



UNIVERSIDAD DE CHILE

INSTITUTO DE NUTRICIÓN Y TECNOLOGÍA DE LOS ALIMENTOS (INTA)

UNIVERSIDAD DE CHILE



ASOCIACION ENTRE SINDROME METABOLICO Y DENSIDAD MAMARIA EN MUJERES PREMENOPAUSICAS CHILENAS

Tesis presentada al Instituto de Nutrición y Tecnología de los Alimentos (INTA) de la
Universidad de Chile, para optar al Grado de Magíster en Nutrición y Alimentos, Mención
Promoción de la Salud y Prevención de Enfermedades asociadas a la Nutrición

Ángela Martínez Arroyo

Alumna

Dra. María Luisa Garmendia

Tutora de Tesis

SANTIAGO, DICIEMBRE 2013

Índice

I.	Resumen	3
II.	Introducción.....	4
III.	Marco teórico	6
IV.	Justificación del proyecto	18
V.	Hipótesis	19
VI.	Objetivos.....	¡Error! Marcador no definido.
1.	Objetivo general	19
2.	Objetivos específicos	19
VII.	Diseño y Metodología.....	20
Diseño		20
Universo y muestra.....		20
Tamaño de Muestra.....		20
Variables: Definición y Operacionalización		21
Recolección de datos.....		23
VIII.	Aspectos éticos	25
IX.	Trabajo de Campo.....	26
X.	Análisis	28
XI.	Resultados	29
XII.	Discusión.....	40
XIII.	Conclusión	48
XIV.	Bibliografía.....	49
XV.	Anexo.....	53

I RESUMEN

Antecedentes: El Cáncer de mama es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres chilenas. La densidad mamaria se ha considerado el mayor predictor del riesgo, independiente de la edad y estado menopáusico. Alteraciones como hiperinsulinemia e insulino resistencia, característicos del Síndrome Metabólico, se han propuesto como posibles mecanismos y asociado a un mayor riesgo de cáncer de mama. Existe escasa evidencia sobre la asociación entre Síndrome Metabólico y la Densidad Mamaria como predictor del riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas. Los estudios que han revisado esta relación han utilizado el porcentaje de densidad mamaria y no medidas absolutas de densidad.

Objetivo: Evaluar la relación entre Síndrome Metabólico (SM) y Densidad Mamográfica (DM) medida a través de volumen denso (cm^3) en mujeres premenopáusicas chilenas.

Diseño: observacional, analítico de corte transversal.

Metodología: Se estudiaron 368 mujeres (edad \bar{X} 35 años, DS:6.4), participantes de la cohorte DERCAM. Se realizaron mediciones antropométricas (peso, talla, circunferencia de cintura), presión arterial y metabólicas. Las variables sociodemográficas y ginecobstétricas se registraron en un cuestionario. Se estimó la DM: volumen denso (VD) mediante una mamografía digital bilateral, aplicando el software Volpara. El SM (3 o más criterios presentes: circunferencia de cintura ≥ 88 cm, glicemia en ayunas ≥ 100 mg/dL, colesterol HDL < 50 mg/dL, triglicéridos ≥ 150 mg/dL y presión arterial ≥ 130 mm/Hg sistólica y/ó ≥ 85 mm/Hg diastólica) se definió según los criterios de NCEP ATPIII. La asociación entre SM Y la DM se estimó a través de modelos de regresión lineal ajustados por covariables. Se consideró significativo un $p < 0.05$.

Resultados: El IMC promedio fue de 28.2 kg/m^2 , 63% presentó obesidad abdominal y 80% HDL alterado. Una de cada cuatro mujeres presentó SM. El promedio de VD fue de 59.1 cm^3 (DS=40.3) en mujeres sin SM, comparado con el promedio de VD 66.7 cm^3 (DS=34.6) con SM. El SM no se asoció a un mayor VD ni en modelos crudos ni en ajustados (coef: 3.05 IC 95%-8.9 a 14.9). El único componente que se asoció a un mayor VD fue la adiposidad abdominal incluso después de ajustar por IMC (coef: 14.3 IC 95% 3.1 a 25.7). Se encontró una tendencia de un mayor VD a medida que aumentan el número de componentes del SM (p-tendencia: 0.012)

Conclusión: Nuestros resultados no apoyan la relación entre SM y medidas absolutas de DM como es el VD. La relación entre adiposidad abdominal y VD y cómo esta puede influir en el futuro riesgo de cáncer de mama debiera ser profundizada.

Palabras clave: Síndrome Metabólico, Densidad Mamográfica, Volumen Denso, Premenopáusicas.

II INTRODUCCION

Chile se encuentra en una etapa de postransición epidemiológica, caracterizada por un aumento de enfermedades crónicas no transmisibles. Los tumores malignos son la segunda causa de muerte en chilenos y el cáncer de mama es el más frecuente, además de ser la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en Chile y en el mundo [1].

Si bien las causas que producen el cáncer de mama son desconocidas, se sabe que existen ciertos factores que aumentan el riesgo de padecer esta enfermedad como: una mayor edad, historia familiar de primer grado y presencia de mutación de genes BRCA-1 y BRCA-2. Existen otros factores de riesgo gineco-obstétricos como la nuliparidad, primer embarazo a una edad tardía, edad temprana de la menarquía o una menopausia tardía y uso de estrógenos exógenos [2].

Factores nutricionales y metabólicos que se han relacionado al cáncer de mama son la obesidad, que se asocia a un mayor riesgo en mujeres postmenopáusicas, en cambio en premenopáusicas se ha visto tener un rol protector. El efecto del índice de masa corporal (IMC) en la asociación con el cáncer de mama puede ser explicada por la relación entre grasa corporal, resistencia a la insulina, secreción de IGF-I, alteraciones de adipoquinas y por una mayor disponibilidad de los estrógenos a causa de la aromatización de los andrógenos en el tejido adiposo en el caso de obesas postmenopáusicas; sin embargo en premenopáusicas la evidencia es de carácter probable ya que los mecanismos propuestos son especulativos [3].

La densidad mamaria corresponde al tejido fibroglandular que es radio denso en la mamografía, se ha considerado el mayor predictor del riesgo de cáncer de mama. Se ha reportado que mujeres con una densidad mayor al 75% tienen 4 a 6 veces más riesgo de cáncer de mama en comparación con las que presentan menos del 10%, independiente de la edad y estado menopáusico [4].

El Síndrome Metabólico se ha definido como un conjunto de alteraciones metabólicas: obesidad de distribución central, disminución lipoproteínas de alta densidad (C-HDL), elevación de las concentraciones de triglicéridos (TG), aumento de la presión arterial (PA) e hiperglicemia en ayunas. Alteraciones como hiperinsulinemia e insulino resistencia características del SM, son algunos de los mecanismos propuestos en la asociación entre el Síndrome Metabólico y Cáncer de Mama; donde los resultados más consistentes han sido para mujeres postmenopáusicas con un mayor riesgo, en cambio en premenopáusicas su relación es inconsistente [5, 6].

La evidencia de la relación entre Síndrome Metabólico y la Densidad Mamográfica (DM) como predictor del riesgo de cáncer de mama es escasa y controversial [7, 8]. Las estimaciones de la

densidad mamográfica en estudios han sido por medio de una estimación porcentual y no por mediciones absolutas de volumen denso mamario, lo que podría cambiar la direccionalidad de las asociaciones encontradas (mujeres con presencia de SM tienen menor porcentaje de densidad mamográfica que sus pares sin SM).

Este estudio tiene como propósito evaluar la asociación entre **Síndrome Metabólico (SM)** y la **Densidad Mamográfica (DM) medida como volumen denso absoluto**, que es considerada el principal predictor del riesgo de Cáncer de Mama según estudios epidemiológicos. A continuación se detallará en este marco teórico algunos datos de: Epidemiología del cáncer de mama, Factores de Riesgo de Cáncer de Mama (no modificables, gineco-obstétricos, ambientales y metabólicos), Densidad Mamográfica como predictor del riesgo de Cáncer de mama y la evidencia existente de su relación con el SM.

III MARCO TEORICO

Epidemiología del Cáncer de Mama

El cambio del perfil epidemiológico de la población chilena junto con el aumento de la esperanza de vida al nacer, ha provocado el aumento de las enfermedades crónicas como el cáncer, constituyendo un importante problema de salud pública en términos de morbi-mortalidad [1].

En Chile los indicadores de salud del año 2009, muestran que en el país la primera causa de muerte por grandes grupos está constituida por las enfermedades del sistema circulatorio, con una tasa observada de 146,7 por 100.000 habitantes, seguida por los tumores malignos, con una tasa observada de 133,7 por 100.000 habitantes[1].

Según el informe de GLOBOCAN 2008, el Cáncer de Mama es el cáncer más frecuente entre las mujeres a nivel mundial con 1,38 millones de casos nuevos y ocupa el primer lugar entre todos los cánceres (23% del total de cánceres), con una tasa de incidencia estandarizada de 38,9 por 100.000 mujeres. Además es la primera causa de muerte por cáncer en la mujer, con una tasa estandarizada 13,7 por 100.000 y se estima que anualmente fallecen 458.503 mujeres; sin haber grandes diferencias entre regiones desarrolladas y en vías de desarrollo[9].

Para Sudamérica, la misma fuente estima una tasa de mortalidad estandarizada por edad de 13,2 por 100.000 mujeres y una tasa de incidencia estandarizada por edad de 44,3 por 100.000, lo que se traduciría en que anualmente fallecerían 27.060 mujeres y se producirían 88.400 casos nuevos en este continente[9].

En Chile este perfil no difiere del resto del mundo, el cáncer de mama ocupa el primer lugar entre los cánceres que afectan a las mujeres chilenas, con una tasa de incidencia estimada según GLOBOCAN de 40,1 por 100.000[9]. La mortalidad aumenta con la edad, de 6 casos entre los 25-29 años, 135 casos entre los 50-54 años, llegando a 300 muertes a los 80 y más años durante el año 2009[10].

La mortalidad por cáncer de mama estos 10 últimos años ha ido en aumento, con una tasa de mortalidad observada de 13,2 en el año 2000 a un 15,7 por 100.000 mujeres para el año 2009[10]. La tasa de Años de Vida Potenciales Perdidos (AVPP) por cáncer de mama en la mujer es de 100 por 100.000, ocupando el segundo lugar después de cáncer cervicouterino [11].

En Chile, el cáncer de mama en mayores de 15 años de edad fue incorporado al primer Régimen de Garantía Explícitas en Salud desde el año 2005 y actualmente está entre las 7 patologías prioritarias de vigilancia epidemiológica en el país[12].

Factores de riesgo de Cáncer de mama:

Los factores de riesgo de cáncer de mama son de origen multifactorial, donde se conjugan tanto factores ambientales y/o genéticos que serán revisados a continuación.

La **edad** es uno de los factores de riesgo mejor documentados, a mayor edad mayor es el riesgo[13]. La **historia familiar de primer grado de cáncer de mama** también es considerada un importante factor de riesgo. La cohorte de salud de las enfermeras mostró que las mujeres con antecedentes de primer grado de cáncer de mama tienen un 50% mayor riesgo de cáncer que aquellas sin historia familiar[14].

Solo un 5%-10% de los carcinomas mamarios son atribuibles a **mutaciones genéticas**. Las mujeres portadoras de mutaciones en los genes BRCA1 y BRC2 tienen entre un 60%-85% más de riesgo de desarrollar cáncer de mama durante su vida, teniendo un mayor riesgo de cáncer a edades más tempranas las mujeres con mutaciones en BRCA1[15].

Estudios prospectivos han demostrado que el riesgo de desarrollar cáncer de mama está relacionado con la exposición a los niveles de **hormonas sexuales endógenas** producidas por los ovarios (estrógenos y progesterona)[16]. Se han reconocido factores reproductivos que incrementan la duración y/o exposición a las hormonas ováricas, que estimulan el crecimiento celular; los cuales se han asociado con un incremento del riesgo de cáncer de mama. El **inicio temprano de menarquía** (<12 años), una **menopausia tardía** (>55 años), la **nuliparidad** y una **edad tardía para el primer hijo** (> 30 años), incrementan el riesgo de cáncer de mama. En cambio un **mayor número de hijos** y un mayor tiempo de **lactancia materna** durante la vida, son considerados factores protectores [2, 17]. El embarazo y la lactancia materna pueden reducir el número de ciclos menstruales de una mujer durante su vida y por lo tanto su exposición acumulativa a las hormonas endógenas. Además, el embarazo y la lactancia materna tienen efectos directos sobre las células de la mama, haciendo que se diferencien o maduren. Estas células diferenciadas son más resistentes a convertirse o transformarse en células cancerígenas que las células que no han sido sometidas a esta diferenciación[18].

Factores de riesgo relacionados con los estilos de vida

Entre los factores relacionados a estilos de vida, como un buen **nivel socioeconómico o alto nivel educacional** se ha asociado con un aumento del riesgo de cáncer de mama entre las mujeres, probablemente debido a un distinto comportamiento reproductivo [19].

Las asociaciones entre **actividad física** como factor protector de cáncer de mama se ha evidenciado para las personas que realizan actividades de tipo recreativas de intensidad moderada a intensa, sostenidas a lo largo de la vida y realizadas regularmente [20].

Los estudios de **dieta e ingesta de alimentos** mantienen hasta ahora resultados controversiales. En general en los estudios observacionales se ha evidenciado un posible factor protector con una ingesta alta de las frutas y verduras. Alimentos o nutrientes que aumentan el riesgo se han identificado el alto consumo de carnes rojas, lácteos altos en grasas y en general el alto consumo de grasas saturadas. 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 y cáncer de mama. El hábito **tabáquico** como el consumo de **alcohol**, al igual que en otros tipos de cáncer se han considerados factores de riesgo [21].

Factores Nutricionales, Metabólicos y Cáncer de mama

La prevalencia de **obesidad** en mujeres ha ido en aumento al igual que la prevalencia de cáncer de mama, convirtiéndose en un problema de salud pública. En los últimos años hay un aumento de la evidencia respecto a la relación de la obesidad, factores nutricionales y metabólicos con cáncer de mama.

La evidencia epidemiológica entre obesidad y cáncer de mama es controversial, ya que existe evidencia convincente de que la obesidad es un factor de riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas; por otro lado en premenopáusicas la obesidad se comporta como un factor protector, pero su evidencia es probable ya que los mecanismos propuestos son especulativos[3, 22]. Van den Brandt 2000, en el análisis de siete estudios prospectivos, mostró que mujeres premenopáusicas con un IMC superior de 31 kg /mt², tuvieron un RR: 0,54 (IC 95%0,34-0,85) en comparación con las mujeres con un IMC menor a 21 kg/mt². Mujeres postmenopáusicas, el RR no aumentó más cuando el IMC supera 28 kg / m², el RR de estas mujeres fue de 1,26 (IC95%: 1,09-1,46)[23].

Si bien los mecanismos de la asociación entre mayor IMC y CM son poco conocidos se ha propuesto que las mujeres premenopáusicas poseen una mayor cantidad de estrógenos que son producidos por los ovarios, en comparación con las mujeres postmenopáusicas donde la fuente principal de éstos es el tejido adiposo. El exceso de tejido adiposo en postmenopáusicas aumenta el estrógeno endógeno circulante debido a la aromatización de andrógenos en tejido graso periférico, es decir presentan una mayor exposición de estos, además la obesidad en estas mujeres se asocia a menores niveles de sex hormone binding globuline (SHBG) lo que podría aumentar los niveles circulantes de estrógeno libre que se asocian a un mayor riesgo de cáncer de mama [24]. La hipótesis del rol protector de la obesidad en premenopáusicas apunta a que son más propensas a presentar ciclos anovulatorios menstruales con un rápido clearance de estrógeno libre en el hígado, en comparación a las mujeres con estado nutricional normal, lo que podría llevar a un menor nivel de estrógenos y progesterona circulante, por lo tanto una menor exposición [25, 26].

La distribución de la **adiposidad abdominal** se ha propuesto ser un buen predictor del riesgo de cáncer de mama ya que se relaciona con cambios metabólicos y hormonales como hiperinsulinemia, menores niveles de globulinas sensible a hormonas sexuales y mayores niveles de estradiol y cada uno de estos cambios se han asociado a un mayor riesgo de cáncer de mama postmenopáusico [27]. Estudios prospectivos han mostrado que la circunferencia de cintura y el índice cintura cadera son un factor de riesgo de CM en premenopáusicas [22, 28]. Sin embargo el Reporte de Dieta y Cáncer del WCRF/AICR refiere que la evidencia de esta asociación es probable solo para mujeres postmenopáusicas [3].

La evidencia biológica sugiere que la **glucosa** puede desempeñar un papel directo en el desarrollo de cáncer de mama, favoreciendo la "selección" de células malignas que utilizan la glucosa para la proliferación, además la glucosa puede apoyar procesos cancerígenos mediante la generación de radicales libres y la inducción de daño oxidativo al DNA de las enzimas implicadas en la reparación y la transformación de ADN. La **insulina** tiene un efecto mitógeno sobre las células del epitelio mamario y se ha observado que el receptor de insulina está sobre expresado en los tejidos con cáncer de mama. Los niveles de insulina pueden influir en la biodisponibilidad de **IGF-I** que está altamente regulada por la hormona del crecimiento. El IGF-I estimula múltiples respuestas celulares que están relacionados con el crecimiento, incluyendo la síntesis de ADN, ARN y proteínas celulares. Existe evidencia de que los estrógenos aumentan los niveles de IGF-I celular y este regula las respuestas a los estrógenos a nivel del receptor. También encontramos que la mayoría de estos factores relacionados con el metabolismo de la glucosa y del patrón de IGF-I se asocia con un mayor riesgo de cáncer en mujeres postmenopáusicas obesas [29].

La obesidad se asocia con **hiperinsulinemia, resistencia a la insulina** y alteraciones en los niveles de adipoquinas. La **leptina** se ha establecido que tienen un efecto mitógeno que está asociada con un mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama antes y después de la menopausia. Un HOMA elevado y bajos niveles de **adiponectina**, se asocian con una mayor mortalidad del cáncer de mama [29].

El efecto del IMC en la asociación con cáncer de mama puede ser explicada por la relación entre grasa corporal, resistencia a la insulina, secreción de IGF-I, alteraciones de adipoquinas y por una mayor disponibilidad de los estrógenos a causa de la aromatización de los andrógenos en el tejido adiposo [30, 31].

Niveles elevados de **lipoproteínas de alta densidad(C-HDL) \geq 60 mg/dL**, se asociaron con un menor riesgo de cáncer de mama en mujeres premenopáusicas OR: 0,49 (IC 95%, 0.35-0.68)[32, 33]. En mujeres postmenopáusicas, niveles de **triglicéridos \geq 150 mg/dL** se asociaron a un mayor riesgo OR: 1,96 (IC95%:1,29-2,98). En postmenopáusicas tanto los niveles alterados de triglicéridos y C-HDL en conjunto se asociaron a un mayor riesgo OR: 1,87 (IC95% 1,12-3,17). Cuando se estratificó según IMC, se encontró una asociación positiva entre niveles alterados de C-HDL y TG OR: 3,67 (IC95% 1,71-7,84) y cáncer de mama sólo en las premenopáusicas con IMC<23.0 kg /m² [33].

Si bien el aumento de la prevalencia de **hipertensión** arterial también se relaciona con la obesidad, no hay evidencia convincente de su relación con el cáncer de mama [34]. Se ha visto un aumento del riesgo de cáncer de mama invasivo en personas con uso a largo plazo (\geq 5 años) antihipertensivos, y esto parece estar confinado a cáncer de mama receptores de estrógenos positivos y las mujeres más jóvenes [35].

Síndrome Metabólico y Cáncer de Mama

Los factores de riesgo cardio-metabólicos mencionados anteriormente han sido objeto de estudios estos últimos años, relacionándolos en su conjunto como **Síndrome Metabólico (SM)** [36]. Se denomina SM entonces al conjunto de alteraciones metabólicas: obesidad de distribución central, disminución C- HDL, la elevación de las concentraciones de TG, aumento de la presión arterial (PA) e hiperglucemia en ayunas. La clasificación para el diagnóstico de SM más comúnmente utilizada es la clasificación NCEP ATPIII, la cual define SM la presencia de 3 o más de los siguientes componentes [37]:

Componentes	Puntos de corte
Circunferencia de Cintura	Hombres ≥ 102 cm Mujeres ≥ 88 cm
Colesterol HDL	Hombres ≤ 40 mg/dl Mujeres ≤ 50 mg/dl
Triglicéridos	≥ 150 mg/dl
Glicemia en ayunas (IDF,2005)	≥ 100 mg/dl
Presión Arteria sistólica/diastólica	$\geq 130/85$ mm/Hg

Otra definición de SM comúnmente utilizada es la propuesta por la IDF (International Diabetes Federation) donde se considera fundamental para el diagnóstico la presencia de obesidad abdominal (con puntos de corte diferenciados según etnia) y además la presencia de 2 o más marcadores metabólicos [38].

Componentes	Puntos de corte
Circunferencia de Cintura	Hombres ≥ 90 cm Mujeres ≥ 80 cm
Colesterol HDL	Hombres ≤ 40 mg/dl Mujeres ≤ 50 mg/dl o seguir un tratamiento específico para este trastorno de los lípidos
Triglicéridos	≥ 150 mg/dl o seguir un tratamiento específico para este trastorno de los lípidos
Glicemia en ayunas (IDF,2005)	≥ 100 mg/dl o diabetes tipo 2 ya diagnosticada
Presión Arteria sistólica/diastólica	$\geq 130/85$ mm/Hg o seguir un tratamiento para una hipertensión previamente diagnosticada

La hiperinsulinemia y resistencia a la insulina característica del SM se asocia con una variedad de trastornos cardiovasculares, pero también existe evidencia que ha examinado su relación con el cáncer de mama [39].

La evidencia de la relación entre SM y CM comenzó a partir de estudios de caso-control los cuales han encontrado asociaciones positivas y significativas en mujeres postmenopáusicas [40-42], siendo mayor el riesgo a medida de presentar más componentes (2 o más)[41]. Cuando se analizan los componentes de manera individual los resultados son dispares entre

estudios, más consistentes para circunferencia de cintura y en menor medida para la presión arterial los cuales se asocian a un mayor riesgo [40, 41]. También se ha encontrado que hay mayor riesgo de cánceres de mama más agresivos en mujeres que presentan SM [43].

Los estudios de cohorte han confirmado los hallazgos de los estudios caso-control, encontrando un mayor riesgo de CM en mujeres postmenopáusicas en presencia de SM [5, 44, 45]. Cuando se evaluó el riesgo relativo de cada componente los resultados vuelven a no ser concluyentes. Kabat, por ejemplo, encontró solo asociaciones positivas y significativas para hipertrigliceridemia e hiperglicemia [44], en cambio Agnoli encontró un mayor riesgo con hipertrigliceridemia y C-HDL bajo [45].

Escasos estudios han examinado la relación entre SM y CM en premenopáusicas. El estudio Me-Can (Metabolic Syndrome and Cancer) al estratificar por edad (<50 y ≥50 años) como proxy del estado menopáusico, encontró un menor riesgo de incidencia de cáncer de mama en mujeres menores de 50 años **RR: 0.83 (IC95% 0,76-0,90)**, observando la misma tendencia al analizar los componentes de manera individual: **IMC** RR: 0.86 (IC95% 0.80-0.92), **PA** RR: 0.89 (IC95% 0.80-0.99), **C-Total** RR: 0.86 (IC95% 0.79-0.94), **TG** RR: 0.80 (IC95% 0.72-0.90); el único componente que aumentaba el riesgo fue la **glicemia** RR: 1.13 (IC95% 0.93-1.38) pero su valor fue no significativo [5]. Un meta-análisis que incluyó tanto estudios de cohorte como caso control, analizó la asociación entre SM, diabetes y cáncer de mama estratificado por estado menopáusico, solo se encontró un mayor riesgo en postmenopáusicas, pero en premenopáusicas no se observó asociación[46].

Densidad Mamaria como predictor del riesgo de Cáncer de Mama

El factor de riesgo más importante del cáncer de mama es la **densidad mamográfica (DM)**, la cual corresponde al tejido fibroglandular que es radiodenso en la mamografía. En una mamografía se pueden distinguir 3 áreas: **a) área densa:** conformada por estrona, epitelio y tejido conectivo que aparecen en color claro, **b) área no densa:** componente mayoritario (tejido graso) y aparece oscuro y **c) área total de la mama** siendo la sumatoria del área densa y no densa. Tradicionalmente se estima la densidad mamaria como porcentaje de área densa (**PDM**) que se obtiene dividiendo el área densa absoluta por el área total de la mama multiplicado por 100. El PDM refleja variaciones en la composición del tejido de la mama, y se asocia positivamente con el colágeno y las células epiteliales y no epiteliales, y negativamente con la grasa [4]. La densidad mamográfica es un fuerte factor de riesgo de cáncer de mama; el riesgo es cuatro a seis veces mayor en las mujeres con una densidad de más del 75% de la mama, en comparación con aquellos con una densidad menor o igual al 10%[47, 48].

La densidad mamaria es influenciada por la edad, paridad, índice de masa corporal, y la menopausia, pero estos factores explican sólo el 20 - 30% de la variación en la densidad de la población. Los estudios en gemelos han demostrado que el porcentaje densidad mamográfica, a una edad determinada, es altamente heredable, y que los factores hereditarios explican el 63% de la varianza[49].

Existen cuatro tipos de métodos para evaluar la densidad mamográfica y estos se pueden clasificar como cualitativos y cuantitativos, ambos han demostrado asociación con cáncer de mama. Los métodos cualitativos más utilizados son el descrito por *Wolfe* que categoriza cuatro categorías de densidad (N1, predominantemente grasas; P1 y P2, la prominencia ductal, <25% o > 25% de la mama respectivamente, y DY, displasia amplia) y el *Informe de imagen de mama y sistema de datos (BI-RADS)* que también categoriza en cuatro categorías (1, predominantemente de grasa, 2, densidades dispersas, 3, heterogéneamente densas, y 4, extremadamente densa). Estos métodos estiman el PDM y su principal limitación es la incapacidad de determinar un gradiente continuo en la densidad mamaria, además de ser operador dependiente (**Figura 1**). Entre los métodos cuantitativos uno de los más utilizados es el “método asistido por un computador” (Cumulus y otros programas similares). **Cumulus** método cuantitativo operador dependiente, el observador debe bordear la mama (línea roja) y en el borde de la densidad (línea verde), las áreas así definidas se recodifican en un computador (**Figura 2**). Con esta metodología se puede estimar el área densa (cm^2), área no densa (cm^2) y PDM que pueden ser tratada en los análisis, ya sea como una variable continua o una variable categórica[50]. Recientemente se ha desarrollado el software **VOLPARA**, que estima la densidad a través de un modelo físico y de forma automática (sin operador). Este método estima el volumen denso (cm^3) y no denso (cm^3) y el porcentaje de volumen denso considerando el grosor de la mama. El medir el volumen lo hace más eficiente, ya que los otros métodos miden la mama de manera bidimensional y este tridimensional [51].

Figura 1 Ejemplos de la densidad mamográfica. La densidad de 0% mamográfica, (b) menos del 10%, (c) menos del 25%, (d) menos del 50%, (e) menos de 75%, y (f) mayor del 75%.

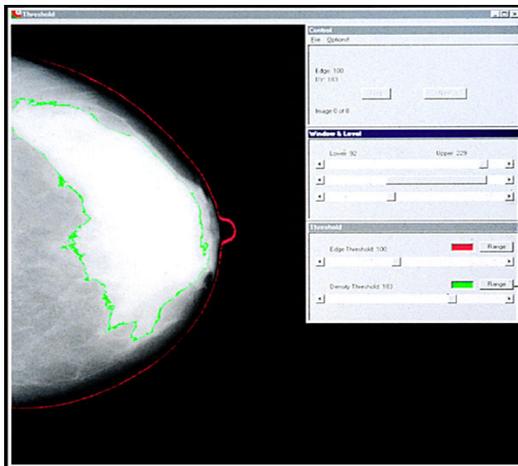
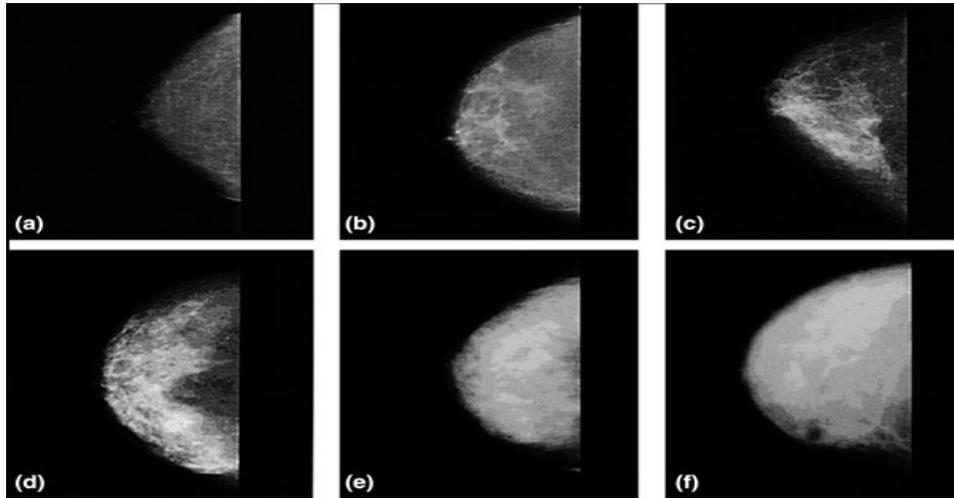


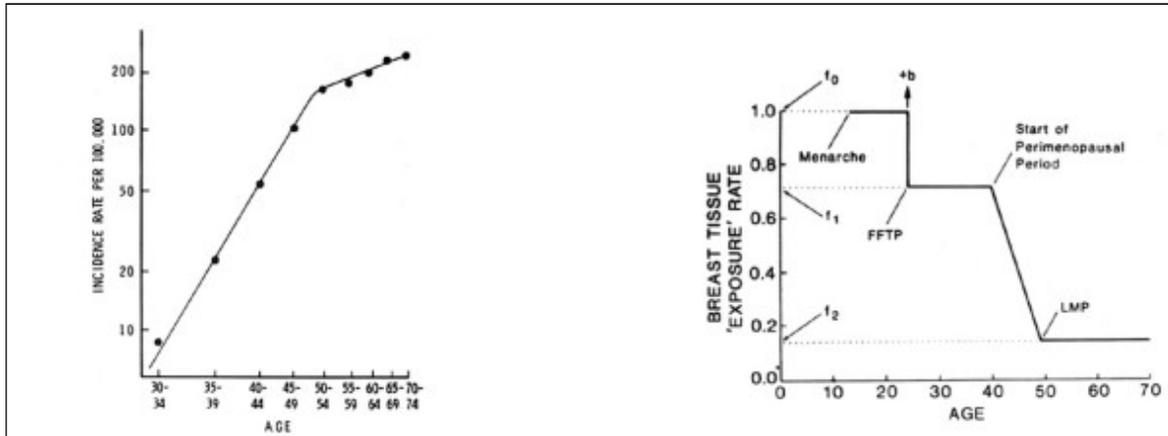
Figura 2: Ilustración de Cumulus en la medición de la densidad mamográfica. La línea roja describe el pecho, y la línea verde delimita el área de la densidad.

Los métodos actuales de evaluación de densidad mamográfica tienen ventajas y desventajas, y ningún método es considerado ideal. Todos los métodos tienen algún grado de error de medición. El riesgo de cáncer de mama asociado con la densidad pueden ser subestimados [52].

El PDM varía con la edad, que se refleja con la reducción del tejido glandular y un aumento del tejido graso. La disminución de la densidad con la edad puede parecer paradójico, ya que la incidencia del cáncer de mama aumenta con la edad, pero esta aparente paradoja puede ser resuelta por el modelo de incidencia de cáncer de mama propuesto por Pike y sus colegas. El modelo se basa en el concepto de que la edad del tejido mamario, o la exposición del tejido

mamario y no la edad cronológica, es la medida relevante para la descripción de la incidencia de cáncer de mama. La edad del tejido mamario está estrechamente asociada con la exposición a hormonas y factores de crecimiento. En la **Figura3**, se muestra que la exposición del tejido mamario es mayor en el momento de la menarquia, cae con el embarazo, se reduce aún más en el período peri, y más después de la menopausia [53].

Figura3:



El porcentaje densidad mamaria es menor en mujeres multíparas, con mayor número de nacidos vivos, y se reduce en la menopausia. Tras ajustar por edad y otras influencias posibles, una historia familiar de cáncer de mama se asocia con un mayor PDM, además se encontrado inversamente asociado con el peso corporal y a un mayor peso al nacer; y la talla adulta se asoció positivamente PDM[52, 54].

La relación entre obesidad medida como IMC y densidad mamaria es controversial. Cuando se observa peso o IMC su asociación es inversa con el PDM y cuando se relaciona con área no densa y área total de la mama es directa [51, 55], lo cual se debe a la correlación positiva entre grasa corporal y tejido graso mamario. Por otro lado cuando se asocia el área densa absoluta (cm²) e IMC los resultados son controversiales, ya que asociaciones transversales entre estas variables resultan positivas y significativas, pero cuando se analizan longitudinalmente no se observa asociación[56, 57]. Las mujeres con sobrepeso y obesas pueden tener un área densa más grande de mama que las mujeres de peso normal o bajo peso, simplemente porque el tamaño total de la mama suele ser mayor en las mujeres de mayor peso, lo que podría explicar las asociaciones transversales. En cambio cuando aumenta el peso o IMC, el área total de la mama aumenta mientras que el área densa de la mama permanece constante. Como el área

total de la mama es el denominador en el cálculo del PDM, el aumento del área total de la mama provoca una disminución del PDM[56].

Estudios directos en tejidos de elevada densidad mamográfica sugieren que la densidad puede representar una mayor concentración celular epitelial, factores de crecimiento tipo insulina, la fibrosis del estroma, e hiperplasia del epitelio [58]. La densidad mamográfica refleja una mayor concentración celular o aumento de la proliferación ya sea en el estroma o epitelio, este aumento de la densidad puede ser más susceptible a la iniciación y la promoción de los cánceres de mama que las zonas de menor densidad[58, 59].

Síndrome Metabólico y Densidad Mamaria

Se mencionó anteriormente que son varios los mecanismos biológicos posibles que asocian como el SM puede influir en el cáncer de mama. Los componentes del síndrome metabólico en cooperación pueden contribuir a la iniciación y progresión del cáncer a través de mecanismos de participación de la hiperinsulinemia, la producción de adipoquinas, la utilización de la glucosa, la inflamación crónica y stress oxidativo.

Existe muy escasa evidencia que relaciona el SM como un factor de riesgo y la densidad mamaria. El seguimiento de SWAN (The Study of Women's Health Across the Nation, pre y perimenopáusicas con edades entre 42-52 años) no encontró asociación entre el diagnóstico de SM y la densidad mamaria medida como porcentaje, que fue revisado tanto de forma transversal como longitudinal con un seguimiento en el tiempo. Al contrario, se encontró un menor PDM en las mujeres que padecían SM y esta tendencia se mantenía al analizar cada uno de sus componentes. Al revisar la asociación de forma transversal, las mujeres con **SM** tuvieron un 18% menos de **PDM** que sus pares sanas ($p < 0,001$) y las mujeres con **circunferencia de cintura** ≥ 88 cm e **hiperglicemia** disminuyeron un 17% y 3% respectivamente el PDM ($p < 0,001$). Al ajustar el modelo por IMC la significancia estadística se pierde para el SM y sólo la circunferencia de cintura disminuyó en un 3,8% el PDM ($p: 0,01$). Al revisar la asociación de manera longitudinal, se mantiene la tendencia de disminución con un 0,5% menos de PDM para las mujeres con **SM** y un 0,6% menos de PDM para las mujeres con **adiposidad abdominal** ($p: 0,001$), pero al igual que en el análisis transversal esta leve disminución se pierde al ajustar por IMC, lo que sugiere que esta asociación inversa entre SM y PDM esta mediada por IMC [7].

Otra evidencia es un estudio realizado en México en la cohorte de ES Maestras, que examinó datos de manera transversal la relación entre SM y PDM en 789 mujeres premenopáusicas por estado (Jalisco y Veracruz), donde los resultados son controversiales ya que se encontraron

asociaciones positivas y significativas en las mujeres que pertenecían al estado de Jalisco (coef: 4.76 IC95% 1.72 – 7.81) y asociaciones inversas pero no significativas en mujeres pertenecientes a Veracruz (coef: 2.91 IC95% -7.7 - 1.38). De los componentes del SM el colesterol HDL disminuido fue asociado a un mayor PDM pero solo en mujeres de Jalisco (coef: 4.62 IC95% 1.73-7.52) [38].

La escasa o nula asociación entre SM y densidad mamaria en premenopáusicas puede deberse al tipo de variable respuesta utilizada, puesto PDM varía según el tamaño corporal (IMC) y no es un indicador absoluto del tejido denso.

IV JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO

La prevalencia de Síndrome Metabólico en Chile al igual que en el resto del mundo ha ido en incremento de un 22% el año 2003 a un 30,9% en el año 2010 según la última encuesta nacional de salud. El SM aumenta con edad (51% en mujeres mayores de 65 años) y es más prevalente en mujeres con una escolaridad baja 48% versus el 18% de nivel educacional alto [60]. A su vez el CM es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres en Chile actualmente y ha tenido una tendencia al aumento estos últimos años.

La evidencia epidemiológica refiere que el SM se asocia a una mayor incidencia de CM en mujeres postmenopáusicas que en premenopáusicas[6]. Los posibles mecanismos involucrados en la relación entre SM y CM incluyen alteraciones como hiperinsulinemia, insulino resistencia, procesos inflamatorios, alteración adipocinas y de estrés oxidativo[46].

La densidad mamaria es considerada un buen predictor del riesgo de CM, independiente de la edad y del estado menopáusico[4]. Su relación con el SM ha sido poco estudiada sobre todo en mujeres jóvenes y los resultados existentes han sido controversiales.

Una de las interrogantes en los estudios de asociación entre SM y DM han sido los indicadores tradicionalmente utilizados para evaluar densidad mamaria. La evidencia encontrada entre SM y densidad mamaria han utilizado principalmente el porcentaje de densidad [7] y solo el estudio de ES Maestras de México revisó la relación entre SM y medidas absolutas de densidad mamaria (área densa) pero con resultados controversiales [38]. El presente trabajo postula que podría no solo existir una relación positiva entre el SM y el “volumen no denso” sino que también con el “volumen denso”, tejido asociado a un mayor riesgo de cáncer de mama; dado que existen algunos mecanismos plausibles que favorecen esta relación (aumento de insulina, glicemia, IGF-1 y leptina), aunque pudieran existir otros que la contraponen (obesidad)[7].

El cáncer mamario detectado precozmente tiene una excelente sobrevida. Dentro de los métodos de detección precoz, el único que ha demostrado hasta el momento beneficios en cuanto a la reducción de la mortalidad, es la mamografía. En Chile la mamografía se realiza a mujeres > 50 años en el examen de medicina preventiva y a mujeres >40 años con factores de riesgo; por lo que una gran cantidad de mujeres jóvenes del servicio nacional de salud no tiene acceso a esta pesquisa [61].

El objetivo del estudio propuesto es evaluar la asociación del SM como factor de riesgo de la densidad mamaria medida como volumen denso, en mujeres premenopáusicas chilenas; ya que al identificar su relación, se podrían proponer estrategias de salud preventivas en grupos de mayor riesgo.

V HIPÓTESIS

Las mujeres premenopáusicas con diagnóstico de Síndrome Metabólico presentan una mayor Densidad Mamográfica medida a través de volumen denso.

Pregunta de Investigación

¿Existe una relación positiva entre la presencia de Síndrome Metabólico y una mayor Densidad Mamográfica en mujeres premenopáusicas chilenas?

VI OBJETIVOS

General

- Evaluar la relación entre Síndrome Metabólico y Densidad Mamográfica (medida a través de volumen denso) en mujeres premenopáusicas chilenas.

Específicos

- Evaluar los potenciales factores de confusión e interacción en la relación entre Síndrome Metabólico y Densidad Mamográfica (volumen denso): edad, factores gineco-obstétricos y estado nutricional.
- Evaluar la relación entre cada uno de los componentes del Síndrome Metabólico (circunferencia de cintura, glicemia, C-HDL, TG, PA) y los indicadores de Densidad Mamográfica medida como volumen denso.
- Evaluar si existe un gradiente en el riesgo según el número de componentes del Síndrome Metabólico presentes y Densidad Mamográfica medida como volumen denso.

VII METODOLOGÍA

- **Diseño**

Estudio observacional, analítico de corte transversal. Este estudio se insertó en el estudio DERCAM (Fondecyt 11100238) que evaluó en mujeres premenopáusicas chilenas la relación entre indicadores antropométricos y hormonales con densidad mamaria.

- **Universo y muestra**

El estudio DERCAM consideró 400 mujeres premenopáusicas, madres de niños participantes del estudio de cohorte ECO (estudio de crecimiento y obesidad) del INTA, Universidad de Chile; que el año 2006 fueron asistentes a jardines infantiles de la Junta Nacional de Jardines Infantiles (JUNJI) correspondientes del área Sur-Oriente de la ciudad de Santiago de Chile. La cohorte ECO se considera representativa de familias chilenas de nivel socioeconómico medio-bajo.

- **Criterios de inclusión:** Para este estudio se consideraron los mismos criterios de inclusión y exclusión que el estudio DERCAM que son los siguientes:

- Madres de niñas pertenecientes al estudio ECO
- Consentimiento informado estudio DERCAM firmado.
- Cumplir con todas las mediciones del estudio DERCAM.

- **Criterios de exclusión:**

- Mujeres menopáusicas (amenorrea mayor a 1 año)
- Embarazadas.
- Puérperas en lactancia o que la hayan dado hace menos de 6 meses.
- Antecedentes personales de cáncer mamario u otro tipo de cáncer.
- Presenten alguna cirugía mamaria o cercana del área de la mama.
- Mamografía realizada menor de 1 año.

- **Tamaño Muestral**

Asumiendo un poder de 80%, un nivel de confianza de 95%, una prevalencia de síndrome metabólico de un 30% (ENS 2010) y un promedio de volumen denso de 64.6 cm^3 en la mujeres sin síndrome metabólico (Kallenberg 2013), con 350 mujeres podemos detectar un tamaño de efecto entre las variables respuesta (Densidad Mamográfica medida como volumen denso) y la variable predictora (Síndrome Metabólico) de hasta un 10 cm^3 en el volumen denso.

- **Definición Variables**

- **Variable respuesta:** densidad mamaria medida como volumen denso (cm^3). Otras variables respuestas secundaria serán los otros indicadores de densidad (volumen no denso y PDM)

- **Variable predictoras**

1. Síndrome Metabólico (diagnóstico según criterios de NCEP ATP III e IDF 2005)

2. Componentes:

- Obesidad abdominal ≥ 88 cm
- Glicemia en ayunas ≥ 100 mg/dL
- Presión arterial sistólica ≥ 130 / diastólica ≥ 85 mm/Hg
- C-HDL: ≤ 50 mg/dL
- Triglicéridos ≥ 150 mg/dL

- **Covariables**

- Socio-demográficas: edad, nivel educacional
- Gineco-obstétricas: edad de la menarquia, edad primer hijo, paridad, tiempo de lactancia materna, uso de anticonceptivos orales, inyectables, intradérmicos.
- Estilos de Vida: tabaquismo, consumo de alcohol.
- Antropométricas: obesidad ($\text{IMC} \geq 30 \text{ Kg/m}^2$)
- Historia Familiar de Cáncer de mama

En la siguiente tabla se describirá tanto la definición como operacionalización de las variables predictoras y respuestas.

I.- Variables Respuesta o dependiente		
	Definición	Operacionalización
Densidad Mamaria	Estimada a partir de mamografía digital con software Volpara Volumen denso cm ³ Volumen no denso cm ³ % densidad mamaria	Variable cuantitativa continua
Variable Predictora		
	Definición	Operacionalización
Síndrome Metabólico	Según Criterios NCEP ATP III: Presencia de 3 o más factores de riesgo. Según criterios IDF 2005: obesidad abdominal más 2 o más factores de riesgo.	Cualitativa dicotómica <ul style="list-style-type: none"> • Con SM • Sin SM
Otras Predictoras: componentes individuales		
Obesidad abdominal	-ATP III: Promedio 2 mediciones de circunferencia de cintura ≥ 88 cm. -IDF: Promedio 2 mediciones de circunferencia de cintura ≥ 80 cm.	Cualitativa dicotómica <ul style="list-style-type: none"> • Normal • Alterada
Glicemia	-Glicemia en ayunas ≥ 100 mg/dL (actualización IDF 2005) -IDF: anterior y/o diagnóstico y tto diabetes tipo 2.	Cualitativa dicotómica <ul style="list-style-type: none"> • Normal • Alterada
C- HDL	-ATP III: C-HDL ≤ 50 mg/dL en ayunas. -IDF: o seguir tratamiento específico para este trastorno de los lípidos	Cualitativa dicotómica <ul style="list-style-type: none"> • Normal • Alterada
Triglicéridos	-ATP III: TG ≥ 150 mg/dL en ayunas. -IDF: o seguir un tratamiento específico para este trastorno de los lípidos	Cualitativa dicotómica <ul style="list-style-type: none"> • Normal • Alterada
Presión Arterial	-ATP III: Promedio de 3 mediciones ≥ 130 sistólica/ ≥ 85 diastólica mm/Hg. - IDF: o seguir un tratamiento para HTA previamente diagnosticada	Cualitativa dicotómica <ul style="list-style-type: none"> • Normal • Alterada

N° componentes	Número de componentes presentes	Variable cuantitativa discreta <ul style="list-style-type: none"> • 1 componente • 2 componentes • 3 componentes • >4 componentes
----------------	---------------------------------	--

Recolección de datos

- **Antropometría:** La antropometría fue realizada por 2 nutricionistas entrenadas y estandarizadas para obtener una correlación intraclase intra e inter observador por sobre 0.75 en cada una de las mediciones.
- **Peso:** Se utilizó Body composition analyser TANITA BC-418, precisión 0,1 Kg. Paciente en ropa interior. TANITA requiere información previa como: peso de la ropa en KG, descontando 0.1 Kg por la ropa interior, sexo “Mujer”, contextura normal o atlética, la edad (en años) y estatura en cm (medida previamente en el estadiómetro)[62].
- **Talla:** Se utilizó estadiómetro longitudinal Seca modelo 222, con capacidad de 0 - 230 cm, precisión 0,1 cm. Procedimiento, persona de pie, descalza y sin ningún objeto en la cabeza. Con el mínimo de ropa (ropa interior) sobre el estadiómetro. La talla se mide de pie, en posición de firmes, de espaldas a la pared, los talones, pantorrillas, glúteos, espalda y cabeza deberán estar totalmente recargados en la pared. La línea media del cuerpo deberá coincidir con la línea media de la cinta del estadiómetro. La cabeza debe ir orientarla hacia el plano de Frankffort. La medida de la talla se toma en espiración normal por duplicado[62].
- **Circunferencia de Cintura:** Se utilizó cinta LUFKIN W606PM. Procedimiento: persona debe estar de pie, con el peso equilibrado entre ambas piernas. La medición se realiza en el punto medio entre la última costilla y la cresta ilíaca derecha. La medición debe realizarse por duplicado al final de una espiración normal[62].
- **Presión arterial:** Medición con un monitor automático digital de brazo (Omron 705 IT). Se realizaron 3 mediciones de presión arterial con reposo de 10 minutos, brazo derecho. Sin consumo de café y tabaco previo a la medición. Según perímetro de brazo manguito a utilizar (mediano-grande). Se quita ropa apretada que interfiera en la medición, pies apoyados en el suelo y brazo apoyado en una mesa a la altura del corazón[60].

- **Exámenes de Sangre:** la muestra de sangre fue extraída durante los primeros 5 a 7 días de inicio de su ciclo menstrual (para evitar fluctuaciones hormonales), en ayuno previo de 8 horas. Extracción de 12 ml por personal capacitado, centrifugada y alicuotada en 3 criotubos de suero y 1 de plasma, refrigerados a -80° C. Para los análisis de sangre los Triglicéridos fueron estimados por método enzimático colorimétrico (HUMAN), C-HDL se aisló por precipitación con ácido fosfotúngstico y magnesio y glicemia por método glucosa-oxidasa.
- **Densidad Mamográfica:** estimada a través de mamografía digital bilateral, realizada en Clínica Las Condes por el estudio DERCAM. A las mujeres se les solicito llevar un registro de su ciclo menstrual en un calendario. La mamografía se realizó durante los primeros 15 días de su ciclo menstrual (fase folicular), ya que la densidad mamaria varía durante el ciclo. La densidad mamaria se estimó por software VOLPARA. La densidad mamográfica será medida en visión media lateral oblicua (promedio de ambas mamas derecha e izquierda) donde se estimó el volumen absoluto denso (cm³), no denso (cm³) y porcentaje de densidad.

Recolección de antecedentes mórbidos, gineco-obstétricos, estilos de vida: se realizó una encuesta personal a las mujeres participantes del estudio DERCAM. La encuesta fue aplicada por un profesional nutricionista entrenado para este fin. El cuestionario fue digitado en programa Epi Data. La siguiente tabla describe las Covariables del estudio y su operacionalización para los análisis.

Variable	Definición	Operacionalización
Edad	Años cumplidos desde la fecha de nacimiento hasta fecha de encuesta	Variable cuantitativa discreta <ul style="list-style-type: none"> • Edad en años
Escolaridad	Años totales de escolaridad de la madre	Categoría <ul style="list-style-type: none"> • < 8 años • ≥8 años
Historia familiar de Ca mama	Antecedentes Familiares de Ca mama de primer grado: Madre, hermana, abuela materna	Categoría <ul style="list-style-type: none"> • SI • NO
Antecedentes mórbidos	Presencia de diabetes, hipertensión, dislipidemia.	Categoría <ul style="list-style-type: none"> • Si • NO
Edad Menarquia	Edad primera menstruación	Variable cuantitativa discreta <ul style="list-style-type: none"> • Edad en años

Edad primer hijo	Edad de la madre cuando tuvo a su primer hijo	Variable cuantitativa discreta • Edad en años
Paridad	Número total de hijos nacidos vivos	Variable cuantitativa discreta • número hijos
Lactancia materna	Números de meses que entrególactancia materna a sus hijos	Variable cuantitativa discreta • Total meses
Uso de MAC	Uso durante su vida de anticonceptivos orales, inyectables, intradérmicos.	Catagórica • SI • NO
Tabaco	Consumo de tabaco actual	Catagórica • SI • NO Continua: n° cigarrillos/día
Alcohol	Consumo actual de alcohol	Catagórica • SI • NO Continua: n° vasos/semana

VIII ASPECTOS ÉTICOS

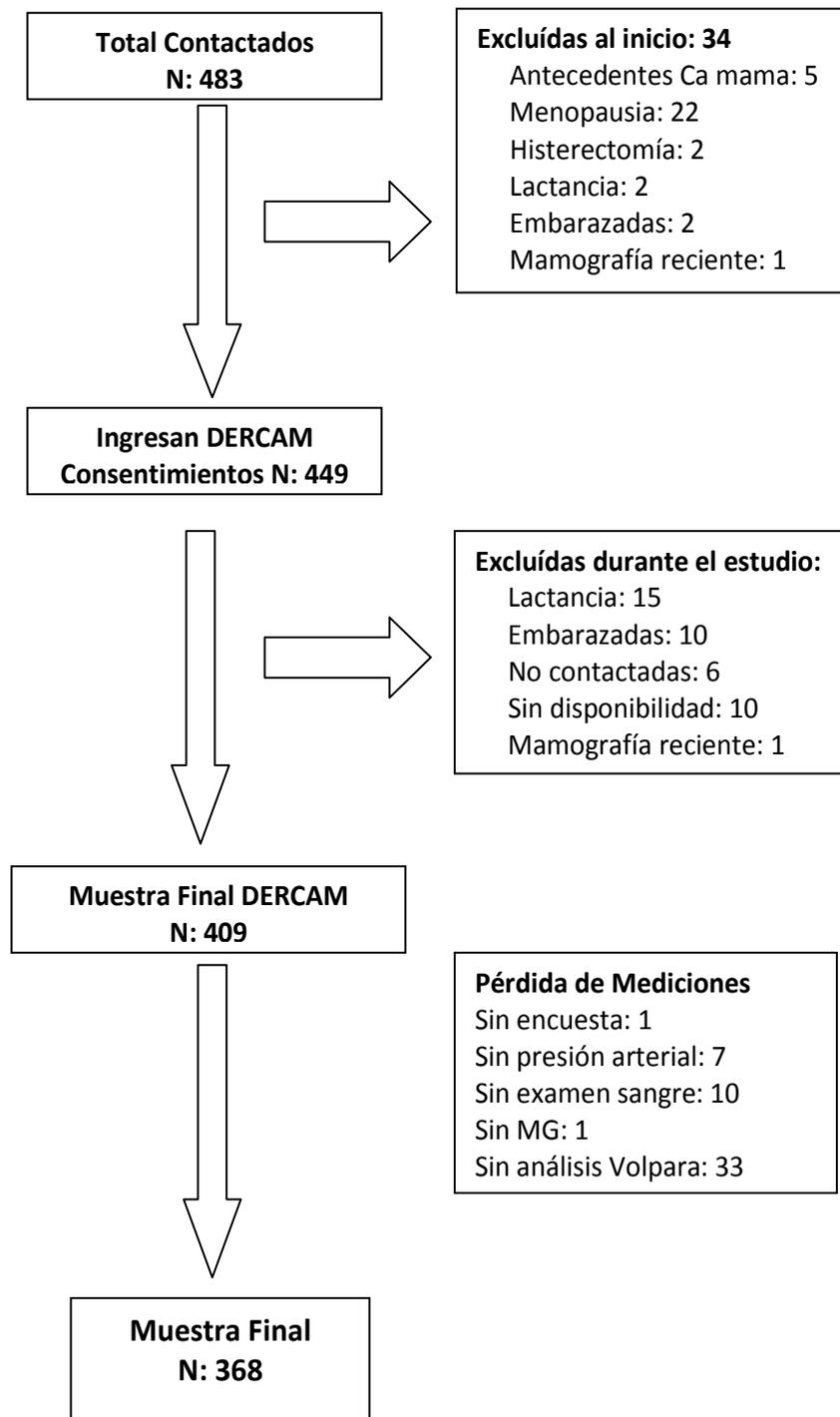
En la investigación original (estudio DERCAM) para la recolección de los datos se obtuvo aprobación, del comité de ética de la Universidad de Chile, INTA y de FONDECYT. Además las mujeres firmaron un consentimiento informado previo inicio de las mediciones.

IX TRABAJO DE CAMPO

El universo del estudio se constituyó por 407 mujeres premenopáusicas participantes de la cohorte DERCAM (Fondecyt: 11100238). Estas mujeres son madres de niños participantes del estudio de cohorte ECO (Estudio de Crecimiento y Obesidad) que se lleva a cabo en el INTA, Universidad de Chile.

Las mujeres del estudio fueron contactadas y se les invitó al INTA donde se les realizaron diferentes mediciones, las que se utilizaron para efectos de este estudio. Del universo de 407 mujeres del estudio DERCAM, 39 mujeres no contaban con algunas de las evaluaciones anteriormente descritas por lo que fueron excluidas del análisis (**ver flujograma en Figura 1**). La muestra final quedó constituida por 368 casos. Se evaluó si existían diferencias entre las mujeres excluidas y las incluidas con respecto a variables como edad, educación y antropometría, no encontrándose diferencias significativas entre los grupos ($p > 0,05$).

Figura 1: Flujograma obtención de la muestra final del estudio



X ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Los datos antropométricos, presión arterial, densidad mamográfica y marcadores sanguíneos fueron digitados en planillas Excel y el cuestionario fue digitado directamente en el software EPIDATA 3.1. Estas bases de datos fueron transportadas para su análisis estadístico al software STATA 11.0.

En una primera etapa se realizó una limpieza de la base de datos y un análisis de cada una de las variables para evaluar e identificar errores de digitación o medición, valores extremos y perdidos, los que fueron corregidos mediante comparación de las bases de datos digitales y físicas (papel). Para las encuestas se llamó personalmente a las madres para corroborar datos y valores atípicos. Luego se construyeron y categorizaron las variables necesarias para poder realizar los análisis de cada objetivo propuesto.

En primera instancia se realizó un análisis exploratorio de todas las variables para detectar valores faltantes, valores outlier o errores en digitación. Luego se observó la forma distribución de cada una de las variables y se describieron a través de medidas de tendencia central (promedios / medianas) y de dispersión (desviación estándar / rangos IQ) según corresponda. Las variables categóricas se describieron a través de frecuencias absolutas.

Las variables respuesta (medidas de densidad) se utilizaron en los modelos como variables continuas y categóricas. La variable predictora Síndrome Metabólico se construyó según los puntos de corte recomendados por el NCEP ATP III y se categorizó como variable dicotómica (presencia sí/no) al igual que cada uno de sus componentes. Las demás covariables se construyeron y categorizaron según lo reportado en la literatura (menarquía < 12 años, edad primer hijo >30 años, n° de hijos ≤ 1 , uso de ACO, lactancia en meses, alcohol, tabaco).

Se realizó un análisis bivariado para cada una de las variables predictoras (SM y cada uno de sus componentes) y DM. Se utilizó T-student o test Mann Whitney dependiendo si la variable distribuye normal o no. Y para las variables categóricas test Chi cuadrado.

A través de modelos de regresión lineal se evaluó la asociación entre SM (y cada uno de sus componentes) y densidad mamaria. En primer lugar, se identificaron los factores de confusión entre SM y DM, en cada una de las covariables. Aquellas que resultaron significativas serán incluidas en el modelo final evaluando asimismo la presencia o no de interacción. La medida de asociación a estimar fue los coeficientes beta con sus respectivos intervalos de confianza al 95%. .

Para todos los análisis se consideró estadísticamente significativo un $p < 0,05$. Los análisis se realizaron con el software estadístico STATA 10.0.

XI RESULTADOS

En una primera instancia se realizó un análisis descriptivo de las características generales para la muestra total y según presencia o ausencia de Síndrome Metabólico (SM) (**ver Tabla 1**). Las participantes tenían un promedio de edad de 37 años (DE: 6,4) y aproximadamente 1 de cada 4 tenían menos de 12 años de escolaridad. Con relación a los antecedentes mórbidos, el 13% de la muestra total reportó tener algún familiar (madre, hermana, tía y abuela materna) con cáncer de mama. La frecuencia de estilos de vida no saludables como hábito tabáquico y consumo de alcohol fue de 51.6% y 37.5%, respectivamente. La presencia de malnutrición por exceso fue de un 69% en la muestra total y el promedio de circunferencia de cintura (CC) fue de 93.8 cm que clasifica como de alto riesgo cardiovascular. Con respecto a los parámetros metabólicos de la muestra, las medias de colesterol total y LDL, triglicéridos, glicemia, HOMA y presión arterial estuvieron dentro de los rangos normales; sólo se encontró la media alterada de colesterol HDL: 42,7 mg/dL, que se considera de riesgo según las recomendaciones ATP III.

Se encontró que una de cada 4 mujeres presentaba SM, siendo los componentes más frecuentes la circunferencia de cintura alterada (65%) y un bajo nivel de colesterol HDL (80%) (Datos no mostrados). Las mujeres con SM fueron de mayor edad y menor escolaridad que las mujeres sin SM. El 90% de las mujeres con SM tenían más de 1 hijo, dieron más lactancia materna y reportaron mayor frecuencia de diabetes e hipertensión que sus pares sin SM ($p<0,05$). Como era de esperar, las mujeres con SM presentaron una mayor frecuencia de malnutrición por exceso (94%) que las mujeres sin SM (60%) ($p<0,05$).

Tabla 1: Características generales de la Cohorte Chilena Determinantes de Riesgo de Cáncer de Mama, año 2011-2012, según presencia de Síndrome Metabólico. (N: 368)

<i>Características</i>	TOTAL		Con Síndrome Metabólico		Sin Síndrome Metabólico		Valor p ¹
	Media o %	DE o (n)	Media o %	DE o (n)	Media o %	DE o (n)	
Total	100	(368)	25.3	(93)	74.7	(275)	
Sociodemográficas							
Edad, años	37.1	6.4	39.1	5.7	36.1	6.3	<0.001
Educación, (<12 años)	28.0	(103)	38.7	(36)	24.4	(67)	0.008
Ginecobstétricas							
Edad Menarquia, (<12 años)	21.8	(80)	26.9	(25)	20.1	(55)	0.169
Edad primer hijo, (>30 años)	6.5	(24)	7.5	(7)	6.2	(17)	0.650
Número de hijos (1 hijo)	20.9	(77)	10.8	(10)	24.2	(67)	0.009
Lactancia total, meses	33.0	32	43.0	29.0	29.0	29.0	0.001
Uso anticonceptivos orales (sí)	78.3	(288)	72.0	(67)	80.4	(221)	0.093
Antecedentes Mórbidos y Estilos de Vida							
Antecedentes familiares Cáncer mama	13.0	(48)	15.1	(14)	12.4	(34)	0.417
Antecedentes personales DM tipo 2	3.3	(12)	10.8	(10)	0.7	(2)	<0.001
Antecedentes personales HTA	8.4	(27)	16.1	(15)	4.4	(12)	<0.001
Antecedentes personales DLP	4.1	(18)	8.6	(8)	3.6	(10)	0.055
Fuma, (sí)	51.6	(190)	44.1	(41)	54.2	(149)	0.092
Alcohol, (sí)	37.5	(138)	19.4	(18)	43.6	(120)	<0.001
Antropométricas							
Peso, (Kg)	69.7	14.8	80.2	16.5	66.3	12.4	<0.001
Talla, (cm)	157.3	5.3	157.7	5.2	157.2	5.3	0,492
Cintura, (cm)	93.8	12.9	103.9	12.0	90.4	11.4	<0.001
IMC (Kg/m ²)	28.1	5.5	32.2	5.9	26.7	4.6	<0.001
Estado Nutricional ³							
Bajo peso (<18.5 Kg/m ²)	0.3	(1)	-	-	0.3	(1)	<0.001
Normal (18.5-24.9 Kg/m ²)	30.7	(113)	5.4	(5)	39.3	(108)	
Sobrepeso (25-29.9 Kg/m ²)	38.8	(143)	34.4	(32)	40.4	(111)	
Obesidad (=30 Kg/m ²)	30.2	(111)	60.2	(56)	20.0	(55)	
Metabólicos							
Colesterol, (mg/dL)	145.1	32.7	157.2	40.7	141.1	28.4	<0.001
Col- HDL, (mg/dL)	42.7	10.7	37.4	6.2	44.4	11.3	<0.001
Triglicéridos, (mg/dL) ²	104.0	68.5	192.0	126.0	92.3	49.2	<0.001
Col-LDL, (mg/dL)	77.0	28.1	78.6	37.9	76.5	24.0	0.600
Glicemia, (mg/dL) ²	88.0	10.5	96.0	19.0	87.0	9.0	<0.001
HOMA-IR ²	0.5	0.1	1.3	1.8	0.4	0.4	<0.001
Presión arterial sistólica, (mmHg)	112.3	13.3	119.6	15.7	109.8	11.4	<0.001
Presión arterial diastólica, (mmHg)	68.8	9.3	73.5	9.9	67.0	8.1	<0.001

1 Diferencias según presencia o ausencia de SM utilizando Test T-Student Mann Whitney, Chi².

2 Expresadas en medianas y RIQ

3 Estado Nutricional según puntos de corte OMS

En la **Tabla 2** se describen las medianas y los rangos intercuartílicos de las medidas de densidad mamaria (volumen denso, no denso y % densidad) según la presencia o ausencia de SM y cada uno de sus componentes. Las mujeres con diagnóstico de SM tuvieron mayor volumen no denso y menor % de densidad que sus pares sanas ($p < 0,05$); en cambio el volumen denso tendió a ser mayor en las mujeres con SM pero esta diferencia no alcanzó a ser estadísticamente significativa ($p > 0,05$).

Al analizar cada uno de los componentes del SM, se encontró que las mujeres con circunferencia de cintura alterada tuvieron mayor volumen denso y no denso y menor porcentaje de densidad que las con circunferencia de cintura normal ($p < 0,05$). Asimismo, las mujeres que presentaron colesterol HDL alterado, triglicéridos alterados o glicemia alterada presentaron mayor volumen no denso y menor porcentaje de densidad que sus contrapartes ($p < 0,05$). El componente presión arterial alterada no fue significativa para ninguna medida de densidad mamaria.

Se calcularon también las medianas de volumen denso, no denso y porcentaje de densidad para la presencia de 0, 1, 2, 3, 4 o más componentes del SM, encontrándose que a mayor número de componentes hubo un menor porcentaje de densidad y un mayor volumen no denso ($p < 0,05$). Con relación al volumen denso se observa que a mayor número de componentes el volumen denso aumenta, pero esta tendencia se pierde en la última categoría de 4 o más componentes ($p > 0,05$).

Tabla 2: Caracterización de Medidas de Densidad según la presencia o ausencia de Síndrome Metabólico y sus componentes.

	<i>TOTAL</i>	<i>Volumen Denso</i> ¹		<i>Volumen No Denso</i> ¹		<i>%Volumen Denso</i> ¹	
	<i>N (%)</i>	<i>Me (RIQ)</i> ²	<i>Valor p</i> ²	<i>Me (RIQ)</i>	<i>Valor p</i> ²	<i>Me (RIQ)</i>	<i>Valor p</i> ²
Total	368 (100)	59.8 (38.3)		685.6 (463.9)		8.8 (6.3)	
Síndrome Metabólico							
No	275 (74.7)	59.1 (40.3)	0.127	619.5 (441.2)	<0.001*	9.8 (7.0)	<0.001*
Sí	93 (25.3)	66.7 (34.6)		906.6 (428.8)		7.0 (3.2)	
Componentes SM							
Circunferencia de Cintura (≥88 cm)							
No	129 (35)	55.4 (38.2)	0.005*	444.8 (242.9)	<0.001*	12.9 (8.8)	<0.001*
Sí	239 (64)	62.9 (38.9)		818.7 (462.7)		7.3 (4.4)	
Presión Arterial (PAS≥130 mmHg/ PAD≥85 mm/Hg o HTA en tratamiento)							
No	329 (89.4)	59.1 (39.4)	0.449	670.0 (468.5)	0.051	9.0 (6.5)	0.069*
Sí	39 (10.6)	66.9 (32.9)		780.4 (440.0)		7.3 (3.9)	
Glicemia en ayunas (≥100 mg/dL o en tratamiento de diabetes tipo II)							
No	322 (87.5)	60.0 (40.1)	0.882	662.1 (476.2)	<0.001*	9.4 (6.4)	<0.001*
Sí	46 (12.5)	57.8 (26.1)		828.6 (489.3)		6.7 (2.7)	
Triglicéridos (≥ 150 mg/dL)							
No	282 (76.4)	59.1 (37.5)	0.076	652.4 (452.4)	<0.001*	9.4 (6.7)	0.010*
Sí	87 (23.6)	66.7 (37.5)		780.7 (595.9)		7.7 (6.0)	
Colesterol HDL (< 50 mg/dL)							
No	75 (20.4)	57.9 (24.7)	0.381	519.9 (353.3)	<0.001*	11.7 (8.2)	<0.001*
Sí	293 (79.6)	60.3 (37.9)		730.0 (447.2)		8.1 (5.6)	
Componentes SM (n°)							
0	38 (10.3)	50.3 (36.4)		380.0 (220.4)		13.6 (7.0)	
1	81 (22.0)	57.3 (32.5)		506.6 (284.6)		11.4 (7.7)	
2	156 (42.4)	61.7 (41.5)		760.1 (419.4)		8.0 (5.1)	
3	66 (17.9)	68.5 (40.6)		876.8 (616.4)		6.9 (3.9)	
≥4	27 (7.4)	61.5 (22.5)		938.6 (417.5)		7.0 (1.8)	

1 Valores de Volumen Denso, Volumen No Denso en centímetros cúbicos (cm³), presentados en Medianas (Me) y Rango Intercuartilico (RIQ)

2 Diferencias entre presencia o ausencia de SM y cada uno de los componentes a través Mann Whitney y Kruskal Wallis.

* Diferencias significativas p<0.05

A continuación se presentan los análisis de los resultados correspondientes a cada objetivo planteado en el proyecto de tesis.

Objetivo 1: Evaluar los potenciales factores de confusión e interacción en la relación entre Síndrome Metabólico y Densidad Mamográfica: edad, factores gineco-obstétricos y estado nutricional.

Para responder a este objetivo en una primera etapa se realizaron análisis de regresión lineal univariados relacionando por un lado cada una de las covariables (edad, nivel educacional, edad menarquía, edad primer hijo, número de hijos, uso de anticonceptivos orales, lactancia, consumo de tabaco y alcohol) con las medidas de densidad mamaria y por otro lado con el SM. Las medidas de densidad fueron transformadas a logaritmo ya que no presentaron distribución normal. Los resultados se muestran en la **Tabla 3a**. Se encontró que tener el primer hijo después de los 30 años, el uso de ACO y la presencia de obesidad se asoció positivamente con el volumen denso de la mama, mientras que el tener un solo un hijo se asoció negativamente ($p < 0,05$).

La edad, menarquia antes de los 12 años, paridad de un hijo, tiempo de lactancia, uso de ACO, consumo de alcohol y obesidad; se asociaron positivamente el volumen no denso y la presencia de hipertensión negativamente ($p < 0,05$). Las covariables anteriores excepto el uso de ACO se asociaron negativamente con el porcentaje de densidad ($p < 0,05$).

Tabla 3a. Asociación entre covariables de estudio y medidas de densidad. Modelos de regresión lineal crudos.

<i>Covariables</i>	Log Volumen Denso ¹		Log Volumen No Denso ¹		Log % Volumen Denso ¹	
	Coef ²	(95% IC) ³	Coef ²	(95% IC) ³	Coef ²	(95% IC) ³
Edad (años)	0.003	(-0.004, 0.0105)	0.019	(0.011, 0.028)*	-0.016	(-0.023, -0.009)*
Educación (<12 años)	0.002	(-0.108, 0.103)	0.089	(-0.033, 0.211)	-0.089	(-0.196, 0.017)
Menarquia (<12 años)	0.072	(-0.042, 0.187)	0.217	(0.086, 0.349)*	-0.144	(-0.260, -0.029)*
Historia Familiar Ca mama (sí)	0.001	(-0.003, 0.006)	-0.002	(-0.007, 0.004)	0.003	(-0.002, 0.007)
Edad primer hijo (>30 años)	0.260	(0.069, 0.450)*	0.123	(-0.099, 0.345)	0.137	(-0.058, 0.331)
Paridad (1 hijo)	-0.123	(-0.240, -0.008)*	0.188	(0.055, 0.322)*	-0.314	(-0.428, -0.110)*
Lactancia Materna (meses)	-0.000	(-0.002, 0.001)	0.002	(0.001, 0.004)*	-0.002	(-0.004, -0.001)*
Uso ACO (sí)	0.122	(0.008, 0.237)*	0.135	(0.003, 0.268)*	-0.015	(-0.132, 0.102)
Diabetes (sí)	-0.098	(-0.366, 8.170)	-0.348	(-0.655, -0.041)	0.248	(-0.022, 0.518)
Hipertensión (sí)	0.051	(-0.131, 0.234)	-0.210	(-0.419, -0.001)*	0.260	(0.078, 0.443)*
Dislipidemia (sí)	0.053	(-0.167, 0.274)	0.011	(-0.244, 0.266)	0.040	(-0.182, 0.264)
Tabaco (sí)	0.060	(-0.034, 0.156)	0.040	(-0.069, 0.150)	0.019	(-0.077, 0.116)
Alcohol (sí)	-0.001	(-0.010, 0.097)	0.150	(0.038, 0.263)*	-0.151	(-0.250, -0.053)*
Obesidad (sí)	0.172	(0.071, 0.275)*	0.649	(0.550, 0.749)*	-0.477	(-0.570, -0.384)*

1. Variable respuesta transformada a logaritmo.

2. Coeficiente de regresión

3. Intervalo de confianza al 95%

* Valores estadísticamente significativos ($p < 0.05$)

Luego se realizaron modelos logísticos (**ver Tabla 3b**) para relacionar la variable predictora SM y cada una de las covariables consideradas en el estudio. Se encontró que una mayor edad, bajo nivel de escolaridad, mayor número de hijos, mayor tiempo de lactancia materna, consumo de alcohol y presencia de obesidad se asociaron con la presencia de SM ($p < 0,05$).

Tabla 3b. Asociación entre covariables de estudio y Síndrome Metabólico. Modelos logísticos crudos

<i>Covariables</i>	OR ¹	(95% IC) ²
Edad (años)	1.07	(1.038, 1.120)*
Educación (<12 años)	1.96	(1.189, 3.232)*
Menarquia (<12 años)	1.47	(0.852, 2.537)
Historia Familiar Ca mama	0.80	(0.413, 1.586)
Edad primer hijo (>30 años)	1.23	(0.495, 3.079)
Paridad (1 hijo)	2.67	(1.312, 5.446)*
Lactancia Materna (meses)	1.01	(1.005, 1.019)*
Uso ACO	1.58	(0.923, 2.730)
Tabaco (sí)	1.49	(0.934, 2.407)
Alcohol (sí)	3.22	(1.829, 5.686)*
Obesidad (sí)	6.05	(3.636, 10.078)*

1. Modelos logísticos. Odds Ratio.

2. Intervalo de confianza al 95%

* Valores estadísticamente significativos ($p < 0.05$)

Con los análisis anteriores podemos concluir que los potenciales factores de confusión entre el SM y las medidas de densidad en este estudio incluyeron a la edad de las mujeres, paridad, lactancia materna, consumo de alcohol y presencia de obesidad.

La evaluación del rol de la obesidad como posible variable de interacción se analizó en los modelos multivariados finales que serán detallados más adelante.

Objetivo 2: Evaluar la relación entre SM y cada uno de los componentes del Síndrome Metabólico (circunferencia de cintura, glicemia, C-HDL, TG, PA) con los indicadores de Densidad Mamográfica medida como volumen denso.

- **Síndrome Metabólico e indicadores de Densidad Mamográfica**

Para responder a este objetivo en una primera etapa se realizaron modelos de regresión lineal crudos y ajustados para asociar el SM con cada una de las medidas de densidad (**Tabla 4**). El **modelo 1** corresponde al modelo crudo, el **modelo 2** se ajustó por potenciales variables de confusión revisadas en la literatura (sociodemográficas, gineco-obstétricas y de estilos de vida), el **modelo 3** es el modelo 2 más ajustado por obesidad. Se evaluó el rol de la presencia de obesidad como posible variable de interacción en estos modelos de regresión lineal y se encontró que la obesidad era una variable que modificaba el efecto en los resultados de los modelos multivariados de las variables respuestas “volumen no denso y % de densidad” ($p < 0,10$). Por lo tanto para esos dos indicadores de densidad mamaria se decidió estratificar por obesidad presentándose como **modelo 4**.

Tabla 4. Asociación entre Síndrome Metabólico y medidas de densidad mamaria. Modelos de regresión lineal crudos y ajustados.

	Log Volumen Denso		Log Volumen No Denso		Log % Volumen Denso	
	Coef	(95% IC)	Coef	(95% IC)	Coef	(95% IC)
Síndrome Metabólico						
Modelo 1	0.089	(-0.020, 0.198)	0.426	(0.308, 0.545)*	0.337	(-0.442, -0.232)*
Modelo 2	0.085	(-0.028, 0.199)	0.349	(0.226, 0.472)*	-0.262	(-0.370, -0.156)*
Modelo 3	0.030	(-0.089, 0.149)				
Modelo 4 Obesas			0.072	(-0.090, 0.235)	-0.085	(-0.223, 0.051)
No Obesas			0.220	(0.058, 0.383)*	-0.210	(-0.362, -0.060)*

Modelo 1: modelo de regresión univariado

Modelo 2: modelo 1 + ajuste por variables sociodemográficas, ginecobstétricas y de estilos de vida.

Modelo 3: modelo 2 + ajuste por obesidad

Modelo 4: modelo 2 estratificado por obesidad. Obesas n:257 /No obesas n: 111

1. Coeficiente de regresión

2. Intervalo de confianza al 95%

* Valores estadísticamente significativos ($p < 0,05$)

Se observó que el SM no se asoció al volumen denso en ninguno de los modelos. Si se observó que la presencia de SM se asoció a un mayor volumen no denso y menor % de densidad en los modelos crudos ($p < 0,05$). En el modelo 2 la presencia de SM se asoció a un incremento de un 35% en el volumen no denso y a una disminución del 26 % en el porcentaje de densidad ($p < 0,05$). Al estratificar por obesidad, la relación permaneció significativa solo en el grupo de las no obesas.

A continuación se realizaron modelos logísticos (**Tabla 5**) donde se dicotomizaron todas las medidas de densidad en los percentiles ≥ 75 (con riesgo) comparadas con < 75 (sin riesgo). El percentil 75 para el volumen denso, no denso y % de densidad fue de 84,4 mm³, 952,8 mm³ y 12,7% respectivamente. En este caso, la obesidad no fue una variable modificadora de efecto así que se incluyó en los modelos como una variable confusora. Se observó que la presencia de SM nuevamente no se asoció al volumen denso, pero sí positivamente al no denso y negativamente al % de densidad, tanto en el modelo crudo como ajustado ($p < 0,05$). Cuando los modelos anteriores se ajustaron por obesidad, solo el % de densidad mantuvo su asociación inversa, pero la magnitud de la asociación disminuyó de un 76 a un 60% menos de densidad.

Tabla 5. Asociación entre Síndrome Metabólico y medidas de densidad mamaria (> percentil 75). Modelos de regresión logísticos crudos y ajustados.

	Volumen Denso >p75		Volumen No Denso >p75		%Volumen Denso >p75	
	OR ¹	(95% IC) ²	OR ¹	(95% IC) ²	OR ¹	(95% IC) ²
Síndrome Metabólico						
Modelo 1	1.058	(0.617, 1.816)	3.705	(2.224, 6.175)*	0.181	(0.081, 0.410)*
Modelo 2	1.028	(0.573, 1.845)	2.958	(1.710, 5.117)*	0.237	(0.101, 0.555)*
Modelo 3	0.862	(0.460, 1.616)	1.374	(0.708, 2.664)	0.398	(0.164, 0.964)*

Modelo 1: modelo de regresión univariado

Modelo 2: modelo 1 + ajuste por variables sociodemográficas, ginecobstétricas y de estilos de vida.

Modelo 3: modelo 2 + ajuste por obesidad

1. Odds Ratio

2. Intervalo de confianza al 95%

* Valores estadísticamente significativos ($p < 0,05$)

- **Componentes del Síndrome Metabólico e indicadores de Densidad Mamográfica**

Se asociaron cada uno de los componentes del SM (variables predictoras secundarias) con las medidas de densidad en los modelos crudos (**Tabla 6**), sólo la circunferencia de cintura alterada se asoció a las 3 medidas de densidad ($p < 0,05$). Los niveles de triglicéridos, colesterol HDL, glicemia se asociaron a un mayor volumen no y a un menor % de densidad ($p < 0,05$). La presión arterial alterada solo se asoció a un mayor volumen no denso ($p < 0,05$)

Tabla 6. Asociación entre componentes del Síndrome Metabólico y medidas de densidad mamaria. Modelos de Regresión Lineal crudos y ajustados.

	Log Volumen Denso		Log Volumen No Denso		Log % Volumen Denso	
	Coef ¹	(95% IC) ²	Coef ¹	(95% IC) ²	Coef ¹	(95% IC) ²
Cintura (≥ 88 cm)						
Modelo 1	0.166	(0.067, 0.264)*	0.690	(0.599, 0.781)*	-0.523	(-0.609, -0.438)*
Modelo 2	0.187	(0.086, 0.288)*	0.652	(0.559, 0.745)*	-0.463	(-0.551, -0.377)*
Modelo 3	0.143	(0.031, 0.257)*	0.491	(0.394, 0.589)*	-0.346	(-0.439, -0.252)*
Triglicéridos (≥ 150 mg/dL)						
Modelo 1	0.092	(-0.020, 0.203)	0.246	(0.119, 0.373)*	-0.153	(-0.265, -0.041)*
Modelo 2	0.082	(-0.030, 0.196)	0.176	(0.050, 0.302)*	-0.092	(-0.201, 0.0165)
Modelo 3	0.064	(-0.047, 0.177)	0.110	(0.001, 0.218)*	-0.044	(-0.143, 0.054)
Glicemia (≥ 100 mg/dL)						
Modelo 1	-0.005	(-0.148, 0.139)	0.283	(0.120, 0.447)*	-0.289	(-0.432, -0.147)*
Modelo 2	-0.014	(-0.166, 0.137)	0.163	(-0.005, 0.332)	-0.178	(-0.324, -0.033)*
Modelo 3	-0.077	(-0.231, 0.076)	-0.047	(0.197, 0.102)	-0.030	(-0.166, 0.105)
HDL (< 50 mg/dL)						
Modelo 1	0.041	(-0.077, 0.159)	0.324	(0.192, 0.456)*	-0.284	(-0.399, -0.168)*
Modelo 2	0.050	(-0.067, 0.169)	0.296	(0.167, 0.42)*	-0.246	(-0.358, -0.135)*
Modelo 3	0.022	(-0.095, 0.141)	0.200	(0.087, 0.313)*	-0.178	(-0.280, -0.074)*
Presión Arterial ($> 135/85$)						
Modelo 1	0.048	(-0.106, 0.202)	0.178	(0.001, 0.356)*	-0.130	(-0.286, 0.025)
Modelo 2	0.038	(-0.121, 0.198)	0.117	(-0.061, 0.296)	-0.079	(-0.234, 0.074)
Modelo 3	0.014	(-0.144, 0.173)	0.032	(-0.121, 0.186)	-0.018	(-0.158, 0.122)

Modelo 1: modelo de regresión univariado

Modelo 2: modelo 1 + ajuste por variables sociodemográficas, ginecobstétricas y de estilos de vida.

Modelo 3: modelo 2 + ajuste por obesidad

1. Coeficiente de regresión

2. Intervalo de confianza al 95%

* Valores estadísticamente significativos ($p < 0.05$)

Los mismos modelos multivariados utilizados para la variable predictora primaria se utilizaron para las variables predictoras secundarias (componentes del SM). Se encontró que la presencia de una circunferencia de cintura alterada mantuvo su asociación al volumen denso ya que aumentó en un 19%, volumen no denso en un 65% y disminuyó el porcentaje de densidad en 46%, este efecto se atenuó después de ajustar el modelo por obesidad pero siguió siendo estadísticamente significativo ($p < 0,05$). Con relación a los lípidos séricos la presencia de triglicéridos alterados aumentó solo el volumen no denso en un 17% ($p < 0,05$). El colesterol HDL disminuido incrementó en aproximadamente un 30% el volumen no denso y disminuyó en un 25% el porcentaje de densidad ($p < 0,05$). La glicemia en ayunas alterada disminuye el porcentaje de densidad en un 18% ($p < 0,05$), pero este efecto desapareció al ajustar por

obesidad (Modelo 3). No se observa ningún efecto de la presión arterial alterada en ninguna medida de densidad en los modelos ajustados por covariables.

Objetivo 3: Evaluar si existe un gradiente en el riesgo según el número de componentes del Síndrome Metabólico presentes y Densidad Mamográfica medida como volumen.

Para responder este objetivo se categorizaron la presencia de cada uno de los componentes del SM en 0, 1, 2, 3, 4 o más componentes en cada una de las mujeres de la muestra en estudio y se asociaron con las medidas de densidad mamaria en modelos univariados (modelo 1) y multivariados utilizados en los análisis anteriores (modelo 2: modelo 1 + ajuste por variables sociodemográficas, ginecobstétricas y de estilos de vida; modelo 3: modelo 2 más ajuste por obesidad).

En la **Tabla 7** se describió la variación de cada una de las medidas de densidad respecto a tener "0 componentes" del SM (categoría de referencia). Tanto en modelos crudos como ajustados no se observó asociación entre el número de componentes del SM y el volumen denso, sin embargo se observó y corroboró una leve tendencia del aumento del volumen denso hasta de un 8% a medida que aumenta el número de componentes; pero después de ajustar por obesidad disminuye su magnitud (p -tendencia $<0,05$).

Con respecto al volumen no denso se encontró una asociación positiva entre el número de componentes y el volumen no denso que puede llegar a aumentar de un 20-35% aproximadamente en los modelos ajustados a medida que aumentan el número de componentes ($p < 0,05$). Al ajustar por obesidad, esta magnitud disminuye a un 18% ($p < 0,05$), sin embargo la significancia estadística se pierde en mujeres que presentan 4 o más componentes (modelo 3). Se comprobó una tendencia del aumento del volumen no denso a medida que aumentan el número de componentes (p -tendencia $<0,05$).

Con relación al % de densidad, este disminuye a medida que aumentan el número de componentes, con la presencia de 2 a 3 componentes disminuye entre un 20-30% aproximadamente en los modelos 1 y 2 ($p < 0,05$). En el modelo 3, el % de densidad disminuye hasta un 13% a medida que aumentan el número de componentes ($p < 0,05$), sin embargo la significancia estadística también se pierde en mujeres que presentan 4 o más componentes.

Tabla 7. Asociación entre número de componentes presentes del Síndrome Metabólico y medidas de densidad mamaria. Modelos de Regresión Lineal.

	Log Volumen Denso			Log Volumen No Denso			Log % Volumen Denso		
	Coef	(95% IC)	p-tendencia	Coef	(95% IC)	p-tendencia	Coef	(95% IC)	p-tendencia
Modelo 1									
1 componente	-0.068	(-0.182, 0.046)		-0.398	(-0.524, -0.272)*		0.328	(0.217, 0.439)*	
2 componentes	0.046	(-0.050, 0.142)		0.205	(0.096, 0.313)*		-0.159	(-0.255, -0.063)*	
3 componentes	0.087	(-0.037, 0.211)		0.378	(0.240, 0.516)*		-0.291	(-0.413, -0.170)*	
≥4 componentes	0.059	(-0.123, 0.242)		0.366	(0.159, 0.573)*		-0.306	(-0.488, -0.124)*	
0 componentes	(Ref)		<0,012	(Ref)		<0,001	(Ref)		<0,001
Modelo 2									
1 componente	-0.080	(-0.196, 0.035)		-0.372	(-0.495, -0.248)*		0.291	(0.183, 0.398)*	
2 componentes	0.064	(-0.032, 0.159)		0.223	(0.118, 0.328)*		-0.159	(-0.251, -0.068)*	
3 componentes	0.083	(-0.042, 0.208)		0.307	(0.171, 0.444)*		-0.224	(-0.343, -0.105)*	
≥4 componentes	0.044	(-0.146, 0.234)		0.254	(0.042, 0.465)*		-0.209	(-0.391, -0.026)*	
0 componentes	(Ref)		<0,012	(Ref)		<0,001	(Ref)		<0,001
Modelo 3									
1 componente	-0.037	(-0.155, 0.081)		-0.222	(-0.334, -0.110)*		0.184	(0.082, 0.287)*	
2 componentes	0.058	(-0.037, 0.152)		0.201	(0.112, 0.291)*		-0.144	(-0.226, -0.061)*	
3 componentes	0.047	(-0.079, 0.173)		0.178	(0.057, 0.299)*		-0.131	(-0.241, -0.020)*	
≥4 componentes	-0.032	(-0.225, 0.162)		0.012	(0.200, 0.176)		-0.019	(-0.190, 0.152)	
0 componentes	(Ref)		<0,012	(Ref)		<0,001	(Ref)		<0,001

Modelo 1: modelo de regresión univariado

Modelo 2: modelo 1 + ajuste por variables sociodemográficas, ginecobstétricas y de estilos de vida.

Modelo 3: modelo 2 + ajuste por obesidad

1. Coeficiente de regresión

2. Intervalo de confianza al 95%

* Valores estadísticamente significativos ($p < 0.05$)

XII DISCUSIÓN

La hipótesis de este estudio fue evaluar si en mujeres premenopaúsicas chilenas de bajo y medio nivel socio-económico existe una asociación entre la presencia de Síndrome Metabólico y sus componentes con la Densidad Mamográfica, que es el predictor de riesgo más importante del cáncer de mama, medido tanto como: 1. volumen denso (cm^3), que corresponde al tejido fibroglandular susceptible a cáncer ó 2. Porcentaje de densidad (%), que corresponde a la proporción de volumen denso sobre el volumen total de la mama (denso más no denso). Adicionalmente, se evaluó la relación entre Síndrome Metabólico y volumen no denso (cm^3), que representa la cantidad de tejido adiposo de la mama. Los análisis mostraron que la asociación entre Síndrome Metabólico y sus componentes con Densidad Mamográfica difería de acuerdo al tipo de indicador de densidad mamaria utilizado (cm^3 o %), por lo que la discusión de los resultados se revisará por separado según estos indicadores.

Síndrome Metabólico e indicadores de densidad:

Síndrome Metabólico y Volumen Denso (cm^3): se encontró una direccionalidad positiva con el volumen denso, tanto medido como variable continua (modelos de regresión lineal) como categórica (mayor al percentil 75 de densidad v/s menor, modelos de regresión logística), pero que no fue estadísticamente significativa ($p>0,05$). En términos de magnitud, la asociación entre síndrome metabólico y volumen denso fue baja, ya que en modelos lineales significó solo un 9% de incremento de volumen denso y en modelos logísticos a un OR= 1,03. Esta magnitud disminuye aún más cuando se incorpora la obesidad en el modelo.

Para nuestro conocimiento, solo hay un estudio publicado que haya evaluado esta relación en mujeres premenopaúsicas, el cual fue realizado en la cohorte de Maestras de México (ESMaestras). Estos autores encontraron asociaciones contradictorias según área geográfica donde residían las participantes del estudio (Veracruz y Jalisco), con asociaciones directas y significativas en un estado del país y negativas pero no significativas en otro estado. Los autores de este estudio argumentan estas diferencias por una mayor edad, un mayor porcentaje de síndrome metabólico y una mayor frecuencia de nuliparidad en mujeres que pertenecían al estado donde las asociaciones fueron directas y significativas. Además se utilizaron distintos mamógrafos, pero un mismo observador para evaluar la densidad mamaria, por lo que puede ser el resultado de diversos grados de error de medición [38]. Diferencias entre el estudio de México y el presente estudio son el tamaño muestral ($n: 789$), que podría explicar que una

asociación de baja magnitud sea estadísticamente significativa y la forma de medición de densidad ya que ellos evaluaron área densa y no volumen.

Posibles mecanismos de esta asociación son el posible estado de insulino resistencia e hiperinsulinemia característico del síndrome metabólico, ya que la insulina tiene efectos proliferativos en el tejido fibroglandular (volumen denso), además se ha asociado a menores niveles de SHBG en premenopáusicas[63].

Consideramos que la no asociación encontrada en nuestro estudio puede deberse al bajo poder muestral, apreciado en la amplitud de los intervalos de confianza y a la baja frecuencia de hiperglicemia (12.5%) e insulino resistencia encontrada (7,6% datos no mostrados) que podrían haber afectado el tamaño del efecto que queríamos observar.

Otro tipo de evidencia proviene de estudios que han relacionado Síndrome Metabólico y Cáncer de mama, donde un meta-análisis encontró una asociación positiva significativa en postmenopáusicas [6] y otro estudio donde se estratificó a las mujeres por edad encontró que en mujeres menores de 50 años la presencia SM disminuía el riesgo solo en las que presentaban un IMC elevado [5]. En la actualidad, los mecanismos que relacionan la asociación entre SM y cáncer de mama antes de la menopausia siguen siendo especulativos, y necesitan de una mayor investigación.

- **Síndrome Metabólico y porcentaje densidad:** Nuestro estudio encontró una asociación inversa significativa entre la presencia de Síndrome Metabólico con el porcentaje de densidad pero sólo en mujeres no obesas donde se asoció a un 19% menos de porcentaje de densidad ($p=0.006$). En mujeres obesas, no se encontró asociación ($p=0.21$). Solo dos estudios han asociado el Síndrome Metabólico y el porcentaje de densidad mamaria. La evidencia también es inconsistente, ya que el estudio ESMAestras de México anteriormente mencionado observó asociaciones positivas significativas en un estado del país y asociaciones inversas pero no significativas en otro luego de ajustar por IMC[38]. Por otro lado, el estudio multiétnico de SWAN, encontró asociaciones positivas cuando analizó la relación de forma transversal y negativas en los análisis longitudinales; en ambos casos esta asociación dejó de ser significativa al ajustar por IMC [7].

Los hallazgos de estas asociaciones inversas entre Síndrome Metabólico y porcentaje de densidad mamaria se explican debido a que las mujeres con SM presentan mayor adiposidad general y abdominal, las cuales se relacionan a una mayor cantidad de

tejido no denso en la mama, por lo tanto la proporción de densidad mamaria (en términos relativos) es más pequeña[7].

Nuestro estudio solo encontró asociaciones inversas en mujeres no obesas (IMC <30 kg/mt²), ya que en obesas los porcentajes de densidad mamaria fueron similares entre mujeres con SM y sin SM. Esto podría explicarse debido a que en **obesas**, las mujeres con SM tuvieron más volumen denso (72 v/s 66 cm³) pero también más volumen no denso (1122 v/s 1007 cm³) que las mujeres obesas sin SM, por lo que el porcentaje de densidad resultó de la misma magnitud (6% en ambos grupos). Sin embargo, en mujeres **no obesas** con SM tuvieron menos volumen denso (55 vs 58 cm³) pero más volumen no denso (700 vs 555 cm³) que las mujeres no obesas sin SM, por lo que el porcentaje de densidad resultó de menor magnitud (7% vs 10%).

- **Síndrome Metabólico y Volumen No Denso:** El tejido no denso no es un indicador de densidad por ser una medida de adiposidad y como era de esperar se encontró una asociación positiva y significativa con el Síndrome Metabólico. Es importante recalcar que el tejido adiposo no es sólo un tejido de almacenamiento de grasa, sino también un órgano endocrino que puede secretar estrógenos y que niveles altos de estos sobre todo a nivel local (mama) podrían relacionarse con un aumento del riesgo a desarrollar cáncer de mama; además el tejido adiposo secreta citoquinas como la leptina asociada a un mayor riesgo y adiponectina asociada a un menor riesgo de cáncer de mama[29]. Sería interesante evaluar el rol específico del tejido no denso mamario, ya que podría favorecer un ambiente propicio para desarrollar mecanismos de carcinogénesis.

Estudios que han asociado el tejido no denso mamario con el riesgo de cáncer de mama han obtenido resultados diferentes, uno con asociaciones directas en postmenopáusicas y otro con asociaciones inversas tanto en pre y postmenopáusicas[64]. Es fundamental dilucidar el rol del tejido no denso en el riesgo de cáncer de mama, dado que mujeres con SM tienen significativamente niveles más altos de este indicador.

Componentes del Síndrome Metabólico e indicadores de densidad

Componentes del SM y Volumen Denso: De los componentes individuales, el único que se relacionó al volumen denso fue la obesidad abdominal. Las mujeres con obesidad abdominal tuvieron 15% más de volumen denso que las mujeres sin obesidad abdominal ($p=0.01$). La evidencia entre adiposidad abdominal y tejido denso mamario

en premenopáusicas es inconsistente. Un estudio transversal de 730 mujeres coreanas encontró asociaciones inversas entre circunferencia de cintura y área densa [65]. El estudio de ES Maestras de México y otro en mujeres chinas residentes en Estados Unidos no encontró asociación [38, 66]. Todos ellos utilizaron medidas de área para evaluar densidad mamaria. Dorgan utilizó medidas absolutas volumen denso encontrando asociaciones inversas en premenopáusicas pero en mujeres con un promedio de edad más jóvenes (27 años) que nuestro estudio [67]. La evidencia de una asociación directa solo se ha visto con medidas de adiposidad total como IMC o peso corporal en estudios transversales [56, 66], pero no en análisis longitudinales [56].

Nuestras asociaciones directas entre adiposidad abdominal y volumen denso consideramos que pueden ser explicadas por el método volumétrico utilizado para estimar densidad. El método volumétrico tiene buena correlación con los métodos de área, pero se han considerado que predicen mejor el riesgo debido a su precisión en la cuantificación de la verdadera composición celular de la mama (tejido fibroglandular) [51]. Además el volumen entrega información tridimensional, considerando el espesor del tejido denso, que no es medido en los métodos basados en área. Un estudio comparó mediciones de área densa con las de volumen denso, donde se encontró un mayor volumen en mujeres con un mayor IMC, en comparación con los de área donde se vio una relación inversa [68].

La evidencia epidemiológica entre la asociación de adiposidad corporal y cáncer de mama varía según el indicador de adiposidad utilizado. En el caso del IMC, la mayoría de los estudios muestran relaciones inversas en mujeres premenopáusicas, es decir como “factor protector”, aunque los mecanismos de esta relación inversa no han sido dilucidados. Uno de los mecanismos propuestos es que mujeres obesas podrían presentar periodos de oligoanovulación, lo que podría llevar a una menor exposición acumulada a estrógenos [25]. También existen diferencias étnicas donde mujeres asiáticas con IMC alto tienen mayor riesgo de cáncer de mama y diferencias entre los tipos de cáncer, si son estrógenos positivos o negativos [69]. En el caso de adiposidad abdominal y cáncer de mama en premenopáusicas la relación es menos clara [69] y se necesitan estudios adicionales para esclarecer esta relación.

La direccionalidad de la asociación de los componentes TG, HDL y P/A alterados fue directa pero no significativa con volumen denso a excepción de la glicemia que fue inversa. Esto difiere a lo reportado por el estudio de ES Maestras de México, el cual encontró una direccionalidad positiva pero no significativa entre glicemia alterada y

área densa. La posible no asociación puede ser dada a que nuestra muestra de estudio fue de mujeres más jóvenes que las de ESMaestras, además de encontrar una baja frecuencia de glicemia alterada (12.5%), que podría haber explicado la falta de poder para encontrar el tamaño del efecto esperado.

- **Componentes del SM y porcentaje de Densidad:** la adiposidad abdominal, el colesterol HDL disminuido y la hiperglicemia se asociaron significativamente a un menor porcentaje de densidad.

La adiposidad abdominal se asoció a una disminución de un 35% del porcentaje de densidad después de ajustar por obesidad, lo cual es consistente con los hallazgos de otros estudios[7, 65-67, 70]. La explicación para esta relación inversa es que el menor porcentaje de densidad está dado por una mayor adiposidad, ya que existe una correlación positiva entre grasa corporal y tejido graso mamario; lo que conlleva la asociación inversa con el porcentaje de densidad.

La frecuencia de colesterol HDL disminuido en nuestra muestra en estudio fue alta y se asoció a un 17% menos de porcentaje de densidad. Esta asociación permaneció después del ajuste por obesidad. En ESMaestras encontraron solo en un estado del país un mayor porcentaje de densidad en mujeres con HDL disminuido, incluso después de ajustar por IMC[38]; en cambio el estudio de cohorte SWAN no encontró asociación[7]. Nuestros resultados son coherentes con la estrecha relación entre HDL disminuido y una mayor adiposidad. Se desconoce el mecanismo involucrado entre HDL y porcentaje de densidad mamaria, pero en el caso de colesterol HDL y riesgo de cáncer de mama se postula que la asociación está dada por los niveles de hormonas esteroidales, ya que menores niveles de HDL se asocian a mayor cantidad de andrógenos que participan en procesos de aromatización del tejido adiposo importante estímulo de la carcinogénesis de mama [46].

La glicemia alterada se asoció a un 18% menos de porcentaje de densidad, sin embargo la significancia estadística se pierde después de ajustar por obesidad. Nuestros resultados son similares a los del estudio multiétnico de SWAN donde en los análisis transversales también se observó una disminución pero de un 8% del porcentaje de densidad pero luego de ajustar por IMC la significancia estadística se pierde[7]. Por otro lado la cohorte de ESMaestras no encontró asociación [38]. Nuestros resultados son coherentes con la relación entre alteraciones metabólicas como la hiperglicemia y

la obesidad, que es la responsable como se mencionó anteriormente de la asociación inversa entre el indicador de porcentaje de densidad y la adiposidad corporal.

De los componentes restantes triglicéridos y presión arterial no se asociaron al porcentaje de densidad, resultados coincidentes con otros estudios [7, 38].

- **Componentes del SM y Volumen No Denso:**

La mayoría de los componentes del Síndrome Metabólico, excepto glicemia y presión arterial alterados (encontrados en una baja frecuencia) se asociaron al volumen no denso, lo que es un reflejo de la asociación entre alteraciones metabólicas y adiposidad (adiposidad general pero probablemente también adiposidad local en la mama, los cuales están correlacionados).

Número de componentes de Síndrome Metabólico y medidas de densidad

El presente estudio encontró una tendencia significativa de un mayor volumen denso (p-tendencia= 0,012), un menor porcentaje de densidad (p-tendencia= 0,001) y un mayor volumen no denso (p-tendencia= 0,001) a medida que aumentaba el número de componentes del Síndrome Metabólico comparándolo con el referente (0 componentes); a pesar de no encontrar significancia estadística en los coeficientes de los modelos individuales. Cabe destacar que la fuerza de la magnitud de asociación en los modelos multivariados siempre disminuye después de ajustar por la variable obesidad. Para nuestro conocimiento, no hay ningún estudio que haya evaluado al relación entre número de componentes y densidad mamaria en premenopáusicas por lo que los mecanismos son especulativos y esta tendencia encontrada necesita ser explorada con más estudios. Solo existe evidencia de un estudio caso control anidado que encontró un gradiente positivo de riesgo entre número de componentes y riesgo de cáncer de mama en postmenopáusicas [45].

Fortalezas, debilidades y proyecciones del estudio

Pocos estudios han relacionado el Síndrome Metabólico con medidas absolutas de densidad mamaria en mujeres premenopáusicas y los existentes lo han asociado a porcentaje de densidad [7, 38]. La estimación de medidas absolutas de densidad por métodos cuantitativos asistidos son una medida sencilla, fiable, y reproducible de estimar la densidad mamaria, independiente de conocidos factores de riesgo de cáncer de mama [55]. La utilización de métodos de medición volumétricos de densidad mamaria es reciente y se ha observado que

tienen buena correlación con los de área [50, 51], además se ha encontrado correlaciones positivas entre IMC y medidas de densidad absoluta, lo que abre nuevas perspectivas de evaluación de la relación entre alteraciones metabólicas y densidad mamográfica [56, 66, 68].

Las fortalezas que podemos destacar serían que las mujeres participantes son parte de una cohorte representativa de nivel socioeconómico medio-bajo que fueron elegidas de manera aleatoria, las mediciones de antropometría fueron realizadas por una nutricionista capacitada y estandarizada. La técnica de medición de circunferencia de cintura fue diferente a la utilizada por la ATP III (por encima de la cresta iliaca), ya que se utilizó el punto medio entre el reborde costal y la cresta iliaca recomendación de la Organización Mundial de la Salud, por lo que la prevalencia de SM podría haber sido subestimada ya que el punto de corte utilizado en nuestro estudio fue el recomendado por el ATP III [71]; sin embargo también hicimos análisis con los puntos de corte de la IDF (circunferencia de cintura ≥ 80 cm) y no encontramos diferencias en los resultados obtenidos (datos no mostrados). Los parámetros metabólicos fueron realizados por flebotomía, durante la fase folicular del ciclo y con ayuno mínimo de 8 hrs; fueron procesados y analizados en un mismo laboratorio, en tres momentos durante la recolección de los datos para evitar variabilidad en los resultados. La mamografía fue realizada en un centro médico especializado y durante la fase folicular del ciclo menstrual para evitar las posibles variaciones de densidad dada por los niveles de hormonas circulantes durante el ciclo. El software utilizado para estimar densidad “Volpara” es un método cuantitativo y no operador dependiente lo que disminuye el error en la medición. Para corroborar el estado premenopáusico de las mujeres se les entregó un calendario donde las mujeres anotaban las fechas de sus ciclos menstruales los que nos permitió identificar a mujeres peri menopáusicas o con problemas de amenorrea, las cuales fueron descartadas. La aplicación de un cuestionario para recolectar la información de variables confusoras (socio-demográficas, ginecobstétricas y de estilos de vida) fue realizada durante el periodo de recolección de datos (2011-2012) por una nutricionista capacitada y estandarizada para esta finalidad.

Como debilidades de este estudio podemos mencionar el análisis transversal de las variables, por lo que nos impide confirmar direccionalidad. Por otro lado, no se descarta la posibilidad de que el tamaño muestral haya sido insuficiente para comprobar la hipótesis. Si bien un alto porcentaje de mujeres presentaban problemas de sobrepeso y obesidad, se encontró una llamativa baja frecuencia de algunos componentes del Síndrome Metabólico como glicemia (12.5%) y presión arterial (10.6%) alterada que puede ser debido a problemas con el ayuno, a error de laboratorio o simplemente al bajo promedio de edad de la muestra. Si la hiperinsulinemia e hiperglicemia son uno de los mecanismos postulados en la relación entre Síndrome Metabólico y Densidad Mamográfica, es posible que esta baja frecuencia de

hiperglicemia haya afectado el poder muestral necesario para encontrar asociaciones significativas.

XIII CONCLUSIONES

El cáncer de mama en Chile es la primera causa de muerte por cáncer en mujeres, considerándose un problema de Salud Pública. Por este motivo la identificación de una población con mayor riesgo adquiere importancia en la prevención y detección precoz de esta enfermedad. Actualmente en Chile el sistema público de salud garantiza una mamografía en mujeres entre 50-54 años, lo que es claramente insuficiente en un programa de screening o de prevención, sabiendo que la Densidad Mamográfica es el principal predictor de riesgo de cáncer de mama.

Este estudio es el primero en América del Sur y uno de los pocos a nivel mundial en evaluar la relación entre Síndrome Metabólico y el rol de cada uno de sus componentes con la densidad mamaria medida en valores absolutos en mujeres premenopaúsicas. Los resultados de este estudio no apoyan la asociación entre Síndrome Metabólico y medidas de densidad absolutas como el volumen denso, aunque no se descarta que un mayor tamaño muestral podría comprobar esta relación. En efecto, uno de los componentes del Síndrome Metabólico, la adiposidad abdominal, que fue altamente frecuente en nuestra muestra, se asoció a un mayor volumen denso de forma muy significativa. De confirmarse que la Densidad Mamográfica es un factor de riesgo modificable a través de factores nutricionales, se abren nuevas perspectivas para la prevención del cáncer de mama a través de estrategias poblacionales de prevención de la obesidad.

XIV BIBLIOGRAFÍA

1. Indicadores básicos de salud Chile. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. 2011.
2. Nelson, H.D., et al., Risk factors for breast cancer for women aged 40 to 49 years: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med.* **156**(9): p. 635-48.
3. World Cancer Research Fund / American Institute for Cancer Research. Washington DC: AICR, Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective, 2007.
4. Martin, L.J. and N.F. Boyd, Mammographic density. Potential mechanisms of breast cancer risk associated with mammographic density: hypotheses based on epidemiological evidence. *Breast Cancer Res*, 2008. **10**(1): p. 201.
5. Bjorge, T., et al., Metabolic syndrome and breast cancer in the me-can (metabolic syndrome and cancer) project. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **19**(7): p. 1737-45.
6. Esposito, K., et al., Metabolic Syndrome and Risk of Cancer: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Care*, 2012. **35**(11): p. 2402-2411.
7. Conroy, S.M., et al., Metabolic syndrome and mammographic density: the Study of Women's Health Across the Nation. *Int J Cancer.* **129**(7): p. 1699-707.
8. Isabelle Romieu, C.B., Megan Rice, Martin Lajous, Kimberly Bertrand, Rulla Tamimi, Gabriela Torres, Ruy Lopez., Metabolic Syndrome and Mammographic Density in Premenopausal Mexican Women, in 5 th International workshop on Breast Densitometry and Breast Cancer Risk Assessment 2011: San Francisco.
9. GLOBOCAN 2008 (IARC) , Breast Cancer Incidence, Mortality and Prevalence Worldwide in 2008.
10. Serie de defunciones por tumores malignos. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile 2000-2009, 2012.
11. Reporte de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles. Unidad de Vigilancia de Enfermedades No Transmisibles. Ministerio de Salud. Gobierno de Chile. 2011.
12. Salud, M.d., Guia Clínica Cancer de mama en personas de 15 años y más, 2005.
13. Singletary, S.E., Rating the risk factors for breast cancer. *Ann Surg*, 2003. **237**(4): p. 474-82.
14. Colditz, G.A., B.A. Rosner, and F.E. Speizer, Risk factors for breast cancer according to family history of breast cancer. For the Nurses' Health Study Research Group. *J Natl Cancer Inst*, 1996. **88**(6): p. 365-71.
15. Martin, A.M. and B.L. Weber, Genetic and hormonal risk factors in breast cancer. *J Natl Cancer Inst*, 2000. **92**(14): p. 1126-35.
16. Key, T., et al., Endogenous sex hormones and breast cancer in postmenopausal women: reanalysis of nine prospective studies. *J Natl Cancer Inst*, 2002. **94**(8): p. 606-16.
17. Butt, Z., et al., Breast cancer risk factors: a comparison between pre-menopausal and post-menopausal women. *J Pak Med Assoc.* **62**(2): p. 120-4.

18. Britt, K., A. Ashworth, and M. Smalley, Pregnancy and the risk of breast cancer. *Endocr Relat Cancer*, 2007. **14**(4): p. 907-33.
19. Hussain, S.K., et al., Influence of education level on breast cancer risk and survival in Sweden between 1990 and 2004. *Int J Cancer*, 2008. **122**(1): p. 165-9.
20. Friedenreich, C.M., Physical activity and breast cancer risk: the effect of menopausal status. *Exerc Sport Sci Rev*, 2004. **32**(4): p. 180-4.
21. The Associations between Food, Nutrition and Physical Activity and the Risk of Breast Cancer and Underlying Mechanisms, 2005.
22. Lahmann, P.H., et al., Body size and breast cancer risk: findings from the European Prospective Investigation into Cancer And Nutrition (EPIC). *Int J Cancer*, 2004. **111**(5): p. 762-71.
23. Van den Brandt, P.A., et al., Pooled analysis of prospective cohort studies on height, weight, and breast cancer risk. *Am J Epidemiol*, 2000. **152**(6): p. 514-27.
24. Travis, R.C. and T.J. Key, Oestrogen exposure and breast cancer risk. *Breast Cancer Res*, 2003. **5**(5): p. 239-47.
25. Key, T.J. and M.C. Pike, The role of oestrogens and progestagens in the epidemiology and prevention of breast cancer. *Eur J Cancer Clin Oncol*, 1988. **24**(1): p. 29-43.
26. Hankinson, S.E., et al., Alcohol, height, and adiposity in relation to estrogen and prolactin levels in postmenopausal women. *J Natl Cancer Inst*, 1995. **87**(17): p. 1297-302.
27. Borugian, M.J., et al., Waist-to-hip ratio and breast cancer mortality. *Am J Epidemiol*, 2003. **158**(10): p. 963-8.
28. Harvie, M., L. Hooper, and A.H. Howell, Central obesity and breast cancer risk: a systematic review. *Obes Rev*, 2003. **4**(3): p. 157-73.
29. Duggan, C., et al., Associations of insulin resistance and adiponectin with mortality in women with breast cancer. *J Clin Oncol*. **29**(1): p. 32-9.
30. Muti, P., et al., Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2002. **11**(11): p. 1361-8.
31. Rollison, D.E., et al., Serum insulin-like growth factor (IGF)-1 and IGF binding protein-3 in relation to breast cancer among Hispanic and white, non-Hispanic women in the US Southwest. *Breast Cancer Res Treat*. **121**(3): p. 661-9.
32. Furberg, A.S., et al., Metabolic and hormonal profiles: HDL cholesterol as a plausible biomarker of breast cancer risk. The Norwegian EBBA Study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. **14**(1): p. 33-40.
33. Kim, Y., et al., Serum high-density lipoprotein cholesterol and breast cancer risk by menopausal status, body mass index, and hormonal receptor in Korea. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009. **18**(2): p. 508-15.
34. Peeters, P.H., et al., Hypertension and breast cancer risk in a 19-year follow-up study (the DOM cohort). Diagnostic investigation into mammarian cancer. *J Hypertens*, 2000. **18**(3): p. 249-54.
35. Largent, J.A., et al., Hypertension, antihypertensive medication use, and breast cancer risk in the California Teachers Study cohort. *Cancer Causes Control*. **21**(10): p. 1615-24.

36. Wilkin, T.J. and L.D. Voss, Metabolic syndrome: maladaptation to a modern world. *J R Soc Med*, 2004. **97**(11): p. 511-20.
37. Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III), 2005.
38. Rice, M.S., et al., Metabolic syndrome and mammographic density in mexican women. *Cancer Prev Res (Phila)*, 2013. **6**(7): p. 701-10.
39. Sinagra, D., et al., Metabolic syndrome and breast cancer risk. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 2002. **6**(2-3): p. 55-9.
40. Capasso, I., et al., Metabolic syndrome affects breast cancer risk in postmenopausal women: National Cancer Institute of Naples experience. *Cancer Biol Ther.* **10**(12): p. 1240-3.
41. Rosato, V., et al., Metabolic syndrome and the risk of breast cancer in postmenopausal women. *Ann Oncol.*
42. Porto, L.A., et al., Metabolic syndrome is an independent risk factor for breast cancer. *Arch Gynecol Obstet.* **284**(5): p. 1271-6.
43. Healy, L.A., et al., Metabolic syndrome, central obesity and insulin resistance are associated with adverse pathological features in postmenopausal breast cancer. *Clin Oncol (R Coll Radiol).* **22**(4): p. 281-8.
44. Kabat, G.C., et al., A longitudinal study of the metabolic syndrome and risk of postmenopausal breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2009. **18**(7): p. 2046-53.
45. Agnoli, C., et al., Metabolic syndrome and postmenopausal breast cancer in the ORDET cohort: a nested case-control study. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* **20**(1): p. 41-8.
46. Xue, F. and K.B. Michels, Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. *Am J Clin Nutr*, 2007. **86**(3): p. s823-35.
47. Boyd, N.F., et al., Mammographic density: a heritable risk factor for breast cancer. *Methods Mol Biol*, 2009. **472**: p. 343-60.
48. McCormack, V.A. and I. dos Santos Silva, Breast density and parenchymal patterns as markers of breast cancer risk: a meta-analysis. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2006. **15**(6): p. 1159-69.
49. Boyd, N.F., et al., Heritability of mammographic density, a risk factor for breast cancer. *N Engl J Med*, 2002. **347**(12): p. 886-94.
50. Yaffe, M.J., Mammographic density. Measurement of mammographic density. *Breast Cancer Res*, 2008. **10**(3): p. 209.
51. Shepherd, J.A., et al., Volume of mammographic density and risk of breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* **20**(7): p. 1473-82.
52. Boyd, N.F., et al., Mammographic density. *Breast Cancer Res*, 2009. **11 Suppl 3**: p. S4.
53. Ginsburg, O.M., L.J. Martin, and N.F. Boyd, Mammographic density, lobular involution, and risk of breast cancer. *Br J Cancer*, 2008. **99**(9): p. 1369-74.
54. Vachon, C.M., et al., Association of mammographically defined percent breast density with epidemiologic risk factors for breast cancer (United States). *Cancer Causes Control*, 2000. **11**(7): p. 653-62.

55. Stone, J., et al., Determinants of percentage and area measures of mammographic density. *Am J Epidemiol*, 2009. **170**(12): p. 1571-8.
56. Reeves, K.W., et al., Longitudinal association of anthropometry with mammographic breast density in the Study of Women's Health Across the Nation. *Int J Cancer*, 2009. **124**(5): p. 1169-77.
57. Boyd, N.F., et al., The relationship of anthropometric measures to radiological features of the breast in premenopausal women. *Br J Cancer*, 1998. **78**(9): p. 1233-8.
58. Li, T., et al., The association of measured breast tissue characteristics with mammographic density and other risk factors for breast cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2005. **14**(2): p. 343-9.
59. Vachon, C.M., et al., Mammographic breast density as a general marker of breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2007. **16**(1): p. 43-9.
60. Salud, G.d.C.M.d., Encuesta Nacional de Salud, 2010.
61. Uchida S, M., Mamografía de screening y realidad chilena. *Revista chilena de radiología*, 2008. **14**: p. 130-134.
62. (ISAK). Estandares Internacionales para la evaluacion antropometrica. 2001.
63. Thomas, H.V., et al., Re: Reversal of Relation Between Body Mass and Endogenous Estrogen Concentrations With Menopausal Status. *Journal of the National Cancer Institute*, 1997. **89**(5): p. 396-397.
64. Shepherd, J. and K. Kerlikowske, Do fatty breasts increase or decrease breast cancer risk? *Breast Cancer Research*, 2012. **14**(1): p. 102.
65. Sung, J., et al., Association of body size measurements and mammographic density in Korean women: the Healthy Twin study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2010. **19**(6): p. 1523-31.
66. Tseng, M. and C. Byrne, Adiposity, adult weight gain and mammographic breast density in US Chinese women. *Int J Cancer*. **128**(2): p. 418-25.
67. Dorgan, J.F., et al., Height, adiposity and body fat distribution and breast density in young women. *Breast Cancer Res*, 2012. **14**(4): p. R107.
68. Lokate, M., et al., 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. **19**(12): p. 3096-105.
69. Amadou, A., P. Hainaut, and I. Romieu, Role of obesity in the risk of breast cancer: lessons from anthropometry. *J Oncol*, 2013. **2013**: p. 906495.
70. Pollan, M., et al., Adult weight gain, fat distribution and mammographic density in Spanish pre- and post-menopausal women (DDM-Spain). *Breast Cancer Res Treat*, 2012. **134**(2): p. 823-38.
71. Matsushita, Y., et al., Optimal Waist Circumference Measurement Site for Assessing the Metabolic Syndrome. *Diabetes Care*, 2009. **32**(6): p. e70.

XV ANEXOS

Resultados Tabla de regresión lineal multivariado volumen denso

Volumen Denso	Ajustado por covariables R2: 0.06			Ajustado por covariables + obesidad R2: 0.08		
	Coef	IC95%		Coef	IC95%	
Síndrome Metabólico	0.085	-0.028	0.199	0.030	-0.089	0.149
Edad	0.001	-0.007	0.01	0.001	-0.007	0.010
Educación	-0.001	-0.109	0.107	-0.009	-0.116	0.098
Menarquía	0.089	-0.026	0.206	0.073	-0.042	0.189
Edad primer hijo	0.21	0.007	0.413	0.210	0.009	0.411
n° hijos	-0.143	-0.276	-0.01	-0.152	-0.283	-0.020
Lactancia	0.000	-0.001	0.001	0.000	-0.001	-0.001
ACO	0.107	-0.009	0.224	0.088	-0.028	0.205
Tabaco	0.065	-0.035	0.167	0.063	-0.036	0.164
Alcohol	-0.032	-0.141	0.075	-0.038	-0.146	0.069
Obesidad				0.158	0.047	0.269

Resultados Tabla de regresión lineal multivariado volumen no denso estratificado por obesidad

Volumen No Denso	Ajustado por covariables en obesas R2: 0.08			Ajustado por covariables no obesas R2: 0.12		
	Coef	IC95%		Coef	IC95%	
Síndrome Metabólico	0.072	-0.090	0.235	0.220	0.058	0.383
Edad	-0.004	-0.018	0.010	0.019	0.008	0.030
Educación	0.009	-0.153	0.171	-0.031	-0.166	0.103
Menarquia	0.170	-0.004	0.343	0.125	-0.021	0.270
Edad primer hijo	-0.027	-0.341	0.287	0.046	-0.199	0.290
n° hijos	-0.039	-0.292	0.214	-0.004	-0.154	0.147
Lactancia	0.002	-0.001	0.004	0.000	-0.002	0.002
ACO	-0.005	-0.180	0.170	0.070	-0.077	0.217
Tabaco	-0.051	-0.210	0.109	-0.033	-0.156	0.089
Alcohol	0.106	-0.087	0.298	0.015	-0.110	0.141

Resultados Tabla de regresión lineal multivariado porcentaje de densidad estratificado por obesidad

Porcentaje Densidad	Ajustado por covariables en obesas R2: 0.09			Ajustado por covariables en no obesas R2: 0.17		
	Coef	IC95%		Coef	IC95%	
Síndrome Metabólico	-0.086	-0.223	0.051	-0.211	-0.362	-0.060
Edad	-0.002	-0.014	0.009	-0.013	-0.023	-0.004
Educación	0.084	-0.053	0.220	-0.021	-0.145	0.104
Menarquía	-0.069	-0.215	0.078	-0.055	-0.190	0.079
edad primer hijo	0.121	-0.144	0.386	0.236	0.010	0.463
n° hijos	0.045	-0.168	0.259	-0.179	-0.318	-0.039
Lactancia	-0.001	-0.003	0.001	0.000	-0.002	0.002
ACO	0.044	-0.103	0.192	0.033	-0.103	0.169
Tabaco	0.132	-0.003	0.266	0.075	-0.038	0.189
Alcohol	0.048	-0.115	0.211	-0.091	-0.208	0.025

Resultados Tabla de regresión lineal multivariado Circunferencia de Cintura

Volumen Denso	Ajustado por covariables R2: 0.09			Ajustado por covariables + obesidad R2: 0.09		
	Coef	IC95%		Coef	IC95%	
Cintura alterada	0.188	0.087	0.289	0.144	0.031	0.257
Edad	0.000	-0.008	0.009	0.000	-0.008	0.009
Educación	-0.007	-0.114	0.099	-0.012	-0.119	0.095
Menarquia	0.084	-0.031	0.198	0.073	-0.041	0.188
edad primer hijo	0.215	0.015	0.415	0.214	0.015	0.414
n° hijos	-0.167	-0.298	-0.036	-0.167	-0.298	-0.036
Lactancia	0.000	-0.001	0.002	0.000	-0.002	0.002
ACO	0.108	-0.007	0.223	0.095	-0.021	0.210
Tabaco	0.075	-0.025	0.175	0.071	-0.029	0.171
Alcohol	-0.034	-0.140	0.072	-0.040	-0.145	0.066
Obesidad				0.100	-0.016	0.217