



Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos

*Avda. El Libano 5524, Macul, Casilla 138, Correo 11, Santiago - Chile
www.inta.cl*



Universidad de Chile

UNIVERSIDAD DE CHILE
Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos
Programa de Magíster en Nutrición y Alimentos

TESIS PARA OPTAR AL GRADO DE:
Magíster en Nutrición y Alimentos con mención en
Promoción de la Salud y Prevención de Enfermedades Crónicas Asociadas a
la Nutrición

**“RELACIÓN ENTRE ADIPOSIDAD Y DENSIDAD MAMARIA EN MUJERES PRE –
MENOPÁUSICAS CHILENAS”**

Angelina Medinelli Sanino
Estudiante

María Luisa Garmendia Miguel
Director de Tesis

SANTIAGO DE CHILE, ENERO 2014

Tabla de Contenidos

Contenido	Página
Resumen	4
Abstract	5
Introducción	6
Marco Teórico	10
✓ Factores de Riesgo de cáncer de mama	11
✓ Densidad Mamaria	16
✓ Métodos de medición de densidad mamaria	17
✓ Factores de riesgo de densidad mamaria	19
✓ Relación entre obesidad y densidad mamaria	19
Pregunta de Investigación	23
Hipótesis	23
Objetivos	24
✓ Objetivo General	24
✓ Objetivos Específicos	24
Metodología	25
✓ Diseño del Estudio	25
✓ Sujetos de Estudio	25
✓ Muestras	26
✓ Variables	26
✓ Variable predictora	26
✓ Variable respuesta	27
✓ Variables que pueden ser un mediador en la relación entre adiposidad y densidad mamaria	27
✓ Otras variables	27
✓ Operacionalización y Categorización de las Variables	27
✓ Recolección de la Información	30
✓ Tamaño de la Muestra	32
✓ Estrategias de Análisis Estadístico	32
✓ Aspectos Éticos	33



Contenido	Página
Resultados	34
✓ Muestra de estudio	34
✓ Resultados por objetivo	36
✓ Resultado por objetivo específico 1	36
✓ Resultado por objetivo específico 2	38
✓ Resultado por objetivo específico 3	40
Discusión	45
✓ Relación entre medidas de adiposidad y volumen denso	45
✓ Relación entre medidas de adiposidad y porcentaje de densidad mamaria	48
✓ Relación entre medidas de adiposidad y volumen no denso	50
✓ Fortaleza y Debilidades	52
Conclusión	54
Referencias	55

RESUMEN

Introducción: La densidad mamaria (DM) es el predictor de riesgo más relevante para el cáncer de mama. Actualmente existe escasa evidencia de la relación entre adiposidad y densidad mamaria.

Objetivo: Evaluar la relación entre adiposidad (% grasa corporal (%GC), circunferencia de cintura (CC) e Índice de masa corporal (IMC)), y densidad mamaria (Volumen denso (VD), Volumen no denso (VND) y porcentaje de densidad (%DM)) en mujeres pre – menopáusicas chilenas de medio y bajo nivel socioeconómico.

Métodos: Diseño transversal. Se estudiaron 359 mujeres pre – menopáusicas de estrato socio – económico medio – bajo, participantes del estudio DERCAM (Fondecyt 11100238). Las medidas antropométricas (peso (kg), talla (m), circunferencia de cintura (cm)) se realizaron por profesionales calificados y estandarizados. El %GC fue medido a través de impedanciometría (Tanita® BC 418). Se les tomó una encuesta de cual se obtuvieron datos gineco – obstétricos y sociodemográficos. Finalmente, se les realizó una mamografía digital bilateral en la fase folicular del ciclo menstrual. A partir de las imágenes de la mamografía se estimó las medidas de densidad (VD, VND, %DM) por medio del software automático Volpara. Las variables predictoras, también, fueron categorizadas. La asociación entre adiposidad y densidad se evaluó a través de modelos de regresión lineal crudo y ajustados por variables gineco – obstétricas y sociodemográficas.

Resultados: Se encontró una relación directa y significativas pero de baja magnitud ($R^2 \approx 5\%$) entre las medidas de adiposidad y el VD (ejemplo %GC coef= 0,0017 95%IC: 0,010 – 0,025) directas, significativas y de alta magnitud ($R^2 \approx 55\%$) con VND (ejemplo %GC coef= 0,062 95%IC: 0,055 – 0,068) e inversas y de magnitud moderada ($R^2 \approx 35\%$) con %DM (ejemplo %GC coef= -0,040 95%IC: -0,046 – -0,034). Los resultados son similares al evaluar las medidas de adiposidad en forma categórica. Los coeficientes de modelos crudos y ajustados fueron muy similares reflejando que las covariables ejercían baja confusión en la relación estudiada.

Conclusión: Este es el primer estudio latinoamericano que ha evaluado la relación entre adiposidad y densidad mamaria. Las medidas de adiposidad estudiadas (%GC, CC e IMC) se relacionan positiva y significativa con el VD y VND y de forma inversa y significativa con el %DM. De confirmarse esta relación y, por lo tanto, que la DM pueda ser modificable a través de factores nutricionales, se abren perspectivas de prevención de cáncer de mama a través de la prevención y control de la obesidad.

ABSTRACT

Introduction: Breast density (BD) is the most relevant breast cancer predictor. Currently there is little evidence of the association between adiposity and breast density.

Purpose: To evaluate the association between adiposity (percentage fat mass (%FM), waist circumference (WC) and body mass index (BMI)) and breast density (dense volume (DV), no dense volume (NDV) and percentage dense breast volume (%BD) in pre – menopausal women from middle and low income.

Methods: The present is a cross – sectional study. 359 pre – menopausal women with a middle and low income from the DERCAM Study (Fondecyt 11100238) were evaluated. Anthropometry measurements (weight (kg), height (m), waist circumference (cm)) were made by qualified and standardized personnel. %FM was obtained by impedanceometry (Tanita® BC 418). Gynecological and sociodemographic data was obtained by a questionnaire. Finally, a digital bilateral mammography was taken during the follicular phase of the menstrual cycle. From the mammography images it was estimated the breast density measurements (DV, NDV, %BD) through the automatic software Volpara. Predictor variables also were categorized. The association between adiposity and density was assessed using linear regression models adjusted for gynecological and sociodemographic variables.

Results: We found a direct and significant association between adiposity measurements and DV, although the magnitude was low ($R^2 \approx 5\%$) (for example: %FM coef= 0,0017 95%IC: 0,010 – 0,025); direct, significant and high magnitude ($R^2 \approx 55\%$) for NDV (for example: %FM coef= 0,062 95%IC: 0,055 – 0,068) and inverse, significant and moderate magnitude ($R^2 \approx 35\%$) for %BD (for example: %FM coef= -0,040 95%IC: -0,046 – -0,034). The results were similar when the association was evaluated with categorized adiposity variables. The coefficients of crude and adjusted models were similar reflecting the low confusion the covariables made in the association.

Conclusion: This is the first latin – american study which has evaluated the association between adiposity and breast density. The adiposity measurements (%FM; WC and BMI) were significantly and positively associated with DV and NDV, and significantly and inversely associated with %BD. If this association is confirmed and, therefore, the BD could be modified by nutritional factors and it opens new prospects for breast cancer prevention through the obesity's control and prevention.

INTRODUCCIÓN

Actualmente el cáncer es la segunda causa de muerte en Chile. Dentro de los cánceres, el cáncer de mama (CM) es la primera causa de muerte en mujeres en Chile con una tasa de mortalidad de 15,7 por 100.000 mujeres en el año 2009 (1) y una incidencia estimada de 40,1 casos cada 100.000 mujeres en el año 2008 (2).

El cáncer de mama es una enfermedad multifactorial, donde influyen tanto factores genéticos como ambientales. Dentro de los factores genéticos se han descrito ciertas mutaciones de los genes BRCA1 y BRCA2 (de la sigla en Inglés Breast Cancer type 1 o 2 susceptibility protein) que influyen en el riesgo de padecer cáncer de mama. No se sabe la prevalencia de estas mutaciones a nivel poblacional, pero se estima que el riesgo de padecer CM se duplica si se posee un familiar de primer grado que haya padecido de la enfermedad. La edad es otro factor de riesgo relevante, ya que a medida que aumenta la edad aumenta el riesgo, siendo el más importante a partir de la menopausia. Por otro lado, se ha visto que mientras mayor sea la exposición a estrógenos durante la vida, mayor es el riesgo de cáncer de mama. Por lo tanto, una mujer con una menarquia temprana, una menopausia tardía, nulípara o con una lactancia materna menor a 6 meses posee un mayor riesgo debido a la mayor exposición a hormonas sexuales (3-5).

Existen factores de riesgo modificables de cáncer de mama tales como la actividad física, la escolaridad y el hábito tabáquico que influyen al aumentar el riesgo de padecer este cáncer. Respecto a la obesidad (Índice de Masa Corporal (IMC) ≥ 30), la evidencia epidemiológica muestra que su asociación con el CM varía según el status de menopausia. Las mujeres post – menopáusicas obesas presentan un mayor riesgo de CM, ya que poseen exceso de tejido adiposo

lo cual aumenta la exposición a estrógenos endógenos debido a la aromatización andrógenos en el tejido graso periférico (6-7). Por el contrario, los estudios epidemiológicos han mostrado que las mujeres pre – menopáusicas obesas tienen menor riesgo, aunque los mecanismos involucrados no están esclarecidos (8-11). Se postula que podrían presentar mayor número de ciclos anovulatorios y por este mecanismo una menor exposición a estrógenos (12-13).

De todos los factores de riesgo de CM, el más relevante es la densidad mamaria (DM) la cual corresponde al tejido fibroglandular que es radiodenso a la mamografía. Mujeres con una densidad mamaria mamográfica, medida como porcentaje de área densa (área densa absoluta dividida por el área total de la mama) mayor a 75% tienen 5 veces más riesgo de desarrollar cáncer de mama que aquellas mujeres con una densidad mamaria menor al 5% (14). **La densidad mamaria**, medida como porcentaje de área densa de la mama (PADM) puede disminuir por varias causas durante el transcurso de la vida tales como: mayor edad, mayor número de hijos e inicio de la menopausia, es decir, comparte varios de los factores de riesgo del cáncer de mama. Por ende, mujeres con mayor densidad mamaria durante el transcurso de la vida se asocia con un aumento del riesgo de cáncer de mama (15-18).

La densidad mamaria se mide a través de métodos cualitativos y cuantitativos. Los métodos de medición cualitativos más utilizados son el método de Wolfe y el sistema BIRADS (Breast Imaging Reporting And Data Systems), especialmente este último. Entre los métodos cuantitativos, el más conocido es el “método asistido por computador” que usa el software Cumulus, el cual ha mostrado muy buena confiabilidad y entrega datos absolutos (área densa y no densa), además del tradicional porcentaje de área densa de la mama (PADM). Recientemente se ha desarrollado un

software, VOLPARA, el cual mide volumen mamario automáticamente y consume menos tiempo (19).

La relación que existe entre densidad mamaria y obesidad medida a través de IMC es inconsistente. Cuando se observa la relación entre IMC y PADM, la asociación es negativa (20-24) lo cual se debe a la correlación positiva entre grasa corporal y grasa en la mama. Sin embargo, cuando se estudia la relación entre densidad mamaria como área absoluta en cm^2 e IMC los resultados son contradictorios. De la evidencia encontrada un estudio señala que el IMC se correlaciona positivamente con el área no densa y área total de la mama y negativamente con el área densa (22). En cambio, un estudio que examinó la relación entre los cambios anuales de IMC con área densa, no encuentra asociación (25). Un estudio transversal de mujeres de ascendencia China y de Singapur, encontró una correlación positiva entre IMC y área densa y no densa (26). Por último, un estudio en mujeres chinas que emigraron a USA mostró una asociación positiva entre área densa e IMC si éste último era < 23 y no se encuentra asociación si era > 23 (27).

Actualmente existe escasa evidencia sobre otros indicadores de adiposidad y DM. En mujeres pre – menopáusicas se encontró un estudio que relaciona la DM con pliegues cutáneos y la sumatoria de éstos, el cual mostró una asociación fuerte y positiva con el área total y área absoluta de tejido no denso y una asociación negativa con el PADM (22). Con respecto a la estimación de porcentaje de grasa corporal (%GC) mediante métodos de uso clínico o investigación (DXA o Bod pod) y su relación con la DM se encontró escasa evidencia en mujeres pre – menopáusicas. Un estudio realizado en mujeres post – menopáusicas que señala que la adiposidad fue inversamente correlacionada con el área, porcentaje de área, volumen y porcentaje del volumen denso entre las mujeres estudiadas y fue directamente relacionada tanto con el área como el volumen no denso

(28). Además, se encontró un tercer estudio en mujeres pre - menopáusicas que relaciona diferentes medidas de adiposidad con el volumen denso y porcentaje de volumen denso, encontrando que las medidas de adiposidad se relacionaron de forma inversa y significativa con el volumen denso y porcentaje de volumen denso (29).

Con respecto a lo anteriormente expuesto, el objetivo de este estudio es evaluar la relación entre composición corporal, especialmente el porcentaje de grasa corporal y densidad mamaria, medida como volumen denso en mujeres pre – menopáusicas chilenas de nivel socio – económico medio – bajo. Para este efecto, se estudiará en las mujeres pre – menopáusicas de la cohorte DERCAM la relación entre indicadores de adiposidad (%GC estimado a través de impedanciometría, circunferencia de cintura e Índice de Masa Corporal) y Densidad Mamaria (volumen denso).

La hipótesis planteada en el presente estudio es la siguiente: “Las mujeres pre – menopáusicas con mayor porcentaje de grasa (medido por impedanciometría) presentan mayor densidad mamaria mamográfica (medido a través de volumen denso,) en comparación con las mujeres con menor porcentaje de grasa”.

Por último, este estudio pretende contribuir a esclarecer la relación entre adiposidad y densidad mamaria como principal predictor del cáncer de mama lo que podría permitir el diseño de estrategias preventivas.

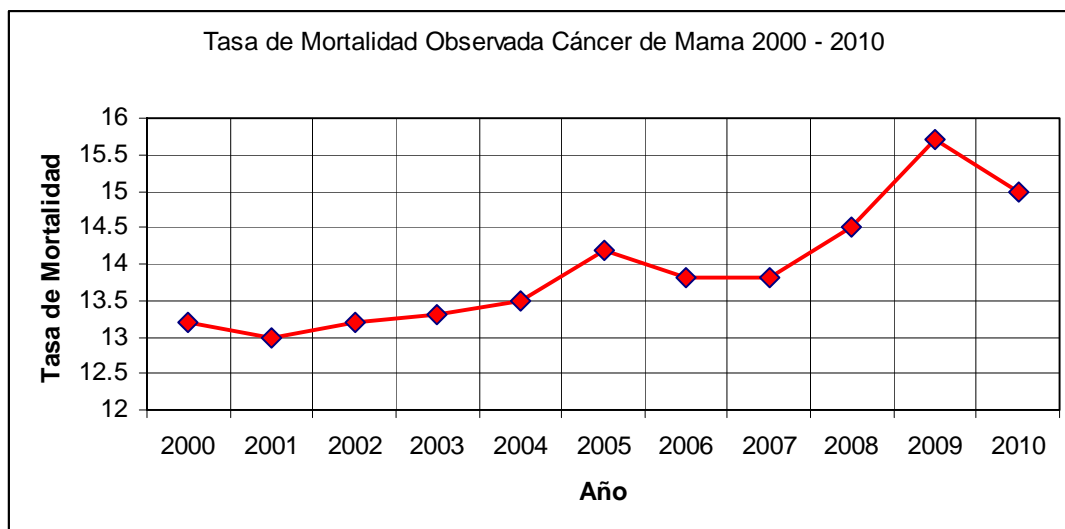
MARCO TEÓRICO

El cáncer de mama es el cáncer más frecuente entre las mujeres tanto en países desarrollados como en vía de desarrollo con un estimado de 1.38 millones de nuevos casos diagnosticados en el año 2008 (23% de todos los nuevos cánceres) ubicándose segundo dentro de todos los cánceres con un 10,9%. La incidencia puede variar desde 40 a 80 por 100.000 mujeres en regiones en vía de desarrollo y desarrolladas respectivamente (excepto Japón) (2)

La tasa de mortalidad es mucho menor, aproximadamente de 6 – 19 por 100.000 mujeres, lo cual se debe a la gran sobrevida del cáncer de mama en países desarrollados; sin embargo, es la causa más frecuente de muerte por cáncer en mujeres en regiones desarrolladas como en vía de desarrollo (2). Se estima que 1 de cada 8 mujeres serán diagnosticadas con la enfermedad en algún momento de su vida (30-31).

En Chile, el de cáncer de mama también es la primera causa de muerte en mujeres con una tasa de 15 por 100.000 mujeres en el año 2010. En relación a la tendencia de la tasa de mortalidad, ésta ha sido ascendente en los últimos años, pasando de 13,2 en el año 2000 a 15 en el año 2010 (1) (Figura 1). Con respecto a la incidencia en Chile, no existe un registro nacional que proporciones esta información específica. Estimaciones del **GLOBOCAN** muestran una incidencia ajustada por edad en el año 2008 de 40,1 casos por cada 100.000 mujeres (2).

Figura 1: Tendencia de la tasa de mortalidad por cáncer de mama en Chile 2000 – 2010.



Fuente: DEIS, MINSAL (Tasa de mortalidad observada por 100.000 mujeres)

Factores de Riesgo de Cáncer de Mama

El cáncer de mama es el resultado de la transformación maligna de células del epitelio que forman las paredes de los túbulos por los que la glándula mamaria segrega la leche. Los factores de riesgo de cáncer de mama son multifactoriales, donde se conjugan factores ambientales y/o genéticos que serán revisados a continuación.

En relación a los factores de riesgo **genéticos** se han descrito ciertas mutaciones asociadas a un incremento del riesgo de padecer cáncer de mama. Los genes BRCA1 y BRCA2 (de la sigla en Inglés Breast Cancer type 1 o 2 susceptibility protein) son genes del tipo supresor de tumores que regulan el ciclo celular, forman parte de la detección, reparación del ADN y evitan la proliferación descontrolada. Cuando estos genes sufren algún tipo de mutación producen proteínas anormales que es incapaz de inhibir el crecimiento de células de mamas (32). Así, se ha documentado que el

riesgo se duplica (RR 2.1 IC95% 2.0 – 2.2) (3) cuando se posee un familiar de primer grado que haya padecido de la enfermedad y se estima que entre un 5 a un 20% de los casos de cáncer de mama provienen de mujeres con historia familiar de cáncer de mama (33).

Entre los factores de riesgo no modificables destaca la edad. La evidencia ha mostrado que el riesgo de padecer cáncer de mama aumenta a medida que aumenta la edad. Actualmente, se acepta que la edad de riesgo es a partir de los 50 años (4). De acuerdo a lo indicado por Instituto Nacional del Cáncer de Estados Unidos (34) la edad media de diagnóstico de cáncer de mama es de 61 años y sólo un 12.1% de las mujeres se diagnostica antes de los 45 años de edad.

El cáncer de mama es un cáncer hormono – dependiente existiendo una importante influencia de los estrógenos en su ocurrencia. Se ha encontrado numerosos factores **gineco – obstétricos** asociados a cáncer de mama. Con respecto al periodo fértil de las mujeres, se puede indicar que existe un mayor riesgo de padecer cáncer cuando la edad de la menarquia ocurre antes de los 12 años (menarquia precoz) y/o cuando la edad de la menopausia es superior a los 55 años (menopausia tardía), lo que llevaría a una mayor exposición a estrógenos producidos en el ovario (5). Las mujeres que presentan un embarazo de término antes de los 30 años de edad, tienen un 50% menos riesgo de sufrir cáncer de mama que aquellas que nunca fueron madres, o que aquellas tuvieron su primer hijo después de los 30 años (4). Además, se considera que la lactancia materna sobre los 6 meses es un factor protector, ya que se reduce el periodo de exposición a estrógenos ováricos. Es decir, mientras más duradera sea la lactancia materna, menor es el riesgo de padecer cáncer de mama (35-36). Por otro lado, la menopausia es un estado fisiológico caracterizado por anovulación lo que tiene implicancias en el riesgo dado que no existen

producción de hormonas sexuales, tanto es así que se describen factores de riesgo diferenciados para mujeres pre y post – menopáusicas.

También se ha observado que las tasas más elevadas de cáncer de mama ocurren en los grupos sociales de más alto nivel socioeconómico. Rosato et al (37), en su estudio de casos y controles del 2011 encuentra que los casos presentaban mayor escolaridad que los controles. Esto puede reflejar que las mujeres priorizan los estudios y su carrera profesional, por lo tanto, retardan la maternidad con un periodo menor de lactancia materna. También, se ha encontrado asociación entre el hábito tabáquico y el cáncer de mama; mujeres fumadoras poseen más del doble de riesgo de padecer cáncer de mama que aquellas que no fuman (38).

Existen otros factores modificables asociados al cáncer de mama y entre ellos los factores nutricionales (incluyendo la dieta, actividad física y el estado nutricional) juegan un rol importante. En relación a factores dietarios, se ha encontrado evidencia que indica que una excesiva ingesta calórica durante la niñez y adolescencia es una influencia ambiental que podría llevar a una talla alta en la adultez, la cual se ha asociado con el riesgo de cáncer de mama (39). Sin embargo, el panel internacional del World Cancer Research Fund y el American Institute for Cancer Research (WCRF/AICR) concluye que existe evidencia limitada de la asociación entre ingesta de alimentos y algunos nutrientes específicos sobre el riesgo de cáncer de mama (8).

Con respecto a la actividad física, se ha estudiado el rol que cumple en la prevención del cáncer de mama durante los últimos 25 años. Friedenreich, realiza una revisión de esta asociación basado en estudios epidemiológicos y estudios clínicos randomizados de ejercicio físico y concluye que la

reducción promedio en el riesgo de cáncer de mama es del 25% cuando se comparaban aquellas que eran físicamente activas con las mujeres que no lo eran. Por otro lado, se observa que todas las mujeres que realizan actividad física se ven beneficiadas con ésta, aunque el efecto es aún más fuerte en las mujeres no caucásicas (40).

Respecto al estado nutricional, los estudios epidemiológicos han encontrado una discrepancia en la asociación entre obesidad medida como índice de masa corporal (IMC) ≥ 30 kg/m² y el cáncer de mama según el status de menopausia. Así, en mujeres post menopáusicas se ha encontrado una asociación positiva, es decir a mayor IMC mayor riesgo de cáncer de mama post menopáusico (9-11, 39, 41-44); sin embargo, es inversamente asociado con el riesgo de cáncer de mama en mujeres pre – menopáusicas (9-11, 39, 41-44). Los mecanismos que actúan en la relación entre IMC y cáncer de mama aún no están esclarecidos.

Las mujeres pre – menopáusicas poseen una mayor cantidad de estrógenos endógenos que son producidos por los ovarios en comparación con las mujeres post – menopáusica, donde la fuente principal de éstos es el tejido adiposo. Sin embargo, en mujeres obesas pre – menopáusicas la hipótesis apunta a que son más propensas a presentar ciclos anovulatorios con un rápido clearance de estrógeno libre en el hígado en comparación con mujeres delgadas pre – menopáusicas, lo que podría llevar a un menor nivel de estrógenos y progesterona circulante (12-13), es decir, una menor exposición a estrógenos endógenos.

Por otro lado, se ha documentado que las mujeres obesas post – menopáusicas poseen exceso de tejido adiposo en comparación a mujeres delgadas post – menopáusicas lo que podría aumentar el

estrógeno endógeno circulante debido a la aromatización de andrógenos en tejido graso periférico (6-7), es decir, una mayor exposición a estrógenos. Además, en mujeres post – menopáusicas la obesidad produce disminución de sex hormone binding globuline (SHBG) lo que podría aumentar el circulante de estrógeno libre induciendo la expresión de receptores de progesterona (RP) y estimulando tumores con receptores positivos a estrógeno (RE+) y progesterona (RP+) (37, 45).

Otros estudios epidemiológicos se han basado en otras mediciones antropométricas como circunferencia de cintura, circunferencia de cadera, relación cintura – cadera y porcentaje de grasa corporal. Los resultados de la asociación entre la distribución de la grasa corporal y el riesgo de cáncer de mama en mujeres pre – menopáusicas son contradictorios. Dos estudios encuentran una asociación positiva y estadísticamente significativa entre la relación cintura cadera y el riesgo de cáncer de mama (46-47), otro estudio reporta una asociación inversa (11) y cinco estudios reportan una asociación no estadísticamente significativa (10, 48-51). Sin embargo, dos meta análisis basados en estudios de cohorte y casos – controles reportan que a mayor relación cintura – cadera se asocia con un aumento del riesgo de cáncer de mama en 1,5 veces (52-53).

La resistencia a la insulina o hiperinsulinismo, sintomatología frecuente en las personas obesas, es otro factor hormonal que podría tener un rol importante en la etiología del cáncer de mama, ya que en primer lugar se asocia con niveles disminuidos de SHBG (54-57) y en segundo lugar los receptores de insulina son expresados en la mayoría de los cánceres de mama (58) y se ha visto que aumenta el crecimiento de células mamarias malignas in Vitro (59-60). Además, la insulina se une al receptor de IGF-1 el cual es expresado en las células cancerosas de mama generando un efecto mitogénico (61). Este efecto de la insulina pareciera ser más evidente en tumores con

receptores de estrógeno negativos (ER-) (62-63). De esta manera, otros autores apuntan a la hipótesis de que la obesidad podría influir en el riesgo de cáncer de mama de mujeres pre – menopáusicas a través de caminos independientes de las hormonas sexuales (62-63). En esta dirección, Harris et al (51), encuentra que la circunferencia de cintura, circunferencia de cadera y el índice cintura – cadera son fuertemente relacionados con la incidencia de cáncer de mama que presentan tumores con receptores de estrógeno negativo (ER-), aunque otro estudio de Fagherazzi et al (64) , solo encuentra que la circunferencia de cadera se relaciona tanto con el riesgo de cáncer ER+/PR+ como ER-/PR-.

Otra hormona que presenta niveles plasmáticos elevados en personas obesas es la leptina (65-66). Se ha establecido el efecto mitogénico de la leptina tanto en células normales como en cancerosas de mama y muchas de las acciones biológicas de la leptina se relacionan con el desarrollo de metástasis invasivas (67).

Densidad mamaria

El factor de riesgo más importante del cáncer de mama es la **densidad mamaria**, la cual corresponde al tejido fibroglandular que es radiodenso a la mamografía. En ésta última, se pueden distinguir 3 áreas: **a) el área/volumen denso**: conformada por células epiteliales y tejido conectivo que aparece de un color claro en la mamografía, **b) el área/volumen no – denso**: que es el otro componente mayoritario de la mama y aparece oscuro en la mamografía (68) y **c) el área/volumen total de la mama**: siendo ésta la sumatoria del área/volumen denso y no denso. Tradicionalmente, se ha estimado la densidad mamaria (DM) como el porcentaje de área densa de la mama (PADM) que se obtiene dividiendo el área densa absoluta (cm²) por el área total (cm²)

multiplicado por 100 (69). Mujeres con una densidad mamaria mamográfica, medida mediante PADM, mayor a 75% tienen 5 (IC95%: 3,6-5,9) veces más riesgo de desarrollar cáncer de mama que aquellas mujeres con una densidad mamaria menor al 5% (14). Esto se ve reforzado por Boyd, quien encuentra que las mujeres con PADM mayor al 75% presentan un aumento del riesgo de cáncer de mama de 4,7 veces (IC95% 3 – 7,4) en comparación con las mujeres con una PADM menor al 10% (70). Otro estudio del 2011 (68) señala que las mujeres pre - menopáusicas del cuartil más alto de PADM presentaban 3,15 veces (IC95% 1,92 – 5,28) más riesgo de cáncer de mama que aquellas ubicadas en el cuartil más bajo, es decir, se aprecia una fuerte asociación positiva entre la PADM con riesgo de cáncer de mama en mujeres pre – menopáusicas. De esta manera, el 16% de los cánceres de mama es atribuido a una mayor densidad mamaria, medida como PADM (18).

Recientemente, Shepherd et al (71), realiza un estudio en mujeres cuya edad promedio fue de 57 años y señala que las mujeres del quintil superior para volumen denso presentaban 2,9 veces (95% CI: 1.7–4.9) más riesgo de cáncer de mama que el quintil más bajo.

Métodos de medición de densidad mamaria

Hay métodos cualitativos y cuantitativos para medir la DM. Ambos métodos han demostrado la asociación entre densidad mamaria y cáncer de mama. Los métodos cualitativos más utilizados son el método de **Wolfe** y el sistema **BI – RADS** (Breast Imaging Reporting And Data Systems) ambos con 4 categorías de clasificación. Tradicionalmente, se utilizan estos métodos para estimar el PADM y la principal limitación que presentan es la incapacidad de determinar un gradiente continuo de densidad mamaria y depende de la experiencia del radiólogo; sin embargo, son los métodos más frecuentemente utilizados, especialmente el BI – RADS (69). Entre los métodos

cuantitativos, el más conocido es el “método asistido por computador”, como el **CUMULUS** u otros programas similares, el cual es operador dependiente pero que ha mostrado muy buena confiabilidad (72). Al ser un método sofisticado, de mayor tecnología y bidimensional, ha permitido determinar no sólo el PADM, sino que, además, el área densa absoluta y el área no densa mamográfica expresado en cm^2 . Además, recientemente se ha desarrollado un software, **VOLPARA**, el cual estima la densidad mamaria a través de un modelo físico y de forma automática, por lo que no es operador dependiente y consume menos tiempo. Es un método que estima el volumen de la mama (en cm^3) y considera el grosor de ésta (19, 71). Por lo tanto, es un método que permite estimar el volumen denso y no denso, los cuales están representados por el tejido fibroglandular radiodenso (células epiteliales y tejido conectivo) y tejido no radiodenso (compuesto en su gran mayoría por grasa) respectivamente, y el porcentaje de volumen no denso, el cual se obtiene dividiendo el volumen denso por el volumen total de la mama y multiplicado por 100. Al ser un método que mide el volumen lo hace más eficiente, ya que otros métodos miden la mama en forma bidimensional y ésta es tridimensional. El método **VOLPARA** ha sido capaz de determinar el “el valor de la grasa” de la mamografía de cada paciente, de esta manera si se resta al volumen total de la mama el volumen no denso, se obtiene el volumen denso (73). Los métodos cuantitativos pueden analizar los resultados como variable continua y categórica y la principal limitación de éstos es que aún no son de uso masivo, sino que se usan con fines de investigación (69).

Factores de riesgo de densidad mamaria

La densidad mamaria comparte varios de los factores de riesgo del cáncer de mama, por lo que ha nacido gran interés en estudiar este biomarcador como: i) un punto intermedio para estudiar la etiología de cáncer de mama, ii) una herramienta para monitorizar estrategias que tienen como objeto reducir el riesgo de cáncer de mama, iii) un biomarcador para focalizar o realizar un tamizaje más exhaustivo en grupos de riesgo.

La densidad mamaria, medida como PADM, es máxima una vez finalizada la pubertad y ella puede disminuir por varias causas durante el transcurso de la vida tales como: mayor edad (74-75), mayor número de hijos (76-77) e inicio de la menopausia (78-79). El proceso en cual se disminuye la DM y se aumenta la grasa se llama "involución". Milanese et al, demuestra que una mayor involución se asocia con una disminución del riesgo de cáncer de mama (75). Por ende, mujeres con mayor densidad mamaria durante el transcurso de la vida se asocia con un aumento del riesgo de hiperplasia atípica y cáncer de mama in situ (15), por lo tanto, una mayor probabilidad de desarrollar cáncer de mama invasivo (16-18).

Relación entre obesidad y densidad mamaria

La relación que existe entre densidad mamaria y obesidad medida a través de IMC es inconsistente. Cuando se observa el IMC y PADM, la asociación es negativa (20-24), lo cual se debe a la correlación positiva entre grasa corporal y la grasa de la mama, es decir, una mujer obesa posee una mayor área no densa (mayor cantidad de grasa). Por otro lado, cuando se estudia la relación entre densidad mamaria medida como área absoluta (en cm²) e IMC los resultados son contradictorios. Un estudio transversal con 273 mujeres pre – menopáusicas encuentra que las diferentes áreas de la mama presentaban distintas asociaciones con el tamaño

corporal. El peso y el IMC obtuvieron una correlación positivamente con el área no densa y con el área total de la mama. Sin embargo, se obtuvo una correlación negativa, aunque débil con el área densa del tejido mamario (22). En un estudio previo del mismo autor, el peso y el IMC tuvieron una correlación negativa con el PADM (80). En cambio, un estudio de cohorte prospectiva en 834 mujeres pre y peri - menopáusicas que examina la relación entre los cambios anuales de IMC con área densa, no encuentra asociación (25). Sin embargo, Heng, en un estudio transversal de 803 mujeres de ascendencia China y de Singapur, encuentra una correlación positiva entre IMC con área densa y no densa y una negativa con el PADM (26). Además, un estudio realizado a mujeres chinas que emigraron a USA se encuentra que el IMC actual se asocia significativamente con el área densa en aquellas mujeres con un IMC < 23 y en aquellas con un IMC > 23 no encuentra asociación (27). Por lo tanto, se puede apreciar que existe una inconsistencia en los resultados cuando se pretende estudiar la relación IMC y DM, lo cual puede ser producto de que algunos estudios utilizan el PADM y otros el área densa.

Con respecto a otras medidas de adiposidad la evidencia encontrada fue escasa. Un estudio realizado por Boyd et al (22) relaciona los resultados radiológicos de mamografías de mujeres pre – menopáusicas con los pliegues tricípital, sub – escapular y suprailíaco y la sumatoria de éstos (referido como grasa corporal total) encontrando que se correlaciona fuerte y positivamente con el área total y área de tejido no denso y una correlación fuerte y negativa con el PADM. Al mismo tiempo se correlaciona negativamente, aunque más débil, con el área densa del tejido mamario. Se encontró otro estudio realizado por Woolcott et al (28), que relaciona la adiposidad (IMC, circunferencia de cintura, circunferencia de cadera, porcentaje de grasa corporal) con medidas mamográficas de DM expresadas en volumen en mujeres post – menopáusicas, encontrando que

tanto los métodos antropométricos como los de imágenes se asociaban de similar manera con la DM. Además, la adiposidad fue inversamente correlacionada con el área, porcentaje de área, volumen y porcentaje del volumen denso entre las mujeres estudiadas y fue directamente relacionada tanto con el área como el volumen no denso. Dorgan et al (29), relacionó varias medidas antropométricas, incluidas el porcentaje de grasa corporal, circunferencia de cintura e IMC con medidas de densidad mamaria expresadas en volumen en mujeres pre - menopáusicas, encontrando que las medidas de adiposidad se relacionaron de forma inversa y significativa con el volumen denso y porcentaje de volumen denso (Tabla 1).

Tabla 1: Relación entre adiposidad y densidad mamaria.

Autor, nombre y año	N, descripción	Variable predictora	Variable respuesta	Resultados
Boyd, "The relationship of anthropometric measures to radiological features of breast in pre menopausal women" 1998	273 mujeres de 29 a 51 años (mediana 43 años) Hospital de Toronto, Canadá Se realiza una serie de mediciones antropométricas	Pliegue tricipital, sub – escapular, supra – iliaco %GC (sumatoria de pliegues) Peso Talla IMC (Índice Quetelet)	Densidad Mamaria: Área densa Área no densa % densidad (Cumulus)	Asociación positiva entre la sumatoria de pliegues y: - área no densa ($r=0.624$ $p=0.0001$) - área total ($r=0.552$ $p=0.0001$) Asociación negativa entre sumatoria de pliegues y: - % área densa ($r= -0.53$ $p=0.001$) - área densa ($r= -0.21$ $p=0.005$) Modelos de regresión Sumatoria de pliegues presenta una asociación positiva y significativa para área no densa en modelo que incluye peso y talla (coef= 0.137 $p=0.03$) Los modelos de regresión explican la variabilidad de las medidas de densidad mamaria entre 46% - 48,4% para área no densa y 42.5 – 42.7% de área total Peso e IMC se asocian negativamente con área densa, sin embargo perdían significancia cuando la sumatoria de pliegues entraba al modelo (peso coef= -0.026 $p=0.67$ e IMC coef= -0.039 $p=0.53$) Los modelos de regresión explican la variabilidad del área densa entre 7 y 7,9% Cuando los modelos de regresión incluye el área no densa cuando el área densa es dependiente la variabilidad explicadas por estos aumenta de 7 a 26% y el %GC no fue significativo en estos modelos ($r= -0.035$ $p=0.58$ y $r=-0.034$ $p=0.59$)
Woolcott, "Association of overall and abdominal adiposity with area and volumetric mammographic measures among post menopausal women" 2010	Ensayo clínico randomizado controlado de 12 meses de ejercicio aeróbico en mujeres post menopausicas 302 Mujeres de 50 a 74 años, residentes de Calgary, Canadá	Adiposidad medida como: IMC DXA: % grasa	Densidad Mamaria volumen usando un "tissue equivalent phantom"	Adiposidad (%CG) presenta una asociación positiva con área y volumen no denso ($r=0.53$ $p=0.01$ y $r=0.51$ $p=0.01$ respectivamente) y una asociación débil y negativamente con área densa y volumen denso ($r= -0.28$ y $r= -0.15$ con valores p no significativos, respectivamente)
Dorgan, "Height, Adiposity and body fat distribution and breast density in young women" 2012	Estudio transversal de 174 mujeres sanas pre – menopáusicas de 25 – 29 años, americanas	Adiposidad medida como: IMC y CC DXA: %GC	Densidad mamaria: Volumen denso y %DM en cm^3 a través de MRI (imágenes de resonancia)	Asociación inversa y significativa entre medidas de adiposidad con el Volumen Denso, señalando que por el aumento de 1 DE en el %GC, CC e IMC el VD disminuía en rangos que fluctuaban entre 21 y 25%. Asociación inversa y significativa entre medidas de adiposidad con el %Volumen Denso, señalando que por el aumento de 1DE en el %GC, CC e IMC el %DM en cm^3 disminuía alrededor de un 50,1%

De acuerdo a lo previamente revisado se puede concluir que el área y volumen no denso (compuesto en su gran mayoría por grasa) se relacionan positivamente con la adiposidad, por lo tanto, se genera una relación inversa con el PADM y porcentaje de volumen denso de la mama (%DM), ya que el área y volumen total de ésta serían mayores, en consecuencia, un mayor denominador a la hora de calcular estos porcentajes. Por otro lado, se concluye que la mayoría de la evidencia encontrada se basa en medidas de adiposidad general y existe poca evidencia que relaciones medidas de adiposidad central como circunferencia de cintura, circunferencia de cadera, índice cintura – cadera, porcentaje de grasa corporal con densidad mamaria medida como volumen denso en mujeres pre – menopáusicas. Por otro lado, existen muchos métodos de evaluación de composición corporal, algunos usados a nivel población, como la sumatoria de pliegues cutáneos, y otros de uso clínico o investigación (DXA, Bod pod). La impedanciometría, medida por TANITA®, es una medición de 3 compartimientos y ha sido validada como un indicador de composición corporal. Además, la mayoría de los estudios que han explorado la relación entre adiposidad y densidad mamaria se han realizado en mujeres post – menopáusicas.

En base a los antecedentes anteriormente expuestos, este estudio pretende explorar la relación entre diferentes mediciones de adiposidad (porcentaje de grasa corporal por Tanita®, circunferencia de cintura, IMC) y densidad mamaria (volumen denso), evaluando el efecto de factores gineco – obstétricos y sociodemográficos en esta relación, entre otros.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

En Chile existen cifras altas y crecientes de sobrepeso y obesidad. Además se ha observado una tendencia creciente de las tasas de mortalidad por cáncer de mama. La evidencia ha mostrado que una mayor densidad mamaria es un importante factor de riesgo de cáncer de mama. Existe literatura que ha mostrado que la adiposidad (% grasa) se ha relacionado de forma directa con el área no densa de la mama y de forma inversa con el PADM (área densa dividida por el área total) (22, 28) Existe, sin embargo, escasa información sobre la relación entre adiposidad y área/volumen densos. Existen mecanismos plausibles de que un mayor porcentaje de grasa podría estar asociado a un mayor tejido fibroglandular y por lo tanto a un mayor área/volumen denso mamográfico: **i)** La obesidad aumenta los niveles de estrógenos (aumento de la conversión periférica aumentando su biodisponibilidad mediante la reducción de SHBG) que presentan un efecto proliferativo en las células mamarias; **ii)** La obesidad se asocia asimismo con niveles elevados de insulina e IGF – 1, que aumentan la proliferación e inhiben la apoptosis celular; **iii)** Finalmente, la obesidad provoca cambios en los niveles de adipocinas, aumentando los niveles de leptina y disminuyendo los de adiponectina afectando asimismo la proliferación celular (81-82).

Por lo tanto, la pregunta de investigación del presente proyecto es:

¿Existe una relación entre la presencia de un mayor porcentaje de grasa corporal en mujeres pre – menopáusicas y una mayor densidad mamaria, medida a través de volumen denso?

HIPÓTESIS

Las mujeres pre – menopáusicas con mayor porcentaje de grasa (medido por impedanciometría) presentan mayor densidad mamaria mamográfica (medido a través de volumen denso) en comparación con mujeres que presentan un menor porcentaje de grasa.

OBJETIVOS

Objetivo General:

El objetivo general del presente estudio es:

“Evaluar la relación entre porcentaje de grasa corporal y densidad mamaria en mujeres pre – menopáusicas chilenas”.

Objetivos Específicos:

1. Caracterizar las variables sociodemográficas, gineco – obstétricas y estilos de vida de la muestra de estudio.
2. Caracterizar la densidad mamaria mamográfica de manera general y de acuerdo a las variables de estudios.
3. Evaluar la relación entre porcentaje de grasa y DM mamográfica en mujeres pre – menopáusicas evaluando si esta relación varía según rangos de adiposidad (tramos de % grasa corporal).

METODOLOGÍA

A continuación se describe y justifica los métodos que se utilizarán para alcanzar los objetivos propuestos en el estudio.

Diseño del Estudio:

El presente proyecto es un estudio de tipo transversal, que se encuentra inserto en la cohorte Determinantes de Riesgo de Cáncer de Mama (DERCAM, Fondecyt 11100238). El estudio DERCAM evalúa en 400 madres de niños participantes en la Cohorte de Crecimiento y Obesidad (ECO) la relación entre indicadores antropométricos, metabólicos, hormonales y densidad mamaria. Sin embargo, no considera el análisis de la adiposidad medida por % grasa que será motivo de este estudio.

Sujetos de Estudio:

Los sujetos de estudio serán las participantes del estudio DERCAM, madres de los niños de la cohorte ECO (n=1200). Estos niños son representativos de niños de ingreso económico medio y bajo, que asistieron en el año 2006 a jardines infantiles públicos de 6 comunas del área sur oriente de Santiago. Sus madres fueron contactadas en el año 2007 para mediciones de peso y talla y antecedentes sociodemográficos. En ese registro, estas mujeres presentaban un promedio de edad de 35,3 años (DE=7,8). En el 2011 – 2012, 400 de estas madres fueron invitadas a participar. Los criterios de exclusión del estudio son los siguientes: i) estado menopáusico (ausencia de ciclos en el último año ii) mujeres con historia personal de cáncer de mama, iii) cualquier cáncer excepto cáncer de piel no melanoma, iv) historia de aumento o reducción mamaria, v) mastectomía profiláctica, vi) contraindicación para mamografía, vii) síntomas de problemas mamarios (ej: bulto

palpable, cambios en la piel y/o secreción del pezón, viii) actual embarazo, ix) lactancia materna actual o en los últimos 9 meses.

Muestra:

La muestra se define como: mujeres pre – menopáusicas chilenas de nivel socio económico medio – bajo de las comunas sur oriente de la ciudad de Santiago de Chile.

Variables:

Las variables de estudio se clasificaron en:

1. Variable predictora:

a. La variable predictora principal es la adiposidad como medida de adiposidad general, que se mide mediante porcentaje de grasa corporal. Se considera como variable continua en primera instancia. Por otro lado, se considerará la variable como variable cualitativa ordinal, a través de los rangos de porcentaje de grasa corporal establecidos por Gallagher (83), quien pretende relacionar los lineamientos de IMC saludable establecidos por la OMS con porcentajes predecibles de grasa corporal. Se establecen los siguientes rangos de porcentaje de grasa para mujeres blancas y afro – americanas:

Est. Nut (IMC)	29 – 39 años	40 – 59 años	60 – 79 años
Bajo peso (<18.5)	< 21%	<23	<24
Normal (18,5 – 24,9)	21 – 32,9%	23 – 33,9	24 – 35,9
Sobrepeso (25 – 29,9)	33 – 38,9%	34 – 39,9	36 – 41,9
Obesidad (≥ 30)	≥39	≥40	≥42

b. Se usarán otras variables predictoras como:

- i. IMC: definido como peso/talla² (kg/m²) como la medida de adiposidad general de la persona
- ii. Circunferencia de Cintura: definida en cm como medida de adiposidad central (84)

2. Variables respuesta: densidad mamaria medida a través de:

- i. Volumen denso (cm³)
- ii. Porcentaje de volumen denso.

Sin ser una medida de densidad mamaria, también se examinará el Volumen no denso de la mama (cm³)

3. Variables que pueden ser confusoras en la relación entre adiposidad y densidad mamaria

Gineco – obstétricos: número de hijos, duración de la lactancia materna, edad cuando se tuvo el primer hijo.

4. Otras variables: éstas pueden contribuir a un mejor entendimiento de la relación entre las variables predictoras y respuestas: *sociodemográficos, antecedentes mórbidos y estilos de vida.*

Operacionalización y Categorización de las Variables

1. Variables Respuestas:

Variable	Tipo	Categorías o unidades
Densidad Mamaria: medida como volumen denso (VD)	Cuantitativa continua	en cm ³
Densidad Mamaria: medida como % de volumen denso (%DM)	Cuantitativa continua	1 – 100%
Adiposidad en la mama: medida como volumen no denso (VND)	Cuantitativa continua	en cm ³

2. Variables Predictoras:

Variable	Tipo	Categorías o unidades
Porcentaje de Grasa Corporal	Cuantitativa continua	1 – 100%
Porcentaje de Grasa Corporal	Cualitativa Ordinal	1. BP 2. Normal 3. Sobrepeso 4. Obesidad
Circunferencia Cintura	Cuantitativa continua	en cm
Circunferencia Cintura (Riesgo Cardiovascular ≥ 88 cm)	Cualitativa dicotómica	1. Ausente 2. Presente
Índice de masa corporal	Cuantitativa continua	Kg/m ²
Índice de masa corporal	Cualitativa ordinal	1. BP 2. Normal 3. Sobrepeso 4. Obesidad 5. Obesidad Mórbida

3. Variables que pueden ser confusoras en la relación entre adiposidad y densidad mamaria

Ginecoobstétricos

Variable	Tipo	Categorías o unidades
Número de hijos nacidos vivos	Cuantitativa Discreta	N° de Hijo
Tiempo de lactancia materna total con todos los hijos	Cuantitativa continua	Meses
Edad al primer hijo	Cuantitativa continua	Años
Patrón Menstrual	Cualitativa ordinal	1. muy regular (dentro de 3 días) 2. regular 3. por lo general irregular 4. siempre irregular 5. sin períodos 6. no sabe
Historia familiar de cáncer de mama	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No

4. Otras Variables

Variable	Tipo	Categorías o unidades
Años de escolaridad aprobados	Cuantitativa continua	Años
Hábito tabáquico	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Consumo de alcohol	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Presencia de diabetes mellitus tipo 2	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No
Presencia de Hipertensión Arterial	Cualitativa dicotómica	1. Si 2. No

Recolección de Información

En el estudio DERCAM el personal capacitado y estandarizado hace diferentes mediciones antropométricas. Todas las mediciones son llevadas a cabo en el CEDINTA, INTA Universidad de Chile, en donde las madres actualmente acompañan a sus hijos para el estudio ECO.

- **Adiposidad:** El porcentaje de grasa corporal se mide a través de un impedanciómetro “Body Composition BC – 418” marca Tanita, siguiendo un protocolo pre-establecido.
Otra medida de adiposidad es la circunferencia de cintura se mide en centímetros con la persona de pie, usando cinta métrica adhoc marca SECA sobre borde antero – superior de la cresta ilíaca.
- **Peso y talla:** el peso es medido usando una balanza de plataforma marca SECA (Madison, WI, USA) con aumento de 100g. La talla es medida en aumentos de 0,5cm usando el tallímetro o altímetro adosado a la balanza de plataforma SECA. Las mujeres estarán de pie, con ropa liviana y sin zapatos.
- **Densidad Mamaria:** Las mujeres pertenecientes al estudio DERCAM, se realizan una mamografía digital en la Clínica Las Condes. Las madres son invitadas a realizarse una mamografía bilateral durante la quincena de su ciclo menstrual (fase folicular), ya que la densidad mamaria varía durante el ciclo menstrual (85). La densidad mamaria será medida como una variable continua mediante el método **CUMULUS** y el software **VOLPARA**. La mamografía consiste en 2 visiones: cráneo-caudal y medio-lateral. Para el análisis de la densidad mamaria, la visión cráneo – caudal del lado derecho será seleccionada. A partir

de estas imágenes se estima la DM usando los 2 indicadores: volumen denso y porcentaje de volumen denso, más el volumen no denso. No existen diferencias entre la densidad mamaria del pecho derecho con el izquierdo (14).

- **Moduladores de la relación entre variable predictora y respuesta:** Obesidad definida como un IMC ≥ 30 , se calcula dividiendo el peso en kg por la talla² en metro. El peso es medido usando una balanza de plataforma marca SECA (Madison, WI, USA) con aumento de 100g. La talla es medida en aumentos de 0,5 cm usando el tallimetro o altímetro adosado a la balanza de plataforma SECA. Las mujeres estarán de pie, con ropa liviana y sin zapatos.
- **Mediadores:**
 - Ginecoobstétricos**

El estudio ECO entregó una encuesta a las madres de los niños participantes de este estudio, obteniéndose la información sobre la edad de la mujer cuando tuvo su primer hijo, número de hijos nacidos vivos, la duración de la lactancia por cada hijo, patrón menstrual, historia familiar de cáncer, entre otros.
 - **Otras variables:** El estudio ECO entregó un cuestionario a las madres de los niños participantes de este estudio, obteniéndose la información sobre la escolaridad, antecedentes mórbidos (diabetes, hipertensión arterial) y estilos de vida como hábito tabáquico y consumo de alcohol.

Tamaño de la Muestra

Dado que es una muestra ya calculada para el estudio DERCAM, con este tamaño muestral se evaluó cuál sería el poder de la misma, para la hipótesis planteada en este proyecto. Por lo tanto, se estimó que con una muestra de $n = 350$ mujeres, un nivel de confianza del 95% y un poder del 80%, se podrá detectar un coeficiente de correlación de hasta 0.15

Estrategias de Análisis Estadístico:

La base de datos creada por el estudio DERCAM se digita en un archivo Excell que será transformada a Stata 11.0

1. Análisis Exploratorio y Descriptivo de los datos

Inicialmente se realizará un análisis exploratorio de los datos, que contemplará el análisis estadístico unidimensional de las variables de interés, con el fin de tener una idea inicial de la información contenida en el conjunto de datos, así como detectar la existencia de posibles errores en la codificación de los mismos. Una vez corregidos los posibles valores missing y outliers se verificará la distribución de las variables y se describirán a través de promedios o medianas con una medida de dispersión (DE, IQR) para las variables continuas o mediante proporciones para las variables categóricas.

2. Análisis Bivariado

Se realizará un análisis bivariado entre las variables predictoras y las variables respuesta. Se utilizarán como estadísticos test de student, kruskal-wallis o chi cuadrado según corresponda.

3. Análisis Multivariado

Para estimar la asociación entre porcentaje de grasa y densidad mamaria (volumen denso) se realizará un análisis de regresión lineal múltiple evaluando el rol mediador de factores gineco – obstétrico en esta relación. Se evaluará asimismo el efecto de interacción de la obesidad en la relación entre % grasa y DM. Finalmente, se examinarán factores confusores como: antecedentes escolaridad, mórbidos y hábito tabáquico actual. Como medida de asociación se obtendrán los coeficientes de la regresión con sus respectivos intervalos de confianza.

Aspectos éticos: el protocolo del estudio DERCAM ha sido aprobado por el Comité de Ética de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile y por el Comité Ético Científico de Conicyt. El procedimiento que se usa ha sido diseñado para asegurar las buenas prácticas clínicas. Todas las mujeres del estudio DERCAM aceptaron su participación a través de la firma de un consentimiento informado que explica en qué consiste el estudio y qué implica su participación.

Cabe señalar que el estudio es voluntario y anónimo, por lo tanto, se usarán siglas para el manejo de la información.

RESULTADOS

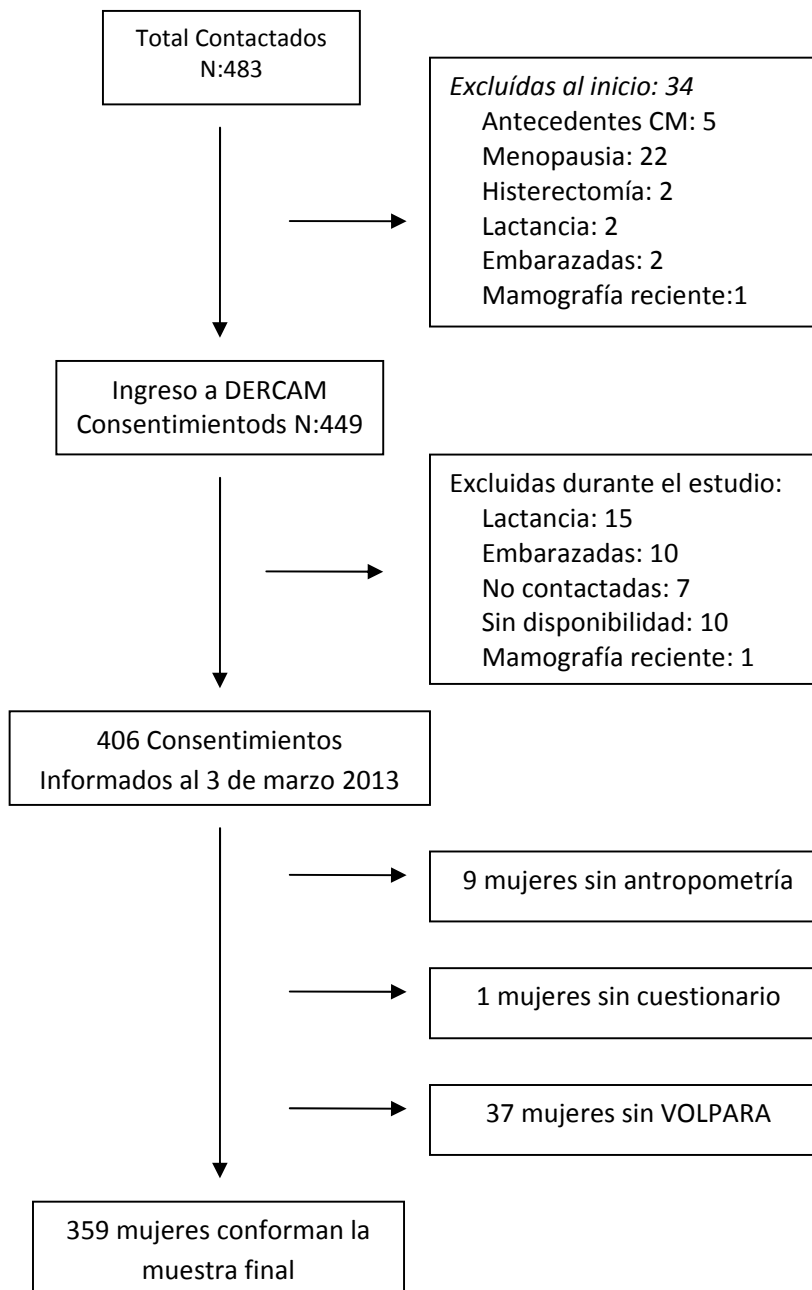
Muestra de Estudio

Los sujetos de estudio son las participantes del estudio chileno DERCAM, madres de los niños de la cohorte ECO (n=1200). Estos niños son representativos de niños de ingreso económico medio y bajo, que asistieron en el año 2006 a jardines infantiles públicos de 6 comunas del área sur oriente de Santiago. Sus madres fueron contactadas en el año 2007 para mediciones de peso y talla y antecedentes sociodemográficos. En ese registro, estas mujeres presentaban un promedio de edad de 35,3 años (DE=7,8). En el 2011 – 2012, 483 de estas madres fueron re-contactadas e invitadas a participar al estudio DERCAM.

Los criterios de exclusión del estudio son los siguientes: i) estado menopáusico (ausencia de ciclos menstruales en el último año ii) mujeres con historia personal de cáncer de mama, iii) cualquier cáncer excepto cáncer de piel no melanoma, iv) historia de aumento o reducción mamaria, v) mastectomía profiláctica, vi) contraindicación para mamografía, vii) síntomas de problemas mamarios (ej: bulto palpable, cambios en la piel y/o secreción del pezón, viii) actual embarazo, ix) lactancia materna actual o en los últimos 9 meses.

De las 483 potenciales participantes, 449 cumplieron con los criterios de inclusión. Posteriormente se excluyeron 43 participantes, mayoritariamente por embarazo o lactancia posterior a la firma del consentimiento. De las restantes, en 47 mujeres no se pudo obtener alguna de las mediciones del estudio quedando conformada una muestra final de estudio de 359 mujeres (Figura 2). No se observaron diferencias significativas entre mujeres perdidas y las finalmente incluidas en términos de edad, educación o índice de masa corporal (p 0,05).

Figura 2. Flujograma de Participantes del Estudio



Resultados por Objetivos

Objetivo Específico 1: Caracterizar las variables sociodemográficas, gineco – obstétricas y estilos de vida de la muestra de estudio.

Las participantes tenían un promedio de edad de 37 años (DE=6) y 19% tenían más de 12 años de escolaridad y más de la mitad fumaba. La edad promedio al primer hijo fue 21 años y 14% presentaba antecedentes familiares de cáncer de mama. 71% presentó exceso de peso y 69% tenían un porcentaje de grasa mayor o igual a 33% (Tabla 2).

Tabla 2. Características de las participantes

<i>Variables</i>	<i>N (%)</i>	<i>Promedio (DE)</i>
<i>Antropométricas</i>		
Peso (kg)	359	70 (15,0)
Talla (cm)	359	157,5 (5,3)
Grasa Corporal (%)	357	35,9 (6,6)
<21	6 (1,7)	
21-32,9	106 (29,7)	
33-38,9	129 (36,1)	
>39	116 (32,5)	
C. Cintura (cm)	359	94,2 (13,1)
<88	120 (33,5)	
≥88	238 (66,5)	
IMC (kg/m ²)	358	28,3 (5,5)
>18,5	1 (0,3)	
18,5-24,9	103 (28,8)	
25-29,9	143 (39,9)	
30-39,9	95 (26,5)	
>40	16 (4,4)	
<i>Gineco – Obstétricas</i>		
Hijo vivos (n)	356	3 (1,0)
Lactancia Materna (total meses)	359	33 (31,0)
Edad al 1° hijo (años)	356	21,4 (4,2)
Historia Familiar de Cáncer de mama		
Si	49 (13,8)	
No	303(85,1)	
No sabe	4(1,1)	
Patrón Menstrual		
Muy Regular + regular	213 (61,2)	
Generalmente Irregular + siempre irregular	135 (38,8)	
<i>Socio – Demográficas</i>		
Edad (años)	359	37 (6,0)
Escolaridad		
Hasta 12 años	286 (80,6)	
Más de 12 años	69 (19,4)	
<i>Mórbidas y estilo de vida</i>		
Habito Tabáquico		
Si	180 (50,4)	
No	177 (49,6)	
Consumo de Alcohol		
Si	130 (37,6)	
No	216 (62,4)	
Presencia de HTA		
Si	27 (7,6)	
No	326 (92,4)	
Presencia de DM2		
Si	12 (3,4)	
No	341 (96,6)	

Objetivo Específico 2: Caracterizar la densidad mamaria mamográfica de manera general y de acuerdo a las variables de estudio.

La caracterización de las diferentes medidas de densidad mamaria (VD y %DM) y VND según las diferentes medidas antropométricas se resumen en la Tabla 3. Dado el bajo número de sujetos en algunas categorías; el %GC y el IMC se agruparon en tres categorías.

Tabla 3. Mediana y Rango Inter – Cuartílico (RIQ) y según características antropométricas de Medidas de Densidad Mamaria

	VD cm ³		VND cm ³	%DM
	N	Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)	Mediana (RIQ)
<i>Total</i>		59,23 (38,32)	631,97 (458,62)	8,81 (6,39)
Grasa Corporal (%CG)				
<33	112	54,60 (35,17) £	391,76 (261,52) †	12,46 (7,72) †
33 – 38,9	129	60,33 (32,97)	631,97 (346,62)	9,17 (5,18)
≥39	116	69,03 (40,41)	955,21 (615,20)	6,24 (2,88)
Circunferencia Cintura (cm)				
<88	120	53,25 (36,51) *	374,24 (235,54)*	12,99 (8,11)*
≥88	239	62,57 (38,03)	772,67 (449,74)	7,27 (4,48)
IMC (kg/m ²)				
<25	104	49,70 (35,84) ‡	346,41 (218,98) †	12,92 (4,22) †
25 – 29,9	143	59,44 (37,84)	628,20 (330,26)	8,96 (4,22)
≥30	111	70,81 (37,83)	996,99 (549,43)	6,25 (8,81)

*Mann Whitney test: Diferencias significativas entre los grupos cada grupo

† Kruskal Wallis: Diferencia significativa entre los grupos

£ Kruskal Wallis: No existe diferencia significativa de VD entre los grupos "Sobrepeso" y "Obesidad"

‡ Kruskal Wallis: No existe diferencia significativa de VD entre los grupos "Sobrepeso" y "Obesidad – O. Mórbida"

Se encontraron diferencias significativas en el VND y %DM para todas las variables antropométricas de estudio y entre sus categorías ($p < 0,05$). En el caso de VD, también se encontraron diferencias significativas en las tres variables antropométricas, aunque no hubo diferencias para las categorías superiores de %GC e IMC ($\geq 39\%$ versus 33 – 38,9% en %GC y ≥ 30 versus 25 – 29,9 en IMC) ($p < 0,05$).

Al examinar la relación entre las medidas de densidad (VD y %DM), además de volumen no denso (VND), y variables predictoras medidas en forma continua, se encontró correlaciones positivas y estadísticamente significativas con las medidas de VD y VND, particularmente con éste último (r Spearman $< 0,7$). Por otro lado, las correlaciones fueron negativas y estadísticamente significativas para todas las medidas de adiposidad y el %DM con magnitudes de cerca de $-0,6$ (p menor a $0,05$). En el caso de las covariables, se encontró que todas ellas correlacionaron de forma directa para el VND y negativamente para el %DM ($p < 0,05$), aunque de magnitudes bajas ($< 0,2$ r Spearman). Esta información se resume en la Tabla 4.

Tabla 4. Correlación de Spearman entre diferentes medidas de Densidad mamaria según variables antropométricas y variables confusoras

<i>Variables Antropométricas</i>	VD	VND	%DM
	r	r	r
Grasa Corporal (%)	0,20 €	0,70€	- 0,60€
C. Cintura (cm)	0,23€	0,78€	- 0,63€
IMC (kg/m ²)	0,25€	0,75€	- 0,60€
<i>Variables Confusoras</i>			
Edad (años)	0,024	0,24€	-0,25€
N° hijos vivos	-0,1	0,15¥	-0,22€
Lactancia Materna Total (meses)	-0,01	0,15¥	-0,17¥
Edad al 1° hijo (años)	0,07	0,12*	-0,11*

* $p < 0,05$
¥ $p < 0,01$
€ $p < 0,001$

Objetivo Específico 3: Evaluar la relación entre porcentaje de grasa y DM mamográfica en mujeres pre – menopáusicas evaluando si esta relación varía según rangos de adiposidad (tramos de % grasa corporal).

La relación entre adiposidad y densidad mamaria se evaluó a través de modelos de regresión lineal crudos y ajustados por covariables. Dado que las variables respuesta no mostraron una distribución normal, éstas fueron transformadas a su logaritmo natural para un mejor ajuste del modelo. Las potenciales variables confusoras de la relación entre adiposidad y densidad mamaria se definieron a priori en base a la revisión de la evidencia y se consideraron como tal a las variables socio – demográficas, mórbidas y gineco – obstétricas previamente descritas. De igual manera, la relación entre estas covariables y las variables respuesta se evaluó en nuestros datos para confirmar la existencia o no de una asociación significativa. En la Tabla 5 se aprecia que sólo la variable “N°hijos” presenta una relación estadísticamente significativa para todas las variables *respuestas* (positiva para VND y negativa para VD y %DM). Así un menor número de hijos se asoció con un mayor VD. En cambio, una mayor “Edad”, mayor tiempo de “Lactancia Materna Total”, junto con la presencia de “Hipertensión Arterial” se asociaron en forma directa con el VND y indirecta con el %DM. La presencia de “Diabetes Mellitus tipo 2” se asoció con el VND en forma directa y en el caso de consumo de “Alcohol” se asoció inversamente a VND y directamente con el %DM. Sin embargo, y en consecuencia con el modelo conceptual, los modelos ajustados incluyeron todas las covariables, lo que permitió, además, la comparabilidad de los coeficientes de los modelos entre sí.

Tabla 5. Relación entre variables gineco – obstétricas/sociodemográficas y densidad mamaria.

Variables	Log VD	Log VND	Log %DM
	Coef (95% IC)	Coef (95% IC)	Coef (95% IC)
<i>Gineco - Obstétricas</i>			
N° de hijos	-0,039 (-0,077 – -0,001) *	0,056 (0,008 – 0,10) *	-0,084 (-0,122 – -0,046) *
LM Total (meses)	0,000 (-0,001 – 0,001)	0,0024 (0,0005 – 0,004) *	-0,002 (-0,0037 – -0,0006) *
Edad al 1er Hijo			
<20 años	Ref	Ref	Ref
20 – 30 años	0,017 (-0,84 – 0,12)	0,17 (0,044 – 0,296)*	-0,14 (-0,23 – -0,035)*
>30 años	0,247 (0,028 – 0,47)	0,19 (-0,079 – 0,471)	0,041 (-0,18 – 0,264)
Historia cáncer mama			
Si	0,06 (-0,07 – 0,19)	-0,087 (-0,26 – 0,086)	0,13 (-0,007 – 0,272)
No	Ref	Ref	Ref
Patrón Menstrual			
Muy reg y Reg	Ref	Ref	Ref
Gen irreg y muy irreg	-0,05 (-0,14 – 0,048)	-0,010 (-0,134 – 0,11)	-0,034 (-0,135 – 0,066)
<i>Socio - Demográficas</i>			
Edad (años)	0,001 (-0,006 – 0,008)	0,023 (0,013 – 0,032) *	- 0,018 (-0,026 – -0,011) *
Escolaridad			
Hasta 12 años	0,03 (-0,08 – 0,158)	0,03 (-0,11 – 0,18)	0,005 (-0,11 – 0,12)
12 años o más	Ref	Ref	Ref
<i>Mórbidas</i>			
Presencia de DM	0,09 (-0,16 – 0,35)	0,38 (0,04 – 0,71)*	-0,24 (-0,51 – 0,18)
Presencia de HTA	-0,047 (-0,22 – 0,131)	0,23 (0,011 – 0,46)*	-0,252 (-0,43 – -0,071)*
<i>Estilos de Vida</i>			
Hábito de Alcohol	-0,02 (-0,13 – 0,073)	-0,158 (-0,28 – -0,033)*	0,11 (0,015 – 0,21)*
Hábito Tabáquico	-0,067 (-0,162 – 0,027)	-0,013 (-0,13 0,106)	-0,05 (-0,15 – 0,047)

*El modelo fue estadísticamente significativo (p value < 0,05)

La relación entre las medidas de adiposidad y densidad mamaria (VD y %DM), además del VND, se verificó mediante modelos de regresión crudo (Modelo 1) y ajustados (Modelo 2: Modelo 1 + variables ginecoobstétrica; Modelo3: Modelo 1 + variables sociodemográficas; Modelo 4: Modelo completo). En la Tabla 6, se representan los modelos 1 y 4. En general, se encontró asociaciones directa y significativas pero de baja magnitud ($R^2 \approx 5\%$) con VD, directas, significativas y de alta magnitud ($R^2 \approx 55\%$) con VND e indirectas y de magnitud moderada con %DM ($R^2 \approx 35\%$). Estos resultados se interpretan como que un aumento de un 10% de grasa corporal resultaría en un aumento del 17% y 65% en el VD y VND respectivamente y una disminución de 41% en el %DM.

Por otro lado, un incremento de 10 cm en la circunferencia de cintura, resultaría en un aumento del 11% y 35% en el VD y VND respectivamente y una disminución en un 21% del %DM (86). Por último, con respecto al IMC, se aprecia que por el cambio de un $1\text{Kg}/\text{m}^2$ para el IMC resultaría en un aumento de 3% y 8% en el VD y VND respectivamente y una disminución en un 5% en el %DM.

Además, al estandarizar los coeficientes se evaluó si alguno de los tres indicadores de adiposidad se asociaba más fuertemente con alguna de las medidas de densidad o con el VND, no se encontraron grandes diferencias en la magnitud. La forma de interpretarlos es la siguiente: un aumento de 1DE de %GC, CC e IMC, aumenta el VD en 0,25; 0,31 y 0,29 DE respectivamente; un aumento de 1DE de %GC, CC e IMC, se disminuye el %DM en 0,57; 0,59 y 0,55 DE respectivamente y por el aumento de 1 DE de %GC, CC e IMC, aumenta el VND en 0,70; 0,76 y 0,72 DE respectivamente en la muestra de estudio. Sin embargo, pareciera que el riesgo fuera mayor con la CC para las 3 medidas de densidad mamaria (87). La otra evidencia importante de resaltar es que los coeficientes de modelos crudos y ajustados fueron muy similares reflejando que las covariables ejercían baja confusión en la relación estudiada.

Tabla 6. Relación entre adiposidad y densidad mamaria: Modelos Crudos y Ajustados de Variables Predictoras

Variables Predictoras	Log VD			Log VND			Log %DM		
	Coef (95% IC)	R ²	Coef est	Coef (95% IC)	R ²	Coef est	Coef (95% IC)	R ²	Coef est
<i>Grasa Corporal (%)</i>									
Modelo 1	0,016 (0,009 – 0,023) *	0,05	0,23	0,063 (0,056 – 0,069)*	0,52	0,72	- 0,042 (-0,048 – -0,036)	0,36	-0,60
Modelo 4	0,017 (0,010 – 0,025)*	0,13	0,25	0,062 (0,055 – 0,068)*	0,55	0,70	-0,040 (-0,046 – -0,034)*	0,44	-0,57
<i>C. Cintura (cm)</i>									
Modelo 1	0,009 (0,006 – 0,013) *	0,07	0,26	0,033 (0,030 – 0,36) *	0,50	0,76	- 0,021 (-0,024 – -0,018) *	0,37	-0,61
Modelo 4	0,011 (0,007 – 0,014)*	0,16	0,31	0,034 (0,031 – 0,037)*	0,61	0,76	-0,021 (-0,024 – -0,018)*	0,44	-0,59
<i>IMC (Kg/m²)</i>									
Modelo 1	0,020 (0,0137 – 0,030)*	0,07	0,27	0,074 (0,067 – 0,082)*	0,52	0,72	- 0,048 (-0,054 – -0,040)*	0,31	-0,56
Modelo 4	0,025 (0,016 – 0,033)*	0,15	0,29	0,075 (0,067 – 0,084)*	0,55	0,72	-0,046 (-0,054 – -0,04)*	0,40	-0,55

*El modelo fue estadísticamente significativo (p value < 0,05)

Modelo 1: Modelo Crudo

Modelo 4: Modelo Completo: Edad actual, N° de hijos vivos, Total de meses de lactancia, Edad al primero hijo, Historia de cáncer de mama, Patrón menstrual, Escolaridad, HTA, DM, Alcohol y Tabaco

Se examinó también la relación entre adiposidad y densidad tomando las variables predictoras en forma categórica. Los resultados entre modelos crudos y ajustados fueron muy similares, por lo tanto, sólo se presenta el modelo final ajustado (Tabla 7). La relación entre el modelo de cada variable predictora y el VD es estadísticamente significativa, aunque la magnitud explicativa de los éstos es baja. Los modelos para el VND y %DM son estadísticamente significativos y su magnitud es mayor. Llama la atención que el gradiente entre categorías, tanto en %GC como en IMC, aumenta en comparación al grupo de referencia. Por ejemplo, aquellos sujetos con un %GC de 33 – 38,9 y ≥ 39 presentan un aumento de 15% y 21% en el VD con respecto al grupo de referencia (<33). Con respecto al VND se aprecia un aumento de 53% y 136% para aquellos con un %CG de 33 – 38,9 y ≥ 39 respectivamente en comparación con el grupo de referencia.

Tabla 7. Relación entre adiposidad y densidad mamaria: Modelos ajustados de Variables Categorizadas

Variables Predictoras	Log VD		Log VND		Log %DM	
	Coef (95% IC)	R ²	Coef (95% IC)	R ²	Coef (95% IC)	R ²
Grasa Corporal (%)						
Modelo Completo						
BP – Normal (<33)	Ref	0,10	Ref	0,43	Ref	0,39
Sobrepeso (33 – 38,9)	0,14 (0,03 – 0,26)*		0,43 (0,31 – 0,55)*		-0,25 (-0,35 – -0,15)*	
Obesidad (≥39)	0,19 (0,08 – 0,32)*		0,86 (0,73 – 0,98)*		-0,59 (-0,69 – -0,49)*	
C. Cintura (cm)						
Modelo Completo						
< 88 cm	Ref	0,12	Ref	0,44	Ref	0,35
≥ 88 cm	0,23 (0,12 – 0,33)*		0,76 (0,65 – 0,87)*		-0,47 (-0,56 – -0,38)*	
IMC (kg/m²)						
Modelo Completo						
BP-Normal (<25)	Ref	0,13	Ref	0,54	Ref	0,41
Sobrepeso (25 – 29,9)	0,19 (0,08 – 0,31)*		0,59 (0,48 – 0,70)*		-0,35 (-0,45 – -0,25)*	
Obesidad (≥30)	0,30 (0,18 – 0,43)*		1,04 (0,93 – 1,16)*		-0,66 (-0,77 – -0,56)*	

*El modelo fue estadísticamente significativo (p value < 0,05)

Modelo Completo: Edad actual, N° de hijos vivos, Total de meses de lactancia, Edad al primero hijo, Historia de cáncer de mama, Patrón menstrual, Escolaridad, HTA, DM, Alcohol y Tabaco

Realizar una interpretación relacionando los distintos resultados de las diferentes variables predictoras, ya sea de forma continua o categorizada no es adecuado, ya que la CC mide adiposidad central en cambio el %GC y el IMC miden adiposidad general. Por otro lado, hacer una relación entre estas últimas tampoco es apropiado, ya que el IMC es un indicador que se asocia con la grasa corporal, pero sobre el cual influye no sólo la grasa corporal sino que también el tejido muscular que presenta el sujeto evaluado.

DISCUSIÓN

En este estudio se investigó en mujeres pre – menopáusicas chilenas de medio y bajo nivel socioeconómico la relación entre diferentes medidas de adiposidad y densidad mamaria mamográfica que es el predictor de riesgo más importante de cáncer de mama. Como medidas de adiposidad se consideraron el porcentaje de grasa corporal (%GC), la circunferencia de cintura (CC) y el índice de masa corporal (IMC). Como medidas de densidad mamaria se consideraron 2 indicadores: volumen denso (VD) y % densidad mamaria (%DM); ambos indicadores han sido asociados a cáncer de mama, de forma tal que las mujeres con mayor volumen denso (cm^3 de volumen fibroglandular) y mayor % de densidad mamaria (volumen denso fibroglandular dividido por el volumen total de la mama, es decir, el volumen denso más el volumen no denso) tienen entre 4 a 6 veces más riesgo de cáncer de mama (14-18). Adicionalmente, se evaluó la relación entre adiposidad y un tercer indicador que se puede rescatar desde la mamografía, el volumen no denso (VND), el cual es un indicador de adiposidad a nivel de la mama y cuyo rol en el cáncer de mama no ha sido esclarecido. A continuación se discuten los resultados encontrados de acuerdo a estos indicadores de densidad.

Relación entre medidas de adiposidad y volumen denso (VD)

Este estudio encontró una relación positiva y significativa entre todas las medidas de adiposidad (%GC, CC e IMC) y el volumen denso de la mama (VD), de forma tal que las mujeres que presentaron mayor %GC, mayor CC o mayor IMC tuvieron más volumen denso mamográfico. Dado que las medidas de densidad mamaria no mostraron una distribución normal, éstas fueron transformadas a su logaritmo natural para un mejor ajuste en los modelos de regresión, donde los coeficientes se interpretaron de la siguiente manera: un aumento de un 10% de grasa corporal, un

incremento de 10 cm de CC y un cambio de 1Kg/m² para el IMC, resultarían en un aumento del 17%, 11% y 3% del VD respectivamente. Cuando se estandarizaron los coeficientes, con el objeto de saber qué medida de adiposidad presenta una mayor implicancia en la densidad mamaria, no se encontraron grandes diferencias, sin embargo, pareciera que el riesgo sería mayor con la CC.

También, se evidenciaron estos resultados al considerar las variables predictoras (medidas de adiposidad) como categóricas de acuerdo a puntos de corte establecidos como de riesgo para la salud. En consecuencia, la hipótesis planteada del estudio fue entonces comprobada.

Estos resultados son consistentes con otros estudios (88-91). Por ejemplo, Aitken et al (91), señaló que a medida que aumentaban las categorías de IMC (<23; 23 – 26,9; ≥27), también lo hacía el VD (coef: 0; 43,9; 114,8; respectivamente $p < 0,01$). Sin embargo, este estudio tuvo un diseño de “casos y controles”, el método de determinación del volumen denso fue distinto y mayoritariamente fueron post – menopáusicas. Lokate et al (88) en 370 mujeres perimenopáusicas encontró que el IMC se relacionó en forma directa y significativamente con un mayor volumen denso (coef estandarizado: 0,191 $p < 0,05$); pero de forma inversa con el área densa (coef estandarizado: - 0,137 $p < 0,05$).

En contraste, hay otros dos estudios que encontraron asociaciones negativas entre adiposidad y medidas absolutas de densidad (área/volumen). Así, Boyd et al (22), en 273 mujeres pre – menopáusicas encontró correlaciones negativas y significativas aunque de pequeña magnitud, tanto para grasa corporal (estimada mediante la sumatoria de 3 pliegues cutáneos) como IMC con el área densa, ($r: -0,21 p \leq 0,005$ y $r: -0,191 p \leq 0,002$ respectivamente). De la misma forma, Dorgan et al (29), estudió la relación entre medidas de adiposidad, -%GC, CC e IMC- en 174 mujeres pre – menopáusicas, encontrando una asociación significativa pero inversa, señalando que por el

aumento de 1 DE en el %GC, CC e IMC el VD disminuía en rangos que fluctuaban entre 21 y 25%.

Otro estudio, realizado por Tseng (27) en mujeres asiáticas que viven en USA, exploró si el IMC se asociaba con una mayor área densa en mujeres con un menor IMC. Usó como punto de corte 23 kg/m² como sugiere la OMS para definir sobrepeso en la población asiática. En este análisis, el IMC se asoció positiva y significativamente con el área densa sólo en aquellas mujeres con un IMC < 23kg/m² (coef: 0,197 p: 0,02).

Esta inconsistencia en los estudios se puede deber a las diferencias entre las poblaciones estudiadas (etnia, geográficas, edad, menopausia) y en las diferentes metodologías para estimar la densidad mamaria. Por ejemplo, la relación entre adiposidad y CM difiere en pre y post – menopáusicas y es posible que esto también ocurra en el caso de adiposidad y densidad. Por otro lado, los métodos que estiman volumen han encontrado más asociaciones directas con adiposidad que a aquellos que estiman área, probablemente debido a que los métodos de volumen estiman el espesor de la mama (tres dimensiones = cm³) (29, 88).

En relación a los mecanismos involucrados, estos todavía no han sido dilucidados, pero se postula que la adiposidad podría relacionarse con mayor volumen fibroglandular a través de varios procesos: i) hormonas sexuales esteroidales, ii) hiperinsulinemia asociada a secreción de IGF-I y menor secreción de SHBG; iii) inflamación crónica de bajo grado con mayor secreción de adipocinas, como leptina. Por otro lado, existen procesos hormonales que se ven alterados en personas con una mayor adiposidad, como por ejemplo: aumento en la secreción de leptina, adipocinas e insulina que se ha visto que son factores proliferativos o de crecimiento en tejido mamario y, por lo tanto, podrían influenciar el VD de la muestra de estudio.

Por último, se observó que los coeficientes de modelos, tanto crudos como ajustados, fueron muy similares, reflejando que las covariables gineco - obstétricas y sociodemográficas ejercían una baja confusión, donde el modelo final explicaba entre un 13 y 16% de la varianza del VD. Las variables “número de hijos” y “escolaridad” se asociaron de forma inversa y significativa al volumen denso en el modelo final.

Relación entre medidas de adiposidad y Porcentaje de Densidad Mamaria en cm^3 (%DM)

En este estudio se observó una relación inversa y significativa entre todas las medidas de adiposidad (%GC, CC e IMC) y el porcentaje de densidad mamaria (%DM en cm^3), es decir, las mujeres que presentaron un mayor %GC, mayor CC o mayor IMC tuvieron un menor %DM. Los coeficientes de esta relación se interpretaron de la siguiente manera: un aumento de un 10% de grasa corporal, un incremento de 10 cm de CC y un cambio de $1\text{Kg}/\text{m}^2$ para el IMC, resultaría en una disminución de 41%, 21% y 5% en el %DM, respectivamente. Con respecto a los coeficientes estandarizados, nuevamente se pudo apreciar que existe una gran similitud entre ellos para cada modelo de regresión y, nuevamente, pareciera que el riesgo sería mayor con la CC. También, se evidenció la direccionalidad de estos resultados cuando las variables predictoras fueron categorizadas de acuerdo a los puntos de corte establecidos como de riesgo para la salud.

A pesar de las diferencias en poblaciones y metodologías utilizadas nuestro estudio fue consistente con todos los estudios que han sido consultados bibliográficamente (22, 28-29, 88-91). Por ejemplo, Dorgan (29) encontró que el %GC, CC e IMC se relacionaron de forma inversa y significativa con el %DM (cm^3), señalando que por el aumento de 1DS de cada una de ellas,

disminuía el %DM alrededor de un 50,1%. Boyd, (22) en su estudio de mujeres pre – menopáusicas encontró una correlación negativa entre la sumatoria de pliegues y el %DM (cm²) (r: -0,53 p<0,001). Woolcott (28), en mujeres post – menopáusicas, encontró una correlación inversa entre medidas de adiposidad (%GC, CC e IMC) y porcentaje de área densa (r: - 0,40; - 0,46; - 0,43, respectivamente) y con el porcentaje de volumen denso (%DM) (r: - 0,33; - 0,31; - 0,31 respectivamente).

Los resultados obtenidos podrían ser explicados porque existe una fuerte asociación entre adiposidad y tejido no denso de la mama (tejido graso), que es mayor a la asociación entre adiposidad y tejido denso, por lo tanto, cuando se calcula el %DM en cm³ (tejido denso/tejido total), el denominador (tejido total: denso + no denso) posee una mayor presencia de adiposidad, por lo que al calcular el %DM, el porcentaje obtenido es más pequeño.

Por lo tanto, en términos absolutos nuestros resultados indican que la adiposidad se asocia a mayor DM (expresada en VD), pero se asocia a menor densidad mamaria en términos relativos (%DM). Existen autores que en el último tiempo han postulado que es el tejido fibroglandular absoluto el que se asocia a mayor riesgo (24). Por otro lado, las mujeres con mayor adiposidad tienen más tejido no denso lo que explicaría este menor %DM. El rol del tejido no denso en el riesgo de CM se desarrolla en profundidad en la siguiente sección.

Por último, los coeficientes de modelos, tanto crudos como ajustados, fueron muy similares, lo que nuevamente refleja que las covariables ejercieron una baja confusión. El modelo ajustado final explicó entre un 40 y 44% de la varianza del porcentaje de densidad mamaria. Las variables

“número de hijos” y “escolaridad” se asociaron de forma inversa y significativa con el %DM en el modelo final. En cambio, la variable “hábito tabáquico” se asoció de forma directa y significativa a un mayor %DM en el modelo final.

Relación entre medidas de adiposidad y volumen no denso (VND)

Este estudio encontró una relación positiva y significativa entre todas las medidas de adiposidad (%GC, CC e IMC) y el volumen no denso de la mama (VND), en consecuencia las mujeres que presentaron mayor %GC, mayor CC o mayor IMC obtuvieron más volumen no denso mamográfico. Los coeficientes de esta relación se interpretaron de la siguiente manera: un aumento de un 10% de grasa corporal, un incremento de 10 cm de CC y un cambio de 1Kg/m² para el IMC, resultaría en un aumento de 65%, 35% y 8% en el VND respectivamente. Con respecto a los coeficientes estandarizados, se pudo apreciar, al igual que con el VD y %DM, que existe una gran similitud entre ellos, con un posible mayor riesgo para la CC. Además, cuando se categorizaron las variables predictoras, los resultados fueron consistentes a aquellos encontrados con las variables de forma continua.

Estos resultados son consistentes con otros estudios. Woolcott (28), encontró una correlación positiva entre medidas de adiposidad (%GC, CC e IMC) con el área no densa (r: 0,53; 0,65 y 0,64 respectivamente) y con el volumen no denso (r: 0,51; 0,66 y 0,65) respectivamente. Boyd et al (22), encontró una correlación positiva y significativa entre el tejido no denso mamográfico (área no densa) y las variables “grasa corporal” e “IMC” (r: 0,624 p<0,0001 y r: 0,661 p<0,0001 respectivamente). Por último, Lokate et al (92), en un estudio caso control, observó que las mujeres en los quintiles superiores de área no densa presentaban un mayor IMC (Q1 vs Q5: 22,9

vs 30,0 kg/m²) .Cabe destacar que aunque existen diferencias en la forma de estimar las medidas de densidad mamaria, medidas de adiposidad y/o población objetivo, los resultados concuerdan con aquellos encontrados en el presente estudio.

Además, cabe destacar que los coeficientes de modelos tanto, crudos como ajustados, fueron muy similares, reflejando que las covariables en esta relación, también, ejercían una baja confusión y que el modelo final explicaba un 55 – 61% de la varianza en los modelos completos. Esta magnitud es mucho más amplia que aquella encontrada con el VD, esto se debe a que, como se mencionó anteriormente, la adiposidad presenta una relación más fuerte con el tejido no denso que con el tejido denso mamográfico. Además, sólo la variable “edad actual” se asoció en forma directa y significativa con el VND.

Actualmente, el rol del tejido no denso como factor de riesgo de cáncer de mama no se encuentra dilucidado. Algunos autores apoyan el hecho de que el tejido no denso ejerce un papel importante en el riesgo de cáncer de mama. Por ejemplo, Lokate (92), encontró que el tejido no denso también se asociaba al riesgo de cáncer de mama. Por consiguiente, concluyó que aquellas mujeres que tenían una mayor cantidad de ambos de tejidos, es decir, una mayor cantidad de tejido denso y tejido no denso, presentaban el mayor riesgo de cáncer de mama en comparación a aquellas mujeres con una menor cantidad de tejido denso y no denso (OR: 1,84). Por consiguiente, tanto el tejido denso como no denso tendrían un efecto independiente en el riesgo de cáncer de mama. Stone et al (93) no encontró asociación entre área no densa y cáncer de mama. Por el contrario, otros autores (94-95), observaron que el tejido no denso podría tener un efecto protector para el cáncer de mama. Los autores que postulan que el tejido no denso se asocia a

mayor riesgo de CM sugirieron que los mecanismos se deben a que el tejido graso, sobre todo a nivel local de la mama, secreta proteínas, estrógenos, insulina, leptina, entre otros, que aumenta la proliferación celular y el riesgo de cáncer de mama. Los autores que encontraron que el tejido no denso podría proteger, sugirieron que éste podría ser un factor protector “per se”, ya que el tejido no denso en la mamografía podría estar expresando la involución de los lóbulos mamarios que se asociarían a menor riesgo de CM. Esto es apoyado por Pettersson et al (95). Además, a pesar de la escasa evidencia, sugirieron que el tejido no denso podría ser un factor protector debido a que podría inhibir el crecimiento de células malignas (94, 96). Por lo tanto, debido a la escasa evidencia que existe sobre el efecto que podría tener el tejido no denso en el riesgo de cáncer de mama, resulta difícil dilucidar si las mujeres obesas tienen por esa vía un riesgo incrementado o disminuido. Se necesitan más estudios que esclarezcan esta relación.

Fortalezas y Debilidades

Este estudio presentó varias fortalezas. Las medidas de densidad mamaria (VD, VND y %DM) se estimaron a partir de las imágenes de mamografía realizada en un solo centro especializado con posterior lectura a través del software automático VOLPARA que no es operador dependiente, entrega información en tridimensional (cm^3) y distingue de mejor manera el tejido graso del tejido fibroglandular (73). En ese sentido, entrega una idea del espesor de la mama que no dan las medidas de densidad estimadas a través del área que han sido las tradicionalmente utilizadas. Esto podría explicar el por qué las medidas de densidad expresadas en volumen poseen una relación más fuerte con el riesgo de cáncer de mama en comparación con aquellas expresadas en área (71). Todas las variables del estudio, antropométricas (IMC y CC) y covariables (cuestionario) fueron obtenidas en un solo centro (Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos) por nutricionista

capacitadas que usaron procedimientos estandarizados. El %GC se estimó a través del impedanciómetro “Body Composition BC – 418” marca “Tanita”® el cual entrega datos precisos (97). Además, todos los datos fueron obtenidos de forma simultánea, es decir, se obtuvieron los datos de antropometría, se aplicó el cuestionario y se realizó la mamografía. Este estudio aunque de carácter transversal se inserta en una cohorte con lo que se pudo contar con información sobre variables gineco - obstétricas y socio demográfica con las cuales se pudo ajustar los análisis.

Por otro lado, presentó algunas limitaciones. Es un estudio transversal que estudió simultáneamente las variables de interés en la población de estudio, por lo tanto, no se puede asegurar la direccionalidad en éstas. Se necesitarían estudios longitudinales que corroboraran las asociaciones encontradas. Otra de las limitaciones, es que no se pudo obtener todas las mediciones de las 483 potenciales participantes; sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre aquellas que no fueron incluidas y las que finalmente participaron, en términos de edad, educación o IMC. Una tercera limitación fue el no poder contar con información de otras posibles variables confusoras como actividad física o dieta.

En conclusión, en mujeres pre – menopáusicas chilenas de estrato socio – económico medio bajo, las medidas de adiposidad estudiadas (%GC, CC e IMC) se relacionan positiva y significativa con el VD y VND y de forma inversa y significativa con el %DM. Las asociaciones con el VD tuvieron una magnitud menor en comparación con el VND. Al realizar ajustes por las covariables, no se aprecian cambios significativos en los coeficientes de regresión.

Se necesitan estudios adicionales para identificar los mecanismos biológicos entre estas relaciones y, sobre todo, estudios que ayuden a identificar el rol que cumple el tejido no denso mamográfico.



Este es el primer estudio latinoamericano que ha evaluado la relación entre adiposidad y densidad mamaria. Hasta ahora varios autores habían postulado que la adiposidad y la densidad mamaria afectaban el riesgo de cáncer de mama de forma independiente. Estos resultados abren un camino para la prevención de cáncer de mama distinto a los factores tradicionales. Las actuales políticas contra la obesidad podrían, también, ser beneficiosas para la prevención y disminución del riesgo de cáncer de mama a través de su rol en la densidad mamaria. Se necesitan más estudios especialmente longitudinales que corroboren la relación entre adiposidad y densidad mamaria y en sentido de menor riesgo de cáncer.

Referencias

1. Departamento de Estadística e Información de Salud D. Defunciones, Mortalidad observada y ajustada por tumores malignos según localización, por Región y sexo, Chile 200 - 2009. 2009; Available from: <http://webdeis.minsal.cl/estadisticas-mortalidad/>.
2. Cancer Incidence MaPWi. Incidence Breast Cancer, Chile. 2008; Available from: <http://globocan.iarc.fr/factsheet.asp#INCIDENCE>.
3. Pharoah PD, Day NE, Duffy S, Easton DF, Ponder BA. Family history and the risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis. *Int J Cancer*. 1997 May 29;71(5):800-9.
4. Kumar V AA, Fausto N. *Patología Estructural y Funcional*. Elsevier. 2005(Septima Edición, Madrid, España).
5. Tryggvadottir L, Tulinius H, Eyfjord JE, Sigurvinsson T. Breastfeeding and reduced risk of breast cancer in an Icelandic cohort study. *Am J Epidemiol*. 2001 Jul 1;154(1):37-42.
6. Cleland WH, Mendelson CR, Simpson ER. Effects of aging and obesity on aromatase activity of human adipose cells. *J Clin Endocrinol Metab*. 1985 Jan;60(1):174-7.
7. Siiteri PK. Adipose tissue as a source of hormones. *Am J Clin Nutr*. 1987 Jan;45(1 Suppl):277-82.
8. World Cancer research Fund/American Institute for Cancer Research. *Breast In: World Cancer research Fund/American Institute for Cancer Research e. Food, nutrition, physical activity, an the prevention of cancer: a global perspective.* . Washington, DC: AICR. 2007:289 - 98.
9. Bruning PF, Bonfrer JM, Hart AA, van Noord PA, van der Hoeven H, Collette HJ, et al. Body measurements, estrogen availability and the risk of human breast cancer: a case-control study. *Int J Cancer*. 1992 Apr 22;51(1):14-9.
10. Lahmann PH, Hoffmann K, Allen N, van Gils CH, Khaw KT, Tehard B, et al. Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*. 2004 Sep 20;111(5):762-71.
11. Tehard B, Clavel-Chapelon F. Several anthropometric measurements and breast cancer risk: results of the E3N cohort study. *Int J Obes (Lond)*. 2006 Jan;30(1):156-63.
12. Key TJ, Pike MC. The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*. 1988 Jan;24(1):29-43.
13. Sherman B, Wallace R, Bean J, Schlabaugh L. Relationship of body weight to menarcheal and menopausal age: implications for breast cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab*. 1981 Mar;52(3):488-93.
14. McCormack VA, dos Santos Silva I. Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Jun;15(6):1159-69.
15. Boyd NF, Jensen HM, Cooke G, Han HL. Relationship between mammographic and histological risk factors for breast cancer. *J Natl Cancer Inst*. 1992 Aug 5;84(15):1170-9.
16. Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Lingle WL, Degnim AC, Ghosh K, et al. Benign breast disease and the risk of breast cancer. *N Engl J Med*. 2005 Jul 21;353(3):229-37.
17. Dupont WD, Page DL. Risk factors for breast cancer in women with proliferative breast disease. *N Engl J Med*. 1985 Jan 17;312(3):146-51.
18. Boyd NF, Martin LJ, Yaffe MJ, Minkin S. Mammographic density and breast cancer risk: current understanding and future prospects. *Breast Cancer Res*. 2011 Dec;13(6):223.
19. Boyd NF, Rommens JM, Vogt K, Lee V, Hopper JL, Yaffe MJ, et al. Mammographic breast density as an intermediate phenotype for breast cancer. *Lancet Oncol*. 2005 Oct;6(10):798-808.

20. Stone J, Warren RM, Pinney E, Warwick J, Cuzick J. Determinants of percentage and area measures of mammographic density. *Am J Epidemiol*. 2009 Dec 15;170(12):1571-8.
21. Boyd NF, Martin LJ, Sun L, Guo H, Chiarelli A, Hislop G, et al. Body size, mammographic density, and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2006 Nov;15(11):2086-92.
22. Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, Little LE, Yaffe MJ, Tritchler DL. The relationship of anthropometric measures to radiological features of the breast in premenopausal women. *Br J Cancer*. 1998 Nov;78(9):1233-8.
23. Diorio C, Pollak M, Byrne C, Masse B, Hebert-Croteau N, Yaffe M, et al. Levels of C-peptide and mammographic breast density. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Nov;14(11 Pt 1):2661-4.
24. Haars G, van Noord PA, van Gils CH, Grobbee DE, Peeters PH. Measurements of breast density: no ratio for a ratio. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2005 Nov;14(11 Pt 1):2634-40.
25. Reeves KW, Stone RA, Modugno F, Ness RB, Vogel VG, Weissfeld JL, et al. Longitudinal association of anthropometry with mammographic breast density in the Study of Women's Health Across the Nation. *Int J Cancer*. 2009 Mar 1;124(5):1169-77.
26. Heng D, Gao F, Jong R, Fishell E, Yaffe M, Martin L, et al. Risk factors for breast cancer associated with mammographic features in Singaporean chinese women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2004 Nov;13(11 Pt 1):1751-8.
27. Tseng M, Byrne C. Adiposity, adult weight gain and mammographic breast density in US Chinese women. *Int J Cancer*. 2011 Jan 15;128(2):418-25.
28. Woolcott CG, Cook LS, Courneya KS, Boyd NF, Yaffe MJ, Terry T, et al. Associations of overall and abdominal adiposity with area and volumetric mammographic measures among postmenopausal women. *Int J Cancer*. Jul 15;129(2):440-8.
29. Dorgan JF, Klifa C, Shepherd JA, Egleston BL, Kwitrovich PO, Jr., Himes JH, et al. Height, adiposity and body fat distribution and breast density in young women. *Breast Cancer Res*. 2012 Jul 13;14(4):R107.
30. Howlader N, Noone AM, Krapcho M, Neyman N, Aminou R, Altekruse SF, et al. SEER, Cancer Statistics Review, 1975 - 2009 (Vintage 2009 Populations). National Cancer Institute. 2011.
31. http://seer.cancer.gov/csr/1975_2009_pops09.
32. Muñoz A. Cáncer: genes y Nuevas Terapias.: Editorial Elice; 1997.
33. Hoskins KF, Stopfer JE, Calzone KA, Merajver SD, Rebbeck TR, Garber JE, et al. Assessment and counseling for women with a family history of breast cancer. A guide for clinicians. *JAMA*. 1995 Feb 15;273(7):577-85.
34. <http://seer.cancer.gov/statfacts/html/breast.html>.
35. Cauley JA, Gutai JP, Kuller LH, LeDonne D, Powell JG. The epidemiology of serum sex hormones in postmenopausal women. *Am J Epidemiol*. 1989 Jun;129(6):1120-31.
36. McTiernan A, Rajan KB, Tworoger SS, Irwin M, Bernstein L, Baumgartner R, et al. Adiposity and sex hormones in postmenopausal breast cancer survivors. *J Clin Oncol*. 2003 May 15;21(10):1961-6.
37. Rosato V, Bosetti C, Talamini R, Levi F, Montella M, Giacosa A, et al. Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol*. 2011 Mar 23.
38. Porto LA, Lora KJ, Soares JC, Costa LO. Metabolic syndrome is an independent risk factor for breast cancer. *Arch Gynecol Obstet*. 2011 Nov;284(5):1271-6.
39. Swanson CA, Coates RJ, Schoenberg JB, Malone KE, Gammon MD, Stanford JL, et al. Body size and breast cancer risk among women under age 45 years. *Am J Epidemiol*. 1996 Apr 1;143(7):698-706.

40. Friedenreich CM. The role of physical activity in breast cancer etiology. *Semin Oncol.* 2010 Jun;37(3):297-302.
41. Michels KB, Terry KL, Willett WC. Longitudinal study on the role of body size in premenopausal breast cancer. *Arch Intern Med.* 2006 Nov 27;166(21):2395-402.
42. Tehard B, Lahmann PH, Riboli E, Clavel-Chapelon F. Anthropometry, breast cancer and menopausal status: use of repeated measurements over 10 years of follow-up-results of the French E3N women's cohort study. *Int J Cancer.* 2004 Aug 20;111(2):264-9.
43. Vatten LJ, Kvinnsland S. Prospective study of height, body mass index and risk of breast cancer. *Acta Oncol.* 1992;31(2):195-200.
44. Hu YH, Nagata C, Shimizu H, Kaneda N, Kashiki Y. Association of body mass index, physical activity, and reproductive histories with breast cancer: a case-control study in Gifu, Japan. *Breast Cancer Res Treat.* 1997 Mar;43(1):65-72.
45. Enriori CL, Orsini W, del Carmen Cremona M, Etkin AE, Cardillo LR, Reforzo-Membrives J. Decrease of circulating level of SHBG in postmenopausal obese women as a risk factor in breast cancer: reversible effect of weight loss. *Gynecol Oncol.* 1986 Jan;23(1):77-86.
46. Sonnenschein E, Toniolo P, Terry MB, Bruning PF, Kato I, Koenig KL, et al. Body fat distribution and obesity in pre- and postmenopausal breast cancer. *Int J Epidemiol.* 1999 Dec;28(6):1026-31.
47. Muti P, Stanulla M, Micheli A, Krogh V, Freudenheim JL, Yang J, et al. Markers of insulin resistance and sex steroid hormone activity in relation to breast cancer risk: a prospective analysis of abdominal adiposity, sebum production, and hirsutism (Italy). *Cancer Causes Control.* 2000 Sep;11(8):721-30.
48. Kaaks R, Van Noord PA, Den Tonkelaar I, Peeters PH, Riboli E, Grobbee DE. Breast-cancer incidence in relation to height, weight and body-fat distribution in the Dutch "DOM" cohort. *Int J Cancer.* 1998 May 29;76(5):647-51.
49. Huang Z, Willett WC, Colditz GA, Hunter DJ, Manson JE, Rosner B, et al. Waist circumference, waist:hip ratio, and risk of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Am J Epidemiol.* 1999 Dec 15;150(12):1316-24.
50. Palmer JR, Adams-Campbell LL, Boggs DA, Wise LA, Rosenberg L. A prospective study of body size and breast cancer in black women. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Sep;16(9):1795-802.
51. Harris HR, Willett WC, Terry KL, Michels KB. Body fat distribution and risk of premenopausal breast cancer in the Nurses' Health Study II. *J Natl Cancer Inst.* 2011 Feb 2;103(3):273-8.
52. Harvie M, Hooper L, Howell AH. Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. *Obes Rev.* 2003 Aug;4(3):157-73.
53. Connolly BS, Barnett C, Vogt KN, Li T, Stone J, Boyd NF. A meta-analysis of published literature on waist-to-hip ratio and risk of breast cancer. *Nutr Cancer.* 2002;44(2):127-38.
54. Cikim AS, Ozbey N, Sencer E, Molvalilar S, Orhan Y. Associations among sex hormone binding globulin concentrations and characteristics of the metabolic syndrome in obese women. *Diabetes Nutr Metab.* 2004 Oct;17(5):290-5.
55. Sherif K, Kushner H, Falkner BE. Sex hormone-binding globulin and insulin resistance in African-American women. *Metabolism.* 1998 Jan;47(1):70-4.
56. Hajamor S, Despres JP, Couillard C, Lemieux S, Tremblay A, Prud'homme D, et al. Relationship between sex hormone-binding globulin levels and features of the metabolic syndrome. *Metabolism.* 2003 Jun;52(6):724-30.

57. Laing I, Olukoga AO, Gordon C, Boulton AJ. Serum sex-hormone-binding globulin is related to hepatic and peripheral insulin sensitivity but not to beta-cell function in men and women with Type 2 diabetes mellitus. *Diabet Med.* 1998 Jun;15(6):473-9.
58. Mulligan AM, O'Malley FP, Ennis M, Fantus IG, Goodwin PJ. Insulin receptor is an independent predictor of a favorable outcome in early stage breast cancer. *Breast Cancer Res Treat.* 2007 Nov;106(1):39-47.
59. Chappell J, Leitner JW, Solomon S, Golovchenko I, Goalstone ML, Draznin B. Effect of insulin on cell cycle progression in MCF-7 breast cancer cells. Direct and potentiating influence. *J Biol Chem.* 2001 Oct 12;276(41):38023-8.
60. Milazzo G, Giorgino F, Damante G, Sung C, Stampfer MR, Vigneri R, et al. Insulin receptor expression and function in human breast cancer cell lines. *Cancer Res.* 1992 Jul 15;52(14):3924-30.
61. Cullen KJ, Yee D, Sly WS, Perdue J, Hampton B, Lippman ME, et al. Insulin-like growth factor receptor expression and function in human breast cancer. *Cancer Res.* 1990 Jan 1;50(1):48-53.
62. Huang WY, Newman B, Millikan RC, Schell MJ, Hulka BS, Moorman PG. Hormone-related factors and risk of breast cancer in relation to estrogen receptor and progesterone receptor status. *Am J Epidemiol.* 2000 Apr 1;151(7):703-14.
63. Colditz GA, Rosner BA, Chen WY, Holmes MD, Hankinson SE. Risk factors for breast cancer according to estrogen and progesterone receptor status. *J Natl Cancer Inst.* 2004 Feb 4;96(3):218-28.
64. Fagherazzi G, Chabbert-Buffet N, Fabre A, Guillas G, Boutron-Ruault MC, Mesrine S, et al. Hip circumference is associated with the risk of premenopausal ER-/PR- breast cancer. *Int J Obes (Lond).* 2012 Mar;36(3):431-9.
65. Rose DP, Komninou D, Stephenson GD. Obesity, adipocytokines, and insulin resistance in breast cancer. *Obes Rev.* 2004 Aug;5(3):153-65.
66. Klein S, Coppack SW, Mohamed-Ali V, Landt M. Adipose tissue leptin production and plasma leptin kinetics in humans. *Diabetes.* 1996 Jul;45(7):984-7.
67. Rose DP, Gilhooly EM, Nixon DW. Adverse effects of obesity on breast cancer prognosis, and the biological actions of leptin (review). *Int J Oncol.* 2002 Dec;21(6):1285-92.
68. Harris HR, Tamimi RM, Willett WC, Hankinson SE, Michels KB. Body size across the life course, mammographic density, and risk of breast cancer. *Am J Epidemiol.* 2011 Oct 15;174(8):909-18.
69. Boyd NF, Martin LJ, Yaffe M, Minkin S. Mammographic density. *Breast Cancer Res.* 2009;11 Suppl 3:S4.
70. Boyd NF, Guo H, Martin LJ, Sun L, Stone J, Fishell E, et al. Mammographic density and the risk and detection of breast cancer. *N Engl J Med.* 2007 Jan 18;356(3):227-36.
71. Shepherd JA, Kerlikowske K, Ma L, Dwyer F, Fan B, Wang J, et al. Volume of mammographic density and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2011 Jul;20(7):1473-82.
72. Byng JW, Boyd NF, Fishell E, Jong RA, Yaffe MJ. The quantitative analysis of mammographic densities. *Phys Med Biol.* 1994 Oct;39(10):1629-38.
73. <http://www.volparadensity.com/clinicians/>.
74. Byrne C, Schairer C, Wolfe J, Parekh N, Salane M, Brinton LA, et al. Mammographic features and breast cancer risk: effects with time, age, and menopause status. *J Natl Cancer Inst.* 1995 Nov 1;87(21):1622-9.

75. Milanese TR, Hartmann LC, Sellers TA, Frost MH, Vierkant RA, Maloney SD, et al. Age-related lobular involution and risk of breast cancer. *J Natl Cancer Inst.* 2006 Nov 15;98(22):1600-7.
76. Boyd NF, Lockwood GA, Byng JW, Trichler DL, Yaffe MJ. Mammographic densities and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1998 Dec;7(12):1133-44.
77. Martin LJ, Boyd NF. Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res.* 2008;10(1):201.
78. Vachon CM, Kuni CC, Anderson K, Anderson VE, Sellers TA. Association of mammographically defined percent breast density with epidemiologic risk factors for breast cancer (United States). *Cancer Causes Control.* 2000 Aug;11(7):653-62.
79. Boyd N, Martin L, Stone J, Little L, Minkin S, Yaffe M. A longitudinal study of the effects of menopause on mammographic features. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2002 Oct;11(10 Pt 1):1048-53.
80. Boyd NF, Connelly P, Byng J, Yaffe M, Draper H, Little L, et al. Plasma lipids, lipoproteins, and mammographic densities. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 1995 Oct-Nov;4(7):727-33.
81. Lorincz AM, Sukumar S. Molecular links between obesity and breast cancer. *Endocr Relat Cancer.* 2006 Jun;13(2):279-92.
82. Vona-Davis L, Howard-McNatt M, Rose DP. Adiposity, type 2 diabetes and the metabolic syndrome in breast cancer. *Obes Rev.* 2007 Sep;8(5):395-408.
83. Gallagher D, Heymsfield SB, Heo M, Jebb SA, Murgatroyd PR, Sakamoto Y. Healthy percentage body fat ranges: an approach for developing guidelines based on body mass index. *Am J Clin Nutr.* 2000 Sep;72(3):694-701.
84. WHO SdIT. *Dieta, Nutrición y Prevención de Enfermedades Crónicas. Informe de una Comisión Mixta de Expertos OMS/FAO.* 2003:76.
85. Ursin G, Parisky YR, Pike MC, Spicer DV. Mammographic density changes during the menstrual cycle. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2001 Feb;10(2):141-2.
86. <http://www.cscu.cornell.edu/news/statnews/stnews83.pdf>. 2012.
87. <http://www.albany.edu/faculty/kretheme/PAD705/SupportMat/StandardizedCeof.pdf>.
88. Lokate M, Kallenberg MG, Karssemeijer N, Van den Bosch MA, Peeters PH, Van Gils CH. Volumetric breast density from full-field digital mammograms and its association with breast cancer risk factors: a comparison with a threshold method. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Dec;19(12):3096-105.
89. Jeffreys M, Warren R, Highnam R, Davey Smith G. Breast cancer risk factors and a novel measure of volumetric breast density: cross-sectional study. *Br J Cancer.* 2008 Jan 15;98(1):210-6.
90. McCormack VA, Highnam R, Perry N, dos Santos Silva I. Comparison of a new and existing method of mammographic density measurement: intramethod reliability and associations with known risk factors. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2007 Jun;16(6):1148-54.
91. Aitken Z, McCormack VA, Highnam RP, Martin L, Gunasekara A, Melnichouk O, et al. Screen-film mammographic density and breast cancer risk: a comparison of the volumetric standard mammogram form and the interactive threshold measurement methods. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010 Feb;19(2):418-28.
92. Lokate M, Peeters PH, Peelen LM, Haars G, Veldhuis WB, van Gils CH. Mammographic density and breast cancer risk: the role of the fat surrounding the fibroglandular tissue. *Breast Cancer Res.* 2011;13(5):R103.
93. Stone J, Ding J, Warren RM, Duffy SW, Hopper JL. Using mammographic density to predict breast cancer risk: dense area or percentage dense area. *Breast Cancer Res.* 2010;12(6):R97.

94. Stuedal A, Ma H, Bernstein L, Pike MC, Ursin G. Does breast size modify the association between mammographic density and breast cancer risk? *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2008 Mar;17(3):621-7.
95. Pettersson A, Hankinson SE, Willett WC, Lagiou P, Trichopoulos D, Tamimi RM. Nondense mammographic area and risk of breast cancer. *Breast Cancer Res.* 2011;13(5):R100.
96. Johnston PG, Rondinone CM, Voeller D, Allegra CJ. Identification of a protein factor secreted by 3T3-L1 preadipocytes inhibitory for the human MCF-7 breast cancer cell line. *Cancer Res.* 1992 Dec 15;52(24):6860-5.
97. <http://www.tanita.com/en/bc-418/>.