283.
311.Cheng E, Caan BJ, Chen WY, Prado CM, Cespedes Feliciano EM. A Novel Body Composition Risk Score (B-Score) and Overall Survival Among Patients With Nonmetastatic Breast Cancer. Clinical Nutrition (Edinburgh, Scotland). 2024;43(4):981-987.
312.Palleschi M, Prochowski Iamurri A, Scarpi E, et al. Computed Tomography Based Analyses of Body Mass Composition in HER2 Positive Metastatic Breast Cancer Patients Undergoing First Line Treatment With Pertuzumab and Trastuzumab. Scientific Reports. 2022;12(1):3385.
313.Chlebowski RT, Aragaki AK, Pan K, et al. Breast Cancer Incidence and Mortality by Metabolic Syndrome and Obesity: The Women's Health Initiative. Cancer. 2024;130(18):3147-3156. Available from: doi:10.1002/cncr.35318.
314.Ruan GT, Xie HL, Hu CL, et al. Comprehensive Prognostic Effects of Systemic Inflammation and Insulin Resistance in Women With Breast Cancer With Different BMI: A Prospective Multicenter Cohort. Scientific Reports. 2023;13(1):4303.
315.Naaman SC, Shen S, Zeytinoglu M, Iyengar NM. Obesity and Breast Cancer Risk: The Oncogenic Implications of Metabolic Dysregulation. The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism. 2022;107(8):2154-2166.
316.Kloting N, Fasshauer M, Dietrich A, Kovacs P, Schon MR, Kern M, Stumvoll M, Bluher M. Insulin-sensitive obesity. Am J Phys Endocrinol Metab 2010,299(3):E506–E515. Available from: https ://doi.org/10.1152/ajpen do.00586.2009
317.Hainer V, Aldhoon-Hainerova I. Obesity paradox does exist. Diabetes Care 2013;36(Suppl 2):S276–S281. Available from: https ://doi.org/10.2337/dcS13 -2023
318.Wu Y, Kim H, Wang K, et al. Influence of analytic methods, data sources, and repeated measurements on the population attributable fraction of lifestyle risk factors. Eur J Epidemiol. 2023;38(7):717-728.
319.Harvie M, Pegington M, French D, et al. Breast cancer risk status influences uptake, retention and efficacy of a weight loss programme amongst breast cancer screening attendees: two randomised controlled feasibility trials. BMC Cancer. 2019;19(1):1089.
320.Colditz GA, Bohlke K, Berkey CS. Breast cancer risk accumulation starts early – prevention must also. Breast Cancer Res Treat. 2014;145(3):567-579.
321.Munsell MF, Sprague BL, Berry DA, Chisholm G, Trentham-Dietz A. Body mass index and breast cancer risk according to postmenopausal

estrogen-progestin use and hormone receptor status. Epidemiologic Reviews 2014; 36:114-136.
322.Wells JCK, Williams JE, Fewtrell M, Singhal A, Lucas A, Cole TJ. A simplified approach to analysing bio-electrical impedance data in epidemiological surveys. Int J Obesity 2007;31(3):507-514.
323.Akyol M, Demir L, Alacacioglu A, et al. The effects of adjuvant endocrine treatment on the serum leptin, adiponectin and body composition in patients with breast cancer (Izmir Oncology Group [IZOG] Study). Eur J Cancer 2015;51:S317.
324.Brinton LA, Cook MB, McCormack V, et al. Anthropometric and hormonal risk factors for male breast cancer: male breast cancer pooling project results. Journal of the National Cancer Institute 2014; 106(3):djt465.
325.Martínez Valls JF. Diagnóstico y valoración del estado nutricional. Medicine 7.a serie, 1999; 110: 5125-5135.
326.Espinosa Almendro JM. El anciano en atención primaria. Aten Primaria 2000; 26: 515-516.
327.WHO. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation WHO Technical Report Series 894, World Health Organization, Geneva (2000).
328.Esparza-Ros F, Vaquero-Cristóbal R, Marfell-Jones M. Protocolo internacional para la valoración antropométrica. Sociedad Internacional para el Avance de la Cineantropometría (2019). https://books.google.com.ar/books?id=eRqfzgEACAAJ.
329.Wolff AC, Hammond ME, Hicks DG, Dowsett M, McShane LM, Allison KH, et al. Recommendations for human epidermal growth factor receptor 2 testing in breast cancer: American Society of Clinical Oncology/College of American Pathologists clinical practice guideline update. J Clin Oncol 2013;31:3997–4013.
330.Gathirua-Mwangi WG, Song Y, Monahan PO, Champion VL, Zollinger TW. Associations of metabolic syndrome and C-reactive protein with mortality from total cancer, obesity-linked cancers and breast cancer among women in NHANES III. Int J Cancer. 2018;143(3):535-542.
331.Choi IY, Chun S, Shin DW, et al. Changes in metabolic syndrome status and breast cancer risk: a nationwide cohort study. Cancers. 2021;13(5):1177.
332.Mili N, Paschou SA, Goulis DG, Dimopoulos MA, Lambrinoudaki I, Psaltopoulou T. Obesity, metabolic syndrome, and cancer: pathophysiological and therapeutic associations. Endocrine. 2021;74(3):478-497.
333.Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, et al. Reduction in the incidence of type 2 diabetes with lifestyle intervention or metformin. N Engl J Med. 2002;346(6):393-403.

334.Porter GA, Inglis KM, Wood LA, Veugelers PJ. Effect of obesity on presentation of breast cancer. Ann Surg Oncol. 2006 Mar;13(3):327-32.
335.Rosito GA et al. Pericardial fat, visceral abdominal fat, cardiovascular disease risk factors, and vascular calcification in a community-based sample: the Framingham Heart Study. Circulation 2008;117(5):605–13.
336.Simon MS, Beebe-Dimmer JL, Hastert TA, et al. Cardiometabolic risk factors and survival after breast cancer in the Women's Health Initiative. Cancer. 2018;124(8):1798-1807.
337.Neuhouser ML, Aragaki AK, Prentice RL, et al. Overweight, obesity, and postmenopausal invasive breast cancer risk: a secondary analysis of the Women's Health Initiative randomized clinical trials. JAMA Oncol. 2015;1(5):611-621.
338.Brown KA. Metabolic path ways in obesity-related breast cancer. Nat Rev Endocrinol. 2021;17(6):350-363.
339.Bjorge T et al. Metabolic syndrome and breast cancer in the mecan (metabolic syndrome and cancer) project. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19(7):1737–45.
340.Despres JP et al. Regional distribution of body fat, plasma lipoproteins, and cardiovascular disease. Arteriosclerosis 1990;10(4):497–511.
341.Nishida C, Ko GT, Kumanyika S. Body fat distribution and noncommunicable diseases in populations: overview of the 2008 WHO Expert Consultation on Waist Circumference and Waist-Hip Ratio. Eur J Clin Nutr 2010;64(1):2–5.
342.Kyle UG et al. Bioelectrical impedance analysis–part I: review of principles and methods. Clin Nutr 2004;23(5):1226–43.
343.Mellemkjaer L et al. Body composition and breast cancer in postmenopausal women: a Danish prospective cohort study. Obesity (Silver Spring) 2006;14(10):1854–62.
344.Macinnis RJ et al. Body size and composition and risk of postmenopausal breast cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2004;13(12):2117–25.
345.Ronco AL et al. A case-control study on fat-to-muscle ratio and risk of breast cancer. Nutr Cancer 2009;61(4):466–74.
346.Lahmann PH et al. A prospective study of adiposity and postmenopausal breast cancer risk: the Malmo Diet and Cancer Study. Int J Cancer 2003;103(2):246–52.
347.Heber D et al. Clinical detection of sarcopenic obesity by bioelectrical impedance analysis. Am J Clin Nutr 1996;64(3 Suppl.):472S–7S.
348.Rohan TE et al. Body fat and breast cancer risk in postmenopausal women: a longitudinal study. J Cancer Epidemiol 2013;2013:754815.
349.Cabanes A et al. Prepubertal estradiol and genistein exposures up-regulate BRCA1 mRNA and reduce mammary tumorigenesis. Carcinogenesis 2004;25(5):741–8.

350.Harvie M, Hooper L, Howell AH. Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. Obes Rev 2003;4(3):157–73.
351.Kaye SA et al. Associations of body mass and fat distribution with sex hormone concentrations in postmenopausal women. Int J Epidemiol 1991;20(1):151–6.
352.Carmichael AR, Bates T. Obesity and breast cancer: a review of the literature. Breast 2004; 13:85 92.
353.Amaral P, Miguel R, Mehdad A, Cruz C, Monteiro Grillo I, Camilo M, et al. Body fat and poor diet in breast cancer women. Nutr Hosp. 2010; 25: 456-61.
354.Bodelon C, et al. Body mass index and the risk of subsequent cancers among older cancer survivors. JCO 42, 12043-12043(2024).
355.Actis AM, Bergoc RM, Quartucci A, Outomuro D. Factores de riesgo convencionales y emergentes en cáncer de mama: un estudio en pacientes posmenopáusicas. RevChil Obstet Ginecol 2009; 74(3): 135- 142.
356.Reyes Barretero DY, Cruz Castillo AB, Jaimes Alpízar E, Carmona Vilchis J,Cabrera Galeana PA, Sánchez Flores DP, Barrera Franco JL. Prevalencia de sobrepeso y obesidad de acuerdo al Índice de Masa Corporal y el porcentaje de grasa en pacientes con cáncer de mamaNutr. clín. diet. hosp. 2016; 36(3):10-13.
357.Siiteri PK, MacDonald PC. Role of extraglandular estrogen in human endocrinology. In: Geiger SR, Astwood EB, Greep RO, eds. Handbook of Physiology. Washington, DC: American Physiological Society, 1973; 615 29.
358.Cheng E, Caan BJ, Chen WY, Prado CM, Cespedes Feliciano EM. A novel body composition risk score (B-Score) and overall survival among patients with nonmetastatic breast cancer. Clin Nutr. 2024 Apr;43(4):981-987.
359.WCRF, Second Expert Report - Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a global perspective. 2012, World Cancer Research Foundation.
360.Khandekar MJ, Cohen P, Spiegelman BM. Molecular mechanisms of cancer development in obesity. Nat Rev Cancer 2011;11(12):886–95.
361.Goodwin PJ et al. Fasting insulin and outcome in early-stage breast cancer: results of a prospective cohort study. J Clin Oncol 2002;20(1):42–51.
362.Carmichael AR. Obesity as a risk factor for development and poor prognosis of breast cancer. BJOG 2006;113(10):1160–6.
363.Chen X, Wang Q, Zhang Y, Xie Q, Tan X. Physical Activity and Risk of Breast Cancer: A Meta-Analysis of 38 Cohort Studies in 45 Study Reports. Value Health. 2019 Jan;22(1):104-128.
364.Dehesh, T., Fadaghi, S., Seyedi, M. et al. The relation between obesity and breast cancer risk in women by considering menstruation status and geographical variations: a systematic review and meta-analysis. BMC

Women's Health 23, 392 (2023). https://doi.org/10.1186/s12905-023-02543-5
365.Park JW, Han K, Shin DW, et al.. Obesity and breast cancer risk for pre- and postmenopausal women among over 6 million Korean women. Breast Cancer Res Treat. 2021;185(2):495-506.
366.Lee KR, Hwang IC, Han KD, Jung J, Seo MH. Waist circumference and risk of breast cancer in Korean women: a nationwide cohort study. Int J Cancer. 2018;142(8):1554-1559.
367.Reeves GK, Pirie K, Beral V, et al.. Cancer incidence and mortality in relation to body mass index in the Million Women Study: cohort study. BMJ. 2007;335(7630):11341134.
368.Weiderpass E, Braaten T, Magnusson C, et al.. A prospective study of body size in different periods of life and risk of premenopausal breast cancer . Cancer Epidemiol Biomark Prev. 2004;13(7):1121-1127.
369.Fang X, Wei J, He X, et al.. Quantitative association between body mass index and the risk of cancer: A global Meta-analysis of prospective cohort studies. Int J Cancer. 2018;143(7):1595-1603.
370.Amadou A, Ferrari P , Muwonge R, et al.. Overweight, obesity and risk of premenopausal breast cancer according to ethnicity: a systematic review and dose-response meta-analysis. Obes Rev. 2013;14(8):665-678.
371.Baer HJ, Colditz GA, Rosner B, et al.. Body fatness during childhood and adolescence and incidence of breast cancer in premenopausal women: a prospective cohort study. Br Cancer Res. 2005;7(3):R314-R325.
372.Baer HJ, Tworoger SS, Hankinson SE, Willett WC. Body fatness at young ages and risk of breast cancer throughout life. Am J Epidemiol. 2010;171(11):1183-1194.
373.Cecchini RS, Costantino JP , Cauley JA, et al.. Body mass index and the risk for developing invasive breast cancer among high-risk women in NSABP P-1 and STAR breast cancer prevention trials. Cancer Prev Res. 2012;5(4):583-592.
374.Cowan LD et al. Breast cancer incidence in women with a history of progesterone deficiency. Am J Epidemiol 1981;114(2):209–17.
375.Cui Y, Whiteman MK, Flaws JA, et al. Body mass and stage of breast cancer at diagnosis. Int J Cancer 2002; 98:279 83.
376.Daniell HW, Tam E, Filice A. Larger axillary metastases in obese women and smokers with breast cancer—an influence by host factors on early tumor behavior. Breast Cancer Res Treat 1993; 25:193 201.
377.Schapira DV, Kumar NB, Lyman GH, Cox CE. Obesity and body fat distribution and breast cancer prognosis. Cancer1991; 67:523 8.
378.Arndt V, Sturmer T, Stegmaier C, et al. Patient delay and stage of diagnosis among breast cancer patients in Germany—a population-based study. Br J Cancer 2002; 86:1034 40.

379.Richardson JL, Langholz B, Bernstein L, et al. Stage and delay in breast cancer diagnosis by race, socioeconomic status, age and year. Br J Cancer 1992; 65:922 6.
380.Protani M, Coory M, Martin JH. Effect of obesity on survival of women with breast cancer: systematic review and meta-analysis. Breast Cancer Res Treat 2010;123(3):627–35.
381.Imayama I, Alfano CM, Neuhouser ML, George SM, Wilder Smith A, Baumgartner RN, et al Weight, inflammation, cancer-related symptoms and health-related quality of life among breast cancer survivors. Breast Cancer Res Treat 2013;140(1):159–76.
382.Lee MK, Han K, Kim MK, et al. Changes in metabolic syndrome and its components and the risk of type 2 diabetes: a nationwide cohort study. Sci Rep. 2020;10(1):2313.
383.Goodwin PJ, Chen BE, Gelmon KA, et al. Effect of metformin vs placebo on invasive disease-free survival in patients with breast cancer: the MA.32 randomized clinical trial. JAMA. 2022;327(20):1963-1973.
384.Goodwin PJ, Ennis M, Pritchard KI, et al. Fasting insulin and outcome in early stage breast cancer: results of a prospective cohort study. J Clin Oncol 2002; 20:42 51.
385.Siiteri PK, MacDonald PC. Role of extraglandular estrogen in human endocrinology. In: Geiger SR, Astwood EB, Greep RO, eds. Handbook of Physiology. Washington, DC: American Physiological Society, 1973; 615 29.
386.Stoll BA. Obesity and breast cancer. Int J Obes Relat Metab Disord 1996; 20:389 92.
387.Folsom AR, Kaye SA, Prineas RJ, et al. Increased incidence of carcinoma of the breast associated with abdominal adiposity in postmenopausal women. Am J Epidemiol 1990; 131:794 803.
388.Feigelson HS, Henderson BE. Future possibilities in the prevention of breast cancer: role of genetic variation in breast cancer prevention. Breast Cancer Res 2000; 2:277 82.
389.Li CI, Malone KE, Porter PL, et al. Relationship between long durations and different regimes of hormone therapy and risk of breast cancer. JAMA 2003; 289:3254 63.
390.Chen CL, Weiss NS, Newcombe P, et al. Hormone replacement therapy in relation to breast cancer. JAMA 2002;287:734 41.
391.Boyd NF et al. Mammographic densities and breast cancer risk. Breast Dis 1998;10(3–4):113–26.
392.Grove JS et al. Factors associated with mammographic pattern. Br J Radiol 1985;58(685):21–5.
393.Boyd NF et al. Body size, mammographic density, and breast cancer risk. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(11):2086–92.

394.Shen Y et al. Role of detection method in predicting breast cancer survival: analysis of randomized screening trials. J Natl Cancer Inst 2005;97(16):1195–203.
395.McAuley PA et al. The obesity paradox, cardiorespiratory fitness, and coronary heart disease. Mayo Clin Proc 2012;87(5):443–51.
396.Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. JAMA. 2019;321(3):288-300.
397.Fisher B, Costantino JP, Wickerham DL, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: report of the National Surgical Adjuvant Breast and Bowel Project P-1 study. JNatlCancerInst. 1998;90(18):1371-1388.
398.Chlebowski RT, Collyar DE, Somerfield MR, Pfister DG. American Society of Clinical Oncology technology assessment on breast cancer risk reduction strategies: tamoxifen and raloxifene. J Clin Oncol. 1999;17(6):1939-1955.
399.Chlebowski RT. Reducing the risk of breast cancer. N Engl J Med. 2000;343(3):191-198.
400.Powles TJ, Ashley S, Tidy A, Smith IE, Dowsett M. Twenty-year follow-up of the Royal Marsden randomized, double-blinded tamoxifen breast cancer prevention trial. J Natl Cancer Inst. 2007;99(4):283-290.
401.Cuzick J, Sestak I, Cawthorn S, et al. Tamoxifen for prevention of breast cancer: extended long-term follow-up of the IBIS-I breast cancer prevention trial. Lancet Oncol. 2015;16(1):67-75.
402.Visvanathan K, Fabian CJ, Bantug E, et al. Use of endocrine therapy for breast cancer risk reduction: ASCO clinical practice guideline update. JClinOncol. 2019;37(33):3152-3165.
403.Nelson HD, Fu R, Zakher B, Pappas M, McDonagh M. Medication use for the risk reduction of primary breast cancer in women: updated evidence report and systematic review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2019;322(9):868-886.
404.Chlebowski RT, Aragaki AK, Pan K. Breast cancer prevention: time for change. JCOOncolPract. 2021;17(12):709-716.
405.Prentice RL, Caan B, Chlebowski RT, et al. Low-fat dietary pattern and risk of invasive breast cancer: the Women's Health Initiative randomized controlled dietary modification trial. JAMA. 2006;295(6):629-642.
406.Chlebowski RT, Aragaki AK, Anderson GL, et al. Dietary modification and breast cancer mortality: long-term follow-up of the Women's Health Initiative randomized trial. J Clin Oncol. 2020;38(13):1419-1428.
407.Dauphine C, Moazzez A,Neal JC, Chlebowski RT, Ozao-ChoyJ. Single hormone receptor-positive breast cancers have distinct characteristics and survival. AnnSurgOncol. 2020;27(12):4687-4694.

408.Li Y, Yang D, Yin X, et al. Clinicopathological characteristics and breast cancer-specific survival of patients with single hormone receptor-positive breast cancer. JAMA Netw Open. 2020;3(1):e1918160.
409.Fei F, Siegal GP, Wei S. Characterizing clinicopathologic features of estrogen receptor-positive/progesterone receptor-negative breast cancers. Clin Breast Cancer. 2022;22(7):e788-e797.
410.Pan K, Aragaki AK, Neuhouser ML, et al. Low-fat dietary pattern and breast cancer mortality by metabolic syndrome components: a secondary analysis of the Women's Health Initiative (WHI) randomised trial.Br J Cancer. 2021;125(3):372-379.
411.Pan H, Gray R, on behalf of the EBCTCG. Effect of obesity in premenopausal ER+ early breast cancer: EBCTCG data on 80,000 patients in 70 trials. J Clin Oncol 2014; 32:5s

- Apéndices.

1- CONSENTIMIENTO INFORMADO

Hoja de información

Estamos invitando a participar en el estudio "***ASOCIACIÓN ENTRE INDICE DE MASA CORPORAL, OBESIDAD METABÓLICA Y PORCENTAJE DE GRASA CORPORAL EN MUJERES CON CÁNCER DE MAMA***" a realizarse en CEMAR bajo la responsabilidad de la Dra. Dalila Vidallé, que tiene como objetivo: Evaluar cómo la obesidad se correlaciona con los factores metabólicos e inflamatorios circulantes implicados en la progresión del cáncer de mama y si ello podría ser evaluado solo por la medición del indice de masa corporal. Este conocimiento puede ser beneficioso ya que los pacientes con las condiciones agrupadas como síndrome metabólico, por ejemplo, hipertensión, dislipidemia e hiperglucemia, podrían ser vinculados al servicio de nutrición para la modificación de la dieta, incentivarlos a la realización de actividad física y de ser necesario medicarlos farmacológicamente para atenuar los efectos de la obesidad.

Como parte del estudio se le harán mediciones del peso, altura y cintura, un análisis de sangre. Los estudios que se le realizarán no implican riesgos ni molestias para usted. La participación en esta investigación puede ser beneficiosa debido al diagnóstico de su enfermedad, pudiendo resultar muy beneficioso para el inicio del tratamiento la adquisición de hábitos saludables y se espera que los resultados que se obtengan con el estudio sean beneficiosos para las personas con el problema de salud en estudio. Se le informa también que las muestras biológicas que se le extraigan no se usarán para otros fines.

Su participación es voluntaria; usted tiene el derecho de retirarse del estudio en cualquier momento si así lo decide, sin que se resienta la atención que se le brinda en el hospital. Si usted tiene dudas acerca del estudio o por los estudios realizados puede concurrir cualquier día al hospital y contactar a los médicos responsables del estudio para aclarar sus dudas; los datos de los profesionales a cargo figuran en la Hoja de firmas.
La información que se recabe es estrictamente confidencial y se aplicará para dar respuesta a los objetivos del trabajo. Toda su información personal está protegida por la Ley argentina de Protección de Datos No 25326, Dirección de Protección de Datos Personales dependiente del Ministerio de Justicia de la Nación. En consecuencia la información que se elabore como

resultado de la presente investigación será enunciada en un sentido general y no habrá ninguna referencia a cuestiones individuales o personales.

Los resultados que se logren podrán ser presentados en congresos y/o publicaciones y la identidad del paciente y de su familia no será revelada y su privacidad será preservada. El proyecto se ajusta a los requisitos éticos, legales y jurídicos, establecidos en las normas bioéticas nacionales "Guía para Investigaciones en Salud Humana" (Resolución No 1480/11, Ministerio de Salud, Presidencia de la Nación) y "Régimen de buenas prácticas clínicas para estudios de farmacología clínica" (Disposición 6677/ 10), Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

Hoja de Firmas

Me explicaron y leí antes de firmar sobre la participación en este trabajo de investigación. Entendí que se trata de la evaluación de la obesidad en mujeres con cáncer de mama. Sé que puedo decidir libremente mi participación en este estudio y que aunque decida no participar, continuaré recibiendo la atención habitual. He leído y comprendido la información contenida en este formulario. La participación es voluntaria y entendí que toda información personal que se recolecte es confidencial, y que no se me identificará en ningún momento. He podido hacer todas las preguntas que creí necesarias. Se firman dos ejemplares iguales y se le entrega uno al firmante.

Firma del participante
Lugar y Fecha……..…
Aclaración……..
DNI……..…
Firma de testigo
Lugar y Fecha…….
Aclaración……
DNI…….….
Profesional que participó del proceso de Consentimiento informado
Firma……..
Aclaración……..
Lugar y Fecha……..…

Para preguntas o información usted puede tomar contacto con:
Dra. Vidallé Dalila, San Luis 2020-2o Piso, CEMAR, Teléfono 341-4802555 Int 2316. Mail dvidall0@rosario.gov.ar
Por último se ofrece la vinculación con el Servicio de Nutrición del CEMAR, Moreno 960, 4o Piso, Teléfono 4802555 Int 4999. Mail coordinacionayn@rosario.gov.ar

2- ANALISIS ESTADISTICO ADICIONAL

2.1. Prueba de correlación de Spearman

Spearman's rank correlation rho

data: obesidad$imc and obesidad$pgc
S = 26001, p-value = 8.326e-13
alternative hypothesis: true rho is not equal to 0
sample estimates:
rho
0.6952549

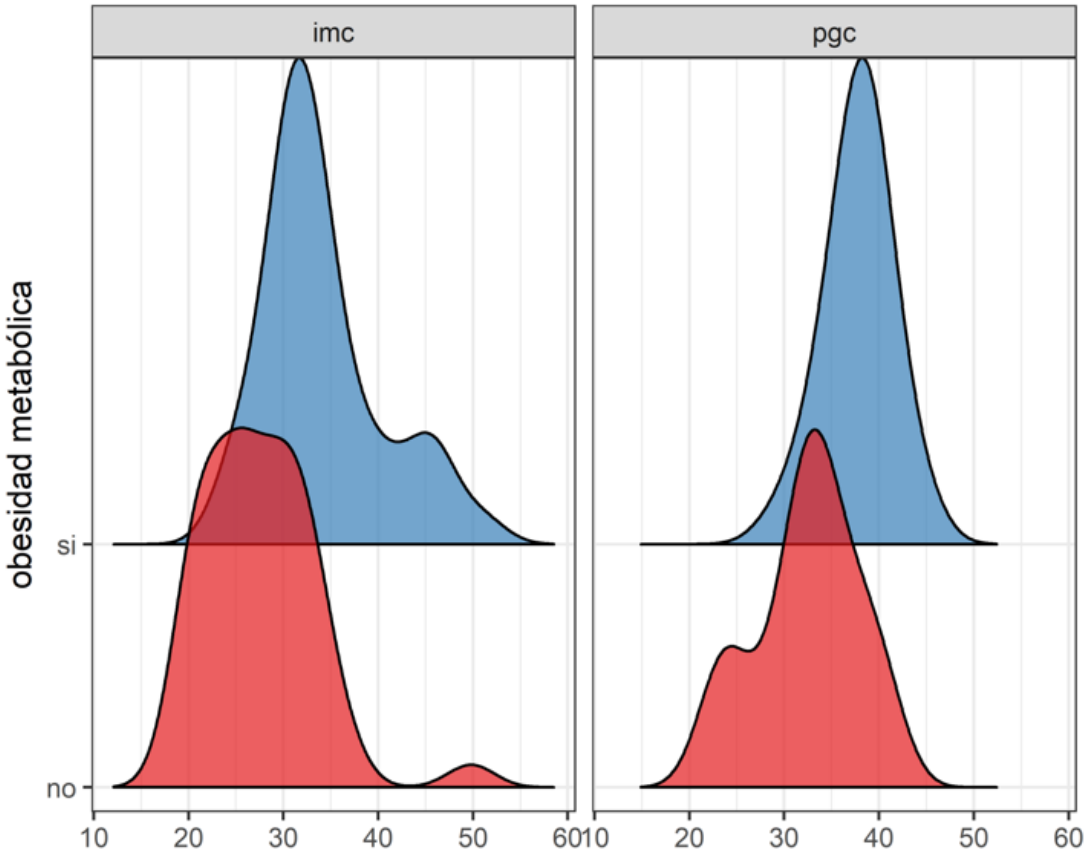


Figura a1: Distribución condicional de IMC y PGC según obesidad metabólica.
Fuente: Elaboración propia.

2.2. Análisis de la asociación entre obesidad metabólica y obesidad por IMC - PGC como variables dicotómicas

		Obesidad metabólica			
Índice	**Total**[1]	**NO**, N = 42[1]	**SÍ**, N = 38[1]	**p-valor**[2]	**V de Cramer**
Obesidad IMC					
No	36 (100%)	29 (81%)	7 (19%)	<0.001	0.508
Si	44 (100%)	13 (30%)	31 (70%)		
Obesidad PGC					
No	18 (100%)	16 (89%)	2 (11%)	<0.001	0.393
Si	62 (100%)	26 (42%)	36 (58%)		

[1]n (%)
[2]Pearson's Chi-squared test

Tabla a1: Asociación entre obesidad metabólica y obesidad por IMC, PGC como variables dicotómicas.

2.3. Regresión logística

Modelo de regresión logística con enlace *logit*:

$$\ln\left(\frac{\pi_i}{1-\pi_i}\right) = \beta_0 + \beta_1 \cdot X_{1i} + \beta_2 \cdot X_{2i} + \beta_3 \cdot X_{3i} + \beta_4 \cdot X_{4i} + \beta_5 \cdot X_{5i}$$

$$y_i|\mathbf{X}_i \underset{\text{ind}}{\sim} \text{Be}(\pi_i), \quad i = 1,\ldots,80$$

donde (π_i) es la probabilidad de obesidad metabólica, además:

- $y_i = 1$ si la mujer (i) presenta obesidad metabólica, 0 en otro caso
- $X_{1i} = 1$ si la mujer (i) se encuentra en el período posmenopáusico, 0 en otro caso
- $X_{2i} = 1$ si la mujer (i) presenta diabetes, 0 en otro caso
- $X_{3i} = 1$ si la mujer (i) presenta otra comorbilidad, 0 en otro caso
- X_{4i} es el IMC de la mujer (i)
- X_{5i} es el PGC de la mujer (i)

2.4. Distribución de obesidad por la recomendación 2025 (IMC ≥ 30 kg/m2 más circunferencia cintura ≥ 88 cm) según características de la población.

	IMC ≥ 30 + cintura ≥ 88cm		
Características	**NO, n=37[1]**	**SÍ, n=43[1]**	**p-value[2]**
Menopausia			
Premenopausia	26 (50%)	26 (50%)	0.4
Postmenopausia	11 (39%)	17 (61%)	
Receptores			
Negativos	7 (58%)	5 (42%)	0,4
Positivos	30 (44%)	38 (56%)	
IHQ			
Her puro	2 (50%)	2 (50%)	
Luminal A	13 (39%)	20 (61%)	
Luminal B	12 (43%)	16 (57%)	0.5
TN	5 (63%)	3 (38%)	
TP	5 (71%)	2 (29%)	
Estadio			
Temprano	28 (45%)	34 (55%)	0.7
Tardio	9 (50%)	9 (50%)	
Ganglios			
Negativos	14 (44%)	18 (56%)	0.7
Positivos	23 (48%)	25 (52%)	
HOMA			
Negativa	28 (60%)	19 (40%)	<0.001
Positiva	5 (19%)	22 (81%)	
Desconocido	4	2	

[1] n (%)
[2] Pearson's Chi-squared test; Fisher's exact test

Tabla a2: Distribución de las nuevas recomendaciones para definir obesidad y las características de las pacientes.
La obesidad según las nuevas recomendaciones se asocia significativamente con la insulina resistencia (HOMA).