



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MEXICO

Colegio de Epidemiología

TESIS

“Asociación entre los niveles séricos de adipocitocinas con el riesgo de cáncer

De mama en mujeres mexicanas postmenopáusicas”

Presenta

Sofía Mérida Calderón

En opción al título de:

MAESTRA EN CIENCIAS CON AREA DE CONCENTRACION EN

EPIDEMIOLOGIA

Comité de tesis

Director: Dra. Julieta Ivone Castro Romero

Asesores: Dra. Angélica Ángeles Llerenas

Dr. Carlos Morán Villota

Cuernavaca, Morelos 2013

Title: Adipocitokines and breast cancer risk in postmenopausal Mexican women.

Authors:

³Sofia Mérida Calderón. Pharmacologist

¹Angélica Ángeles Llerenas. Master in Epidemiology

¹ Carolina Ortega. Nurse

¹Gabriela Torres Mejía. MD, PhD

²Laura Gabriela Medina Castro

²Julieta Ivone Castro Romero. MD, PhD

Affiliations

¹ Research Center of Poblational Health. National Institute of Public Health

²Research Center on Infection Diseases. National Institute of Public Health.

³ Epidemiology Postgraduate Programs. National Institute of Public Health.

Corresponding Author:

Julieta Ivone Castro Romero, MD, PhD. Centro de Investigación Sobre Enfermedades Infecciosas. National Institute of Public Health. Av. Universidad 655. Santa María Ahuacatitlán. Cuernavaca, Morelos, México. CP. 62100. jcastro@insp.mx

Resumen:

Introducción. Diversos autores han sugerido que el Cáncer de mama (CaMa) está asociado a la obesidad; sin embargo, el mecanismo biológico de dicha asociación aún no se ha determinado del todo. Existe la hipótesis de que algunas adipocitocinas, como adiponectina y leptina, podrían estar regulando procesos relacionados con el desarrollo de esta patología. En México, no existen reportes relacionados que describan esta posible asociación. *Objetivo.* Estimar la asociación entre los niveles séricos de estas adipocitocinas con el riesgo de CaMa en una muestra de mujeres postmenopáusicas mexicanas, participantes del estudio: “*Factores de riesgo de Cáncer de mama en México: patrones mamográficos, péptido C y factores de crecimiento. Un estudio multicéntrico*”. *Metodología.* Se trata de un estudio observacional, de casos y controles con base poblacional, cuya muestra fue tomada a partir de un banco de sueros del estudio anteriormente mencionado. La submuestra de sueros incluida en este estudio fue de 187 casos y 191 controles, de los estados de Distrito Federal, Nuevo León (Monterrey) y Veracruz. Las concentraciones séricas de adipocitocinas de cada muestra se analizaron de manera cuantitativa por inmunoanálisis (ELISA) utilizando kits comerciales. Los valores séricos de adiponectina y leptina se categorizaron en terciles y se analizaron en el programa estadístico STATA 10® por medio de una regresión logística ajustada por variables potencialmente confusoras. *Resultados.* Se encontró que los niveles mayores de adiponectina ejercen un efecto protector frente a la posibilidad de desarrollar cáncer de mama, específicamente en el tercer tercilT3 de 0.36 (0.18-0.69, $p=0.002$). En el caso de la leptina, no se encontró asociación alguna. *Conclusiones:* se encontró una asociación inversa entre los niveles altos de adiponectina y la posibilidad de desarrollo de cáncer de mama, asociación estadísticamente significativa en población Mexicana.

Introducción:

El cáncer de mama (CaMa) es el tumor maligno más frecuente en las mujeres con un estimado de 1.3 millones de nuevos casos diagnosticados en el 2008 (23% del total de los tumores malignos). Representa la quinta causa de muerte de todos los tumores en general (458 000 muertes), y continúa siendo causa más frecuente de muerte tanto en los países en vía de desarrollo como en los desarrollados (269 000 muertes, 12.7% del total). En México, este tipo de cáncer es el tumor más frecuente en las mujeres (13,939 casos, 21.2% del total de tumores malignos) y representa la primera causa mortalidad por neoplasias malignas (5,217 muertes, 13.3% del total)[1].

En México, el cáncer de mama y la obesidad constituyen actualmente un problema de salud de magnitudes epidémicas[2]. Se ha calculado que más del 71% de las mujeres mexicanas presentan sobrepeso asociado al incremento de estilos de vida sedentaria, dietas ricas en alimentos procesados y bebidas azucaradas, así como un consumo bajo de vegetales y granos [3] [ENSANUT, 2006], factores que no únicamente incrementa el riesgo de enfermedades cardiovasculares y diabetes *mellitus*, sino también el desarrollo de tumores malignos y la mortalidad en esta población [4]. El incremento en los valores del Índice de Masa Corporal (IMC) se ha visto asociado al desarrollo de tumores más agresivos y a una supervivencia baja, lo que sugiere que existe una relación biológica entre la adiposidad y el desarrollo del cáncer [5], posiblemente a través de la alteración de uno o varios procesos metabólicos de los adipocitos y sus efectos sobre la glándula mamaria. Los mecanismos biológicos involucrados en esta interacción no se conocen a la fecha; sin embargo existen varias hipótesis, entre las cuales se encuentran los efectos que las adipocitocinas (adiponectina y leptina) y otros factores secretados por los adipocitos ejercen sobre los procesos de proliferación, anti-apoptosis, y angiogénesis, todos ellos relacionados con la carcinogénesis.[6]

En el caso específico de las mujeres menopáusicas, hay evidencias de que este estado reproductivo está altamente asociado con el riesgo de desarrollar CaMa, posiblemente debido a factores como la modificación en el metabolismo de los lípidos, una progresiva ganancia de peso y un incremento en la tendencia para la adiposidad a nivel central, conforme avanza la edad[3].

Estudios previos han sugerido que las alteraciones en la producción de las adipocitocinas, sintetizadas por los adipocitos, podrían representar una nueva explicación para conocer la relación entre la obesidad y el incremento de la incidencia de tumores malignos, tales como el de mama[4].

En diferentes estudios retrospectivos de casos y controles se ha demostrado que los niveles de adiponectina sérica están inversamente asociados con el riesgo de cáncer de mama, principalmente en las mujeres postmenopáusicas[5-7]; sin embargo, otros grupos sugieren que esta asociación inversa también se presenta en la premenopausia. En un estudio prospectivo de casos y controles se mostró que la adiponectina sérica está inversamente asociada al cáncer en mujeres postmenopáusicas[8], y que los niveles bajos de adiponectina en suero se asocian también de una manera inversa al tamaño y grado histológico de los tumores de las mujeres con cáncer[9] y metástasis a nódulos linfáticos[6].

En el caso de la leptina, se ha observado que altas concentraciones séricas de leptina se asocian positivamente con el riesgo de cáncer de mama cuando se compara con el grupo control así como con el tamaño y grado histológico de los tumores, así como con la presencia de la metástasis a los nódulos linfáticos [6, 10-12] .

Un número de estudios del efecto de la leptina sobre diferentes líneas celulares sugieren que los efectos primarios de esta proteína se llevan a cabo sobre la proliferación celular, en el incremento de la expresión de enzimas proteolíticas esenciales para la metástasis, así como un efecto estimulador sobre angiogénesis [13].

Un estudio realizado[14]aborda el efecto de la leptina sobre diferentes líneas celulares en relación al estado de expresión del receptor de estrógenos y receptor del factor de crecimiento epidérmico-2(HER2). Se observó que esta proteína puede influir en el desarrollo del cáncer de mama de una manera dependiente del estado del receptor de estrógenos y de la presencia ó ausencia de la proteína HER2. Por otro lado se han observado niveles altos de leptina en plasma en pacientes con esta patología y un incremento de mRNA de leptina en tejido adiposo.[15, 16]

A la fecha no existen datos publicados de este tipo de asociación en la población mexicana, por lo que el objetivo del presente estudio fue evaluar la asociación entre los niveles séricos de

adiponectina y leptina con el desarrollo de cáncer de mama en mujeres con menopausia natural de tres estados de la República Mexicana.

MATERIAL Y METODOS

Se trata de un estudio observacional de una muestra de casos y controles con base poblacional proveniente del proyecto denominado “*Factores de riesgo de Cáncer de mama en México: patrones mamógráficos, péptido C y factores de crecimiento. Un estudio multicéntrico*” cuyo objetivo fue identificar diferencias regionales en cuanto a los factores de riesgo de este tumor. Se realizó en las ciudades de México, Monterrey y Veracruz, así como sus áreas metropolitanas durante el periodo de enero de 2004 a diciembre de 2007. Se entrevistaron 1000 casos incidentes de cáncer de mama y 1074 controles, basándose en la distribución de las edades de los casos reportados en el Registro Mexicano de Tumores en el 2002.

En este estudio, los casos fueron identificados por el personal de campo en doce instituciones principales de salud en México (IMSS, ISSSTE y SS). Los criterios de inclusión de los casos fueron: a) pacientes con reciente diagnóstico histopatológico confirmado de cáncer de mama; b) pacientes sin tratamiento previo de radioterapia, quimioterapia o antiestrógeno, tales como tamoxifeno, durante 6 meses previos al estudio; c) pacientes que no hubieran tomado Aromasin[®] (exemestane), Femara[®] (letrozole), Arimidex[®] (anastrozole) o Megace[®] (megestrol) al momento del estudio; d) pacientes no embarazadas. Los casos con VIH positivo fueron excluidos del estudio. Los controles fueron pareados de acuerdo a frecuencia de 5 años de edad, pertenecientes a la misma institución de salud y estado de residencia y se seleccionaron con base a un diseño probabilístico multi-etápico. Se tomaron una o varias aéreas ge estadísticas básicas, seleccionadas aleatoriamente considerando el área de influencia de cada uno de los hospitales participantes.[17] Este proyecto fue aprobado por la Comisión de Bioética, Investigación y Bioseguridad del INSP y de las Unidades Médicas participantes.

Para detectar asociaciones entre niveles de leptina y adiponectina y riesgo para CaMa, se seleccionó una muestra de mujeres con la variable de menopausia natural, la cual fue definida de acuerdo a los criterios de la OMS (Organización Mundial de la Salud) como la ausencia de la menstruación 12 meses previos a su inclusión en el estudio,[18] a partir de lo cual se obtuvo la submuestra de 384 mujeres por medio de muestreo aleatorio con base a los porcentajes obtenidos por estado y al número necesario de casos y controles calculados con un poder del 80%, nivel de significancia del 5% y razón de momios de 2.0 necesarios, obteniéndose en total de 192 casos y

192 controles. Es importante mencionar que al hacer el muestreo aleatorio se rompió el pareamiento.

Cuantificación de adipocitocinas en suero.

Los sueros almacenados en el banco (-80°C), fueron descongelados lentamente en hielo y alicuotados en viales de 200 µl. La concentración de los niveles séricos de adipocitocina y leptina en el suero fueron determinados mediante kits comerciales [Human leptin ELISA kit protocol. 96-Well Plate (Cat. # EZHL-80SK Millipore) y Human adiponectin (ACRP30) ELISA kit. (Cat. # ezhadp-61, Millipore), y de acuerdo a los protocolos establecidos por la casa comercial. Ambos kits utilizan una técnica cuantitativa de inmunoanálisis enzimático tipo sándwich (ELISA) que incluye un anticuerpo específico para cada una de las adipocitocinas. La sensibilidad del ensayo de leptina es de 0.125 ng/ml y tiene una especificidad de 100% y el coeficiente de variación intra-ensayo de 4.1 % e inter-ensayo de 3.0 %. La sensibilidad del ensayo para adiponectina es de 0.078 ng/ml y el coeficiente de variación intra-ensayo es de 1.8% y el de inter-ensayo es de 6.2%.

Los valores de densidad óptica (DO) de las muestras problema se interpolaron con los valores de DO de una curva estándar de concentraciones, con lo cual se determinó la concentración de las adipocitocinas en cada muestra de suero. En ambos casos se utilizó un control positivo para control del ensayo.

Análisis estadístico.

Inicialmente, se realizó la descripción de la población de estudio a partir de las características socio demográficas, de historia médica y medidas antropométricas, así como la descripción de los niveles de las adipocitocinas, las cuales se categorizaron en terciles. Para ello, se usaron medidas de frecuencia, de tendencia central y de dispersión, según las características de la distribución de cada una de las variables. Se compararon las distribuciones de las características de interés entre casos y controles, utilizando estadísticas de Chi cuadrada para variables categóricas y de Wilcoxon para variables cuantitativas que no tienen una distribución normal y t- Student para variables con distribución normal. Se realizaron análisis en base a las categorías de IMC tomando

en cuenta los valores utilizados para normalidad ($\leq 25 \text{ Kg/m}^2$), sobrepeso ($25 \leq 29.9 \text{ Kg/m}^2$) y obesidad ($\geq 30 \text{ Kg/m}^2$)[19] y las diferencias entre estados utilizando los niveles de adiponectina en terciles y los valores de corte para leptina reportados previamente[20].

El efecto de las adipocitocinas sobre el riesgo de CaMa se calculó por medio de un modelo de regresión logística no condicional ajustada. La asociación se estimó mediante razones de momios (OR) e intervalos de confianza al 95%. Se realizaron modelos bivariados y multivariados, y se ajustó por cada una de las variables potencialmente confusoras. Las variables no significativas se eliminaron poco a poco para observar los cambios en el efecto de la exposición medida en terciles de adiponectina y leptina. Se mantuvieron en el modelo final las covariables que afectaron en más de 10 % la magnitud de los estimadores, así como aquellas reportadas en estudios previos. Con ello se seleccionó el modelo que mejor explicó los datos, por lo anterior este modelo de análisis se ajustó por las siguientes variables: edad(años), nivel socio económico (alto, medio, bajo), IMC (kg/m^2), paridad (número de hijos), edad de la menarca (años), consumo de alcohol (en el último año si/no), consumo de tabaco (en el último año si/no), edad del primer embarazo a término (años), antecedentes familiares de cáncer de mama CaMa (si/no), actividad física moderada (horas a la semana) y valor energético total (VET) (kilocalorías). Las concentraciones séricas de las dos adipocitocinas se categorizaron en terciles, calculados en base a las mujeres del grupo control ($n=191$), con lo cual se obtuvieron tres puntos de corte. Posteriormente estos tres puntos de corte fueron aplicados a la población total (casos y controles).

RESULTADOS

En la tabla 1 se muestra la distribución de variables socio-demográficas, reproductivas, antropométricas y de estilo de vida de la población de estudio, en donde se observó que el nivel socioeconómico alto ($p=0.032$), un mayor número de hijos ($p<0.001$) y antecedentes familiares positivos de cáncer de mama ($p=0.022$) muestran una diferencia significativa entre los casos y controles. Con relación al estilo de vida, las mujeres con cáncer de mama realizaban menor actividad física moderada (horas/semana) ($p<0.001$) y mostraron una mayor prevalencia de consumo de alcohol y de tabaco ($p<0.05$) comparado con el grupo de mujeres sin la enfermedad. Por último se puede ver que no hay diferencias en el gasto de energía (VET) ($p>0.05$) y la mayoría de las mujeres no presentaron diabetes como una enfermedad relacionada ($p>0.05$). Así mismo, se observó que la mediana de IMC fue muy similar entre casos y controles, las cuales presentaron valores indicativos de la presencia de sobrepeso ($p>0.05$).

En cuanto a la concentración de las diferentes adipocitocinas analizadas, se mostró que tanto los valores de las concentraciones séricas de adiponectina, como de leptina se distribuyeron de igual manera, tanto en los casos como en los controles ($p>0.05$) (tabla 1) y no se observó una diferencia significativa en la distribución de los valores séricos analizados por terciles de ambas citocinas, entre los diferentes Estados de la República.

Por otro lado, el análisis de las concentraciones séricas de adiponectina (tabla 2) y leptina (tabla 3) según el IMC, no mostró una diferencia estadísticamente significativa entre casos y controles, tanto para adiponectina, como para leptina ($p>0.05$).

Con relación a las concentraciones de leptina sérica, los resultados de la distribución de esta citocina según el IMC (tabla 3) nos muestra que en ambos grupos la mayoría de las mujeres presentaron concentraciones superiores a 15ng/ml en todas las categorías de IMC.

Por último, en la Tabla 4 se muestran los resultados del análisis de asociación entre los niveles de las diferentes adipocitocinas y la posibilidad de desarrollar cáncer de mama. La posibilidad de presentar cáncer de mama en mujeres en el tercer tercil de adiponectina ($\geq 13.06\mu\text{g/mL}$) fue 0.36 veces la posibilidad de presentar cáncer de mama en aquellas con niveles de adiponectina de $\leq 8.92\mu\text{g/mL}$ (primer tercil) (OR 0.36 IC 95% 0.19-0.68) después de ajustar por edad, nivel socio

económico, IMC, paridad, edad de la menarca, consumo de alcohol y tabaco, edad del primer embarazo a término, antecedentes familiares de CaMa , actividad física de intensidad moderada y valor energético total. En el caso de leptina, la asociación no fue estadísticamente significativa.

DISCUSIÓN

El exceso de adiposidad ha sido considerado desde hace varios años como un factor de riesgo para el desarrollo de diferentes tipos de cáncer, (cérvix, colón, esófago, riñón, ovario, páncreas, útero, mielomas, linfomas, entre otros) incluyendo el cáncer mamario.[21].

En algunos estudios se ha encontrado que esta condición de adiposidad que se presenta en las mujeres en mujeres pre- y postmenopáusicas, con sobrepeso u obesidad tiene efectos adversos sobre la progresión de los tumores y su capacidad de presentar metástasis, lo cual influye de una manera importante en el pronóstico de la enfermedad.

Aun cuando no se sabe con certeza el mecanismo a través del cual esta condición puede actuar como un factor de riesgo, estudios *in vitro* e *in vivo* sugieren que algunas citocinas producidas y secretadas por el tejido adiposo, tales como adiponectina y leptina, pudieran tener un papel relevante en la protección ó desarrollo del cáncer de mama. Diversos estudios *in vitro* han mostrado que la leptina funciona como un promotor de este tipo de cáncer por sus efectos estimulatorios sobre la proliferación celular, en tanto que la adiponectina estaría funcionando como un protector por sus efectos inhibitorios de la proliferación e inductor de la apoptosis celular. Estos hallazgos *in vitro* no han sido demostrados claramente en algunos estudios epidemiológicos; sin embargo pareciera que existe un consenso de que las concentraciones elevadas de leptina ó concentraciones bajas de adiponectina en suero constituye un factor de riesgo para el desarrollo de este tipo de cáncer, en tanto que niveles de adiponectina normales ó por arriba de lo normal protegen a las mujeres contra el desarrollo de esta patología. El presente estudio se realizó con el fin de conocer el perfil de expresión de adiponectina y leptina en el suero de un grupo de mujeres con cáncer de mama de origen mexicano, usando un diseño de estudio de casos y controles con base poblacional y de analizar su asociación con el desarrollo de esta neoplasia.

Para ello se analizaron muestras séricas de mujeres residentes de tres Estados ubicados de la República Mexicana (Veracruz, Monterrey, NL y Distrito Federal), los cuales presentan problemas de sobrepeso y obesidad, así como una alta tasa de defunciones por cáncer mamario.[1] Los datos reportados de sobrepeso y obesidad en mujeres mayores de 25 años en estos tres estados, en el año 2007 por Secretaría de Salud en México describen porcentajes muy

similares de sobrepeso entre las tres entidades (V=35%, DF=37.7% y NL=33.7%), y de obesidad diferentes para cada estado (V=32.1% , DF=34.5% y NL= 40.8%), en este último caso, el mayor porcentaje de obesidad se encontró en el Estado de Nuevo León, ubicado al Norte de México.

En un primer análisis descriptivo en esta submuestra observamos que los valores de concentración de adiponectina y leptina presentes entre la población total estudiada no presentaron cambios significativos entre los casos y controles para ninguna de las dos adipocitocinas. Este resultado posiblemente se debe a que en este análisis no se tomaron en cuenta algunas variables confusoras, que se sabe que están altamente relacionadas con este tipo de cáncer, tales como: edad, nivel socio económico[22-25], IMC, paridad, edad de la menarca, consumo de alcohol, consumo de tabaco, edad del primer embarazo a término, antecedentes familiares de CaMa , y actividad física[17].

Sin embargo, cuando este tipo de variables fueron incluidas en el análisis de asociación entre los niveles de estas adipocitocinas y la posibilidad de desarrollar cáncer de mama los resultados obtenidos mostraron que la posibilidad de presentar cáncer de mama en mujeres en el tercer tercil de adiponectina ($\geq 13.06 \mu\text{g/mL}$) fue 0.36 veces la posibilidad de presentar cáncer de mama en aquellas con niveles de adiponectina de $\leq 8.92 \mu\text{g/mL}$ (primer tercil) (OR 0.36 IC 95% 0.19-0.68).

Esta relación inversa ha sido reportada por otros autores quienes apoyan la idea de que el desbalance en los niveles de adiponectina/leptina constituye un factor de riesgo para este tipo de cáncer, ya que los bajos niveles de adiponectina en suero disminuye el papel protector de ésta adipocitocina para el desarrollo de este tipo de neoplasia [9]. Así mismo, otros estudios similares realizados en otras poblaciones diferentes a la mexicana han mostrado resultados similares. Por ejemplo, Miyoshi, en el 2003 usando un modelo ajustado por edad, y tomado en cuenta variables confusoras muy similares a las utilizadas en nuestro análisis (antecedentes de CaMa en primer grado, edad de la menarca, paridad, IMC y edad de la menopausia), obtuvo un OR de 3.90 en el tercil más bajo ($\leq 6.9 \mu\text{g/ml}$) comparado con el tercil mas alto ($> 10.6 \mu\text{g/ml}$) ($p < 0.005$) en mujeres Japonesas, en tanto que Matzoros, 2004, en un estudio en mujeres posmenopáusicas en Atenas, comparó 174 casos con diagnóstico confirmado de cáncer de mama y 167 controles obtuvieron una OR de 0.82 (IC95% 0.67-1.00)[5], sugiriendo que los bajos niveles de adiponectina tienen un papel importante en la estimulación del crecimiento de las células neoplásicas

Con respecto a la relación del cáncer de mama y la obesidad, reflejada por un incremento en el Índice de Masa Corporal (IMC), algunos autores han descrito que esta condición está mayormente asociada con el riesgo de mayor agresividad en este tipo de cáncer y con una baja sobrevivencia; es decir, que a mayor IMC, mayor riesgo[5, 6, 26]. Así mismo, existen diferentes evidencias de que el IMC tiene una relación multifacética con el riesgo de desarrollo de cáncer de mama que varía de acuerdo al estado reproductivo, así un IMC alto se asocia positivamente con el riesgo de cáncer en mujeres postmenopáusicas, pero inversamente con el riesgo de cáncer en mujeres premenopáusicas[27]

En este estudio realizado en mujeres mexicanas, el análisis de distribución de adiponectina estratificado por el IMC, mostró que el mayor porcentaje de mujeres con cáncer de mama con sobrepeso y obesidad se concentraban en los terciles 1 y 2 de adiponectina; siendo más notable en las mujeres con sobrepeso; en tanto que en los controles el mayor porcentaje se encuentra en los terciles 2 y 3, lo que nos estaría indicando que el sobrepeso es una condición poco favorable para el cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas, como ha sido reportado en otros estudios; sin embargo en este estudio no encontramos una diferencia significativa. Este resultado nos sugiere que la síntesis y secreción de esta adiponectina no depende exclusivamente de la adiposidad del sujeto y que existen otros factores asociados con estos procesos.

En el caso de la leptina, en este estudio, a diferencia de otros realizados en poblaciones diferentes a la mexicana [28, 29] encontramos que los niveles de Leptina en suero de las mujeres con cáncer fueron ligeramente menores a los valores registrados en las mujeres sin cáncer, de tal manera que la diferencia entre grupos no mostró diferencia estadística significativa. Sin embargo, cuando se analizaron los valores por estrato de IMC se observó que en todos ellos el mayor porcentaje de mujeres presentan valores de leptina mayores a 15 ng/ml, tanto en casos, como controles (tabla 4).

El promedio de leptina en suero determinado por radioinmunoensayo reportados por Corsidine en 1996 en sujetos delgados saludables de ambos sexos fue de 7.5 ± 9.3 ng/ml, en tanto que en sujetos obesos la concentración fue cuatro veces mayor (31.3 ± 24.1 ng/ml). En el caso de la leptina y desarrollo de Cáncer de mama, los resultados son a la fecha controversiales, ya que

algunos grupos han reportado que ésta citocina se encuentra incrementada en el suero de las mujeres con cáncer de mama con respecto a los controles sanos [6, 10, 26], otros reportan una disminución en las concentraciones séricas de las mujeres con cáncer[12]y otros señalan que no existe tal diferencia [5, 30, 31], tanto en las mujeres pre como posmenopáusicas[32]. Algunos autores han señalado que esta controversia podría deberse a diferencias en el tamaño de la muestra, el estatus reproductivo (menopausia vs postmenopausia) y otros factores confusores que no se tomaron en cuenta para el análisis en estos estudios tales como lactancia, IMC, edad de la menarca, etc.[33].

En el caso de este estudio, si tomamos el punto de corte de 15 ng/ml de leptina para la población sana reportado por Corsidine, 1966[34] y Liseti, 2009[20] podríamos inferir que la mayoría de nuestra población (tanto casos, como controles) presenta niveles por arriba del corte y por lo tanto mantienen niveles de leptina circulantes que podrían favorecer el desarrollo de CaMa en el futuro; sin embargo consideramos que será necesario hacer un estudio en una población mayor para determinar los rangos de concentración de esta adipocitocina en la población mexicana y posteriormente implementar un estudio prospectivo para observar si éstos valores están asociados ó no al desarrollo de CaMa.

La mayoría de los estudios enfocados a determinar el papel de las adipocitocinas en el desarrollo del cáncer de mama se han hecho en poblaciones diferentes a la mexicana. Actualmente se sabe que tanto la expresión de adiponectina, como de leptina puede depender de tipos específicos de polimorfismos presentes en las células del tejido adiposo y éstos pueden variar entre poblaciones[35].En México el CaMa y la obesidad son dos enfermedades con una alta mortalidad en la población femenina, por lo que es necesario conocer los mecanismos involucrados en la interacción de ambas patologías. Actualmente, se han publicado diversos estudios que establecen la existencia de una relación entre diferentes polimorfismos de los genes que codifican para la adiponectina y la leptina con la obesidad [35]; sin embargo no hay estudios de asociación de estos polimorfismos con el CaMa en esta población.

Limitantes y fortalezas

Un límite común en los estudios de casos y controles es el sesgo de información, ya que la exposición se mide en forma retrospectiva, después del inicio de la enfermedad, por lo que la

existencia del evento puede tener un efecto directo sobre la exposición. La existencia del evento afecta la calidad de la medición y la medición del resultado afecta la determinación o registro de la exposición. Fortalezas: **Nuestro estudio** es altamente reproducible, y logramos estudiar varias exposiciones simultáneamente y en poco tiempo, además de contar con un número que nos proporcionó poder estadístico para asegurar que nuestros resultados fueron confiables

Aportaciones

Con éste estudio se pudo comprobar que la relación inversa de la adiponectina con el riesgo de cáncer de mama, reportada previamente en otras poblaciones de mujeres posmenopáusicas, se presenta también en población mexicana. A la fecha no hay datos reportados en la literatura en mujeres mexicanas por lo que nuestros resultados contribuyen al conocimiento de los factores de riesgo y protección asociados a esta patología.

CONCLUSIONES

Con este estudio se pudo demostrar que al igual que los estudios realizados en otras poblaciones, existe una relación inversa entre los niveles bajos de adiponectina y la presencia de cáncer de mama en mujeres que radican en tres Estados de la República Mexicana, lo cual apoya la hipótesis de que la adiponectina, en niveles normales, actúa como un factor protector, posiblemente por sus efectos en el control de la proliferación celular y su efecto antiangiogénico, demostrado en estudios *in vitro* e *in vivo*. En mujeres con sobrepeso u obesidad los niveles de adiponectina disminuyen, reduciendo de esta manera este efecto protector; lo cual sumado a otros factores (ej. Genéticos, estilos de vida, medioambientales, entre otros), estarían favoreciendo el desarrollo de esta patología. En este estudio no encontramos niveles altos de leptina en la población estudiada, tal y como lo han reportado en otras poblaciones de mujeres en otros países, a pesar de que tanto los casos como los controles están en sobrepeso u obesidad, por lo que no podemos descartar a esta adiponectina como un factor de riesgo y será necesario ampliar el tamaño de la muestra.

REFERENCIAS:

1. Knaul FM, N.G., Lozano R, Arreola H, Langer A, Frenk J., *Cáncer de mama en México: Una prioridad apremiante*. Salud Publica de México, 2009. **51**(2): p. 335-344.
2. INSP. *cancer de mama*. 2009 [cited 2009 november].
3. Higuera A, A.J., *Obesidad y tratamiento hormonal de reemplazo*. . Revista Climaterio 2005. **8**: p. 165-174.
4. Brakenhielm E, V.N., Cao R, Kihara S, MatsuzawaY, Zhivotovsky B, et al, *Adiponectin-induced antiangiogenesis and antitumor activity involve caspase-mediated endothelial cell apoptosis*. Proc Natl Acad Sci USA 2004. **101**: p. 2476 - 2481.
5. Mantzoros CS, P.E., Dessypris N., Chavelas Ch, Dalamaga M, Alexe D, et al. , *Adiponectin and breast cancer risk*. J Clin Endocrinol & Metabol 2004. **89**: p. 1102-1107.
6. Hou We-kai, X.Y.-x., Yu Ting, Zhang Li, et al. , *Adipocytokines and breast cancer risk*. Chin. Med J, 2007. **120**: p. 1592-1596.
7. Korner A, K.P., Kelesidis T, Kelesidis I, Williams C, Kaprara A, et al., *Total and high-molecular-weight adiponectin in breast cancer: in vitro and in vivo studies*. J Clin Endocrinol and Metabol, 2007. **92**: p. 1041-1048.
8. Tworoger S, E.H., Kelesidis T, Colditz G, Willet W, Mantzoros Ch, Hankinson S, *Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer*. J Clin Endocrinol & Metabol 2007. **92**: p. 1510-1516.
9. Miyoshi Y, F.T., Kihara S, Taguchi T, Tamaki Y, et al, *Association of serum adiponectin level with breast cancer risk*. Clin Cancer Res 2003. **9**: p. 5699-5704.
10. Wu MH, C.Y., W-Y Chou, Hsu GC, Chu CH, Yu CP, Yu JC and Sun CA., *Circulating levels of leptin, adiposity and breast cancer risk*. British Journal of Cancer, 2009 **100**: p. 578- 582.
11. Petridou E, M.C., Dessypris N, Koukoulomatis P, Addy C, Voulgaris Z, et al, *Plasma adiponectin concentrations in relation to endometrial cancer: a case-control study in Greece*. J Clin Endocrinol Metab 2003. **88**: p. 993-997.
12. Stattin, P., Söderberg, S., Biessy, C., Lenner, P., Hallmans, G., and R. Kaaks, et al, *Plasma leptin and breast cancer risk: a prospective study in northern Sweden*. Breast Cancer Res. Treat., 2004. **86**: p. 191-196.
13. Susan N. O'Brien, B.H.W.a.T.M.P., *Presence of Leptin in Breast Cell Lines and Breast Tumors* Biochemical and Biophysical Research Communications, 1999. **259**(3): p. 695-698.
14. Ray Amitabta, N.K., Clearly MP, *Effects of leptin on human breast cancer cell lines in relationship to estrogen receptor and HER2 status*. International Journal of Cancer 2007. **30**: p. 1499-1509.
15. Tessitore L, V.B., Jenkins O, De Stefano I, Ritossa C, Argiles JM, Benedetto C, Mussa A, *Leptin expression in colorectal and breast cancer patients*. Int J Mol Med, 2000. **5**(4): p. 421-426.
16. Tessitore L, V.B., Pesola D, Cecchini F, Mussa A, Argiles JM, Benedetto C., *Adipocyte expression and circulating levels of leptin increase in both gynaecological and breast cancer patients*. Int J Oncol, 2004. **24**(6): p. 1529-1535.
17. Angeles-Llerenas A, O.-O.C., Perez-Rodriguez E., Esparza-Cano JP, Lazcano-Ponce E, Romieu I, Torres-Mejía G., *Moderate physical activity and breast cancer risk: the effect of menopausal status*. Cancer Causes Control, 2010.
18. OMS, *Investigaciones sobre la menopausia en los años 90*, in OMS, i.S.d.i. técnicos., Editor. 1996: Ginebra.

19. OMS (1995) *El Estado Físico: Uso e Interpretación de la antropometría*. Serie de Informes técnicos **Volume**, 854
20. Liseti Solano R., M.A., Barón C., Zulay Portillo C., Zuleida Fajardo de B, *LEPTINA E INSULINA SÉRICA EN ADULTOS CON SOBREPESO Y OBESOS EN RÉGIMEN HIPOCALÓRICO CON ALTO CONTENIDO DE CARBOHIDRATOS COMPLEJOS*. Rev. Chil.Nutr, 2009. **36**(2): p. 129-135.
21. S. Guo, e.a., *Oncogenic role and therapeutic target of leptin signaling in breast cancer and cancer stem cells*. Biochim.Biophys. Acta 2012. doi:10.1016/j.bbcan.2012.01.002.
22. Swanson G, B.S., Satariano W., *Marital status and cancer incidence: difference in the black and white populations*. Can Res., 1985. **45**: p. 5883-5889.
23. Capote, L., ed. *Epidemiología del cáncer de la glándula mamaria*. Avances en mastología, ed. a. edición. 1996, Hernández G: Caracas Venezuela. 170-181.
24. Parkin, D., *Cancer occurrence in developing countries*. Lyon IARC, 1986. **48**: p. 246-253.
25. Miller B, H.B., Thomas T., *Impact of Sociodemographic Factors, Hormone Receptor Status, and Tumor Grade on Ethnic Differences in Tumor Stage and Size for Breast Cancer in US Women*. Am J Epidemiol, 2002. **155**(6): p. 534-545.
26. Cust; A. E., S., T., Lukanova, A., Lundin, E. Hallmans, K., Kaaks, R., Josson. H., Stattin.P., *The Influence of Overweight and insuline resistance on breast cancer risk and tumor stage at diagnosis:a prospective study*. Breast Cancer Res. Treat., 2009. **113**: p. 567-576.
27. Holly R. Harris, W.C.W., Kathryn L. Terry, Karin B. Michels. , *Body Fat Distribution and Risk of Premenopausal Breast Cancer in the Nurses' Health Study II*. J Natl Cancer Inst., 2011. **103**: p. 273-278.
28. Ramos, A.P., de Abreu, M. R., Vendramini, R. C., Brunetti, I.L., & Pepato, M. T, *Decrease in circulating glucose,insulin and leptin levels and improvement in insulin resistance at1 and 3 months after gastric bypass*. obesity surgery, 2006. **16**: p. 1359-1364.
29. Klok, M.D., Jakobsdottir, S., & Drent, M. L. , *The role of leptin and ghrelin in the regulation of food intake and body weight in humans: a review*. Obesity Reviews, 2007. **8**: p. 21-34.
30. Coskun, U., Gunel, N., Toruner, F. B., Sancak, B., Onuk, E., Bayram, O., et al., *Serum leptin, prolactin and vascular endothelial growth factor (VEGF) levels in patients with breast cancer*. Neoplasma, 2003. **50**: p. 41- 46
31. Woo, H.Y., Park, H., Ki, C. S., Park, Y. L., & Bae, W. G, *Relationships among serum leptin, leptin receptor gene polymorphisms, and breast cancer in Korea*. Cancer letters, 2006. **237**: p. 137-142.
32. Chen DC, C.Y., Yeh YT, Chaung HC, Kuo FC, Fu OY, et al. , *Serum adiponectin and leptin levels in Taiwanese breast cancer patients*. Cancer Lett, 2006. **237**: p. 109- 114.
33. Grossmann, M.E., RayKatai A., Nkhata J., Malakhov D.A., Rogozina O.P., Dogan S., Cleary M., *Obesity and breast cancer: status of leptin and adiponectin in pathological processes*. Cancer Metastasis Rev, 2010. **29**: p. 641-653.
34. Corsidine, R., *Serum Immunoreactive-leptin con-centrations in normal-weight and obese humans*. N. England J Med, 1996. **334**(5): p. 292-295.
35. Kaouther Snoussi, A.D.S., Nouredine BouaouinaSlim Ben Ahmed, A Nouredine Helal and Lotfi Chouchane, *Leptin and leptin receptor polymorphisms are associated with increased risk and poor prognosis of breast carcinoma*. BMC Cancer, 2006. **6**(38).

