

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA

**EFFECTO DE LA ACTIVIDAD FÍSICA EN LA ASOCIACIÓN DE LA LEPTINA Y
EL CÁNCER DE MAMA EN MUJERES MEXICANAS**

LN. Juan Francisco Flores Romero

Maestría en ciencias de la salud, con área de concentración en Epidemiología
Generación 2009 – 2011

Comité de tesis:

Mtra. Angélica Ángeles Llerenas, INSP
Mtro. Louis Martínez Matsushita, INSP
Dra. Luisa Sánchez Zamorano, INSP

Cuernavaca, Morelos, Enero del 2014

RESUMEN

Introducción. Algunas adipocitocinas, como la leptina podrían regular procesos relacionados con el desarrollo el cáncer de mama (CaMa); sin embargo, el mecanismo biológico de dicha asociación aún no se ha determinado del todo. Por otra parte la actividad física de intensidad moderada (AF) se ha encontrado que reduce el riesgo de CaMa. En México, existen pocos reportes relacionados que describan estas posibles asociaciones. **Objetivo.** Determinar el efecto de la actividad física en la asociación de la leptina y el cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas mexicanas, participantes del estudio: “*Factores de riesgo de Cáncer de mama en México: patrones mamó gráficos, péptido C y factores de crecimiento*”. **Metodología.** Se trata de un estudio observacional, de casos y controles con base poblacional. La muestra incluida en este estudio fue de 187 casos y 190 controles. Se realizó una regresión logística donde se evaluó la interacción de la AF y la leptina ajustada por IMC sobre el riesgo de CaMa, ajustada por variables potencialmente confusoras. **Resultados.** El término de interacción de actividad física y leptina ajustada por IMC sobre la posibilidad de desarrollar CaMa no encontró significancia estadística (OR= 1.00 IC 95% [1.00–1.00]), por otra parte la leptina ajustada por IMC no se asoció de manera significativa con el riesgo de presentar CaMa, en los tres terciles de la AF de intensidad moderada (Tercil 1 (OR= 0.99 IC 95% [0.97 – 1.02]), tercil 2 (OR= 0.99 IC 95% [0.96 – 1.04]) tercil 3 (OR= 0.97 IC 95% [0.92 – 1.02])). **Conclusiones.** No se encontró una asociación entre la actividad física moderada sobre la asociación de la leptina ajustada por IMC y el CaMa.

INTRODUCCIÓN

El cáncer de mama (CaMa) es el tumor más frecuente en el mundo. En años recientes se observó incremento paulatino en su frecuencia, particularmente en mujeres de 35 - 54 años residentes en países en vías de desarrollo.¹

En México, con una población mayor de 100 millones de habitantes, el CaMa es hoy día uno de los desafíos más importantes para la salud en la mujer adulta, debido a un mayor número de muertes desde el año 2000 hacia el año 2010 (de 15.6 a 17.0 muertes por cada 100,000) En comparación con el cáncer cérvicouterino; éste afecta a mujeres adultas de todas las edades y niveles socioeconómicos.²

Los factores de riesgo no modificables para ésta enfermedad incluyen una edad avanzada, edad de inicio de la menarca temprana, edad avanzada en el momento del primer parto, nuliparidad, antecedentes familiares de cáncer de mama, y las mutaciones genéticas heredadas.³

Por otra parte, los factores modificables asociados con el CaMa incluyen el consumo de hormonas en la menopausia, la dieta, consumir alcohol, el nivel educativo, la actividad física, la obesidad y la lactancia entre otros.⁴⁻⁶

Diversos estudios sugieren que diferentes hormonas pueden actuar como factores de crecimiento y promover el desarrollo de carcinogénesis del tejido mamario; una de estas hormonas es la leptina.^{7,8} La asociación de obesidad con el CaMa en la postmenopausia, podría basarse en el subsecuente aumento de los estrógenos y especialmente en el estradiol biodisponible; que se ha evidenciado son carcinógenos a través de metabolitos genotóxicos, mutagénicos y mediante la estimulación del crecimiento tisular mamario.⁹

Se ha observado que la leptina induce la expresión de los receptores de estrógenos en líneas celulares y dado que se ha demostrado que los estrógenos

inducen el crecimiento de las células neoplásicas, además de incrementar la actividad de la enzima aromatasa, representan un factor muy importante en la progresión y desarrollo del CaMa dependiente de estrógenos en mujeres posmenopáusicas.⁷

Por otra parte la actividad física (AF), desencadena en los sistemas, modificaciones morfológicas y funcionales que denominamos adaptaciones, las cuales van a permitir prevenir o retrasar la aparición de determinadas enfermedades y mejorar la capacidad de realizar un esfuerzo físico.¹⁰

Una de estas enfermedades es el CaMa, debido a que la evidencia científica ha demostrado que la AF de intensidad moderada disminuye el riesgo de CaMa en mujeres mexicanas.¹¹

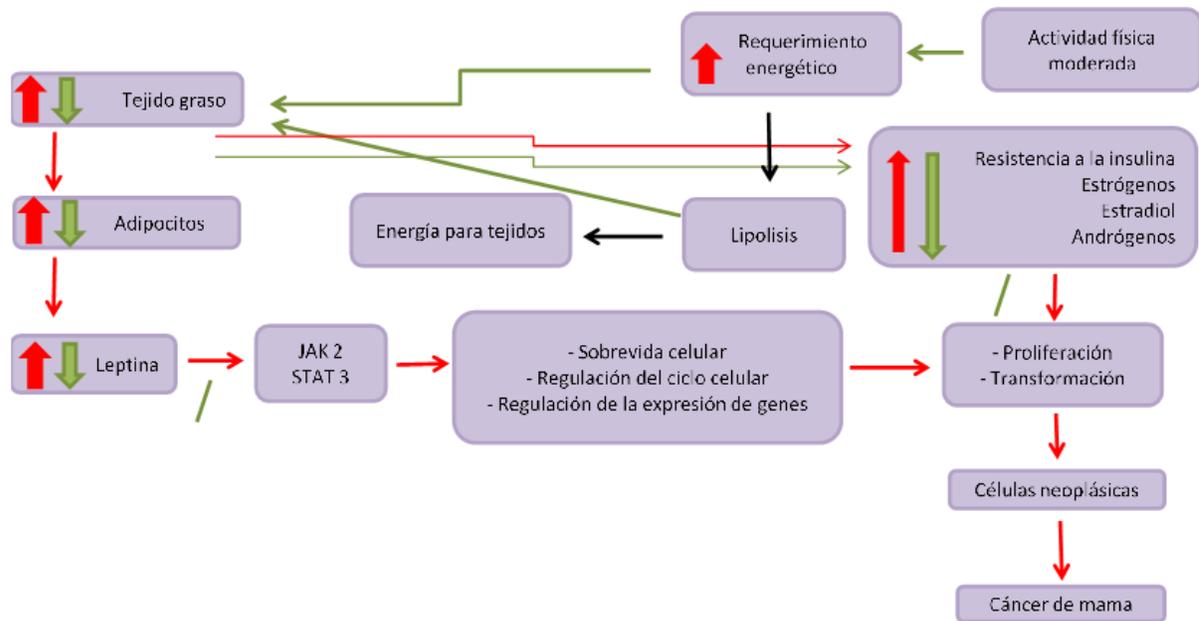
La AF es un factor protector establecido contra el riesgo de cáncer de mama en mujeres postmenopáusicas. En un meta-análisis publicado en 2008, Friedenreich y Cust señalaron que en 47 de 62 (76%) estudios examinados se mostró una asociación protectora entre los niveles más altos de AF de intensidad moderada y vigorosa en el CaMa incidente.¹²

Diversos estudios realizados con mujeres posmenopáusicas apoyan la relación entre una mayor AF de intensidad moderada y la disminución en los niveles de la leptina sérica¹³⁻¹⁵, dicha relación se ha observado principalmente durante la práctica de AF de mayor duración y de intensidades más altas¹⁶. Por lo tanto, este mecanismo es biológicamente plausible, sin embargo, la evidencia de los estudios no es consistente.

Así mismo la AF desempeña un papel significativo en el gasto de energía, ya que se eleva el requerimiento energético total, lo cual puede inducir lipólisis¹¹, que a su vez se traduce en disminución de la concentración de la leptina, la cual tiene un papel importante en la proliferación de células neoplásicas (Figura 1). Por estas

razones se plantea la hipótesis de que la AF podría modificar los niveles de leptina en mujeres con CaMa.

Figura 1. Posible mecanismo de acción de la actividad física sobre el cáncer de mama y la leptina.



Este estudio busca aportar nueva evidencia de la AF de intensidad moderada que realizan mujeres mexicanas en diversos estados de la República Mexicana y que permita determinar el efecto de la asociación con las concentraciones de leptina y el cáncer de mama.

MATERIAL Y METODOS

Diseño

Se trata del análisis secundario de una submuestra de casos y controles, en mujeres postmenopáusicas; proveniente del proyecto denominado “*Factores de riesgo de Cáncer de mama en México: patrones mamográficos, 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.

Población de estudio

Casos

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 Megaze[®] (megestrol) al momento del estudio; d) pacientes no embarazadas.

Controles

Los controles fueron seleccionados con base poblacional y pareados con los casos por quinquenio de edad, institución de salud y lugar de residencia. Los criterios de inclusión de los controles fueron ser aparentemente sanas, no haber recibido tratamiento para tumores durante el último año, no haber usado antiestrógenos durante los últimos 6 meses, no estar embarazadas ni lactando.

Los controles se seleccionaron mediante un muestreo probabilístico complejo multietápico. Una o más áreas geoestadísticas básicas se seleccionaron aleatoriamente considerando el área de influencia de cada hospital participante.

Las mujeres fueron seleccionadas por muestreo aleatorio por cada categoría de quinquenio de edad (35-39, 40-44, 45-49, 50-54, 55-59, 60-64 y 65-69) con base en la distribución nacional de edad reportada en el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas de México, en el año 2002.¹⁷ Las mujeres que acordaron participar firmaron un consentimiento informado.

Recolección de la información

El cuestionario de salud recolectó datos sobre las características sociodemográficas, edad, factores reproductivos (edad de la menarca y la menopausia, número de embarazos, lactancia materna y menopausia), el uso de anticonceptivos orales (Ha tomado alguna vez anticonceptivos hormonales para no embarazarse) así como antecedentes familiares de cáncer y terapia hormonal de reemplazo (uso hormonas para la menopausia más de 1 mes).

Además se recolectó información de enfermedades crónicas por ejemplo, hipertensión, diabetes mellitus, la información de enfermedades infecciosas de transmisión sexual; historia de composición corporal, el tabaquismo, el consumo de alcohol y estudios mamográficos.

Los datos de la dieta se obtuvieron preguntando a las mujeres sobre el consumo de alimentos durante el año anterior al inicio de los síntomas. La dieta en el último año se evaluó a través de cuestionario semicuantitativo de frecuencia de consumo de alimentos adaptado por Willett y colaboradores,¹⁸ en la población mexicana y validado en la Ciudad de México.¹⁹ A partir de esta información, se determinó el consumo de fibra total, el consumo de grasa, y el total de calorías ingeridas.

Actividad física

Se utilizó un cuestionario para determinar la actividad física de una semana típica de los últimos 12 meses en las mujeres sin cáncer, y previo a la sintomatología en las mujeres con cáncer.

El cuestionario fue diseñado con base en la encuesta de recordatorio de 7 días propuesto por Sallis et al.²⁰ De acuerdo a su intensidad, la actividad física se dividió en tres categorías utilizando como referencia el Compendio de Actividad Física de Ainsworth y cols:²¹ 1) actividad física de intensidad ligera, que es aquella que requiere un esfuerzo físico menor y que corresponde a un consumo de 1.1 a 2.9 equivalentes metabólicos (METs) (p. ej.: estar sentado viendo la televisión, o charlando en una reunión familiar, estar recostado escuchando música, manejando un automóvil o autobús); 2) actividad física de intensidad moderada, que es aquella que produce algún cansancio físico, pero que no deja sin aliento, requiere el consumo de 3.0 a 5.9 METs (p. ej.: bailar, pintar una casa, salir de pesca o cacería, lavar un automóvil), y 3) actividad física de intensidad vigorosa, que es aquella que hace sudar, incrementa el ritmo cardiaco y deja sin aliento, esta requiere seis o más METs (p. ej. andar en bicicleta, correr, jugar voleibol o basquetbol).

Todas las actividades realizadas se clasificaron dentro de estas tres grandes categorías, para este estudio solo se utilizó el tiempo dedicado a realizar actividad física de intensidad moderada.

Las mujeres consideradas como postmenopáusicas fueron aquellas con menopausia natural (≥ 12 meses desde su último período), así como las que tuvieron menopausia quirúrgica (ooforectomía bilateral) o aquellas que no conocían el tipo de cirugía, pero que tenían más de 48 años, dado que la edad media de la menopausia en las mujeres mexicanas es de 48 años^{22,23}.

Marcadores bioquímicos

Las muestras de sangre, en las mujeres con cáncer, fueron obtenidas inmediatamente después de haber aplicado los cuestionarios de salud dentro de las unidades médicas. Las mujeres sin cáncer fueron citadas en los hospitales para realizar el mismo procedimiento. Después de una hora de reposo las muestras se centrifugaron, se extrajo el suero y fue almacenado a -20 °C en los hospitales. En un periodo menor a cuatro semanas éstas se trasladaron en hielo seco al Instituto Nacional de Salud Pública donde se almacenaron a -70 °C hasta la determinación.

Los sueros se almacenaron en el banco de muestras (-70°C), fueron descongelados lentamente en hielo y alicuotados en viales de 200 µl. La concentración de los niveles séricos de adipocitocinas 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 de 1.8% e inter-ensayo 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

Se realizó la descripción de la población de estudio a partir de las características sociodemográficas, gineco-obstétricas, historia médica y medidas antropométricas, así como la descripción de los niveles de los biomarcadores. Para ello, se usaron medidas de frecuencia, de tendencia central y de dispersión, de acuerdo a la distribución de cada una de las variables.

Se compararon las distribuciones de las características de interés entre casos y controles, utilizando la prueba de Chi cuadrada para variables categóricas y de Wilcoxon para variables cuantitativas que no presentaron una distribución normal (Tabla 1). La prueba Shapiro-Wilk se utilizó para evaluar la normalidad de dichas variables.

Para obtener la leptina ajustada por IMC se utilizó el método de residuales,²⁴ que consiste en calcular el logaritmo de los niveles de leptina. Posteriormente, se realizó un modelo de regresión donde la variable dependiente fue el logaritmo de la leptina y la variable independiente el IMC. Se calcularon los valores predichos de la regresión y, una vez obtenidos, se determinó el valor de leptina para la media de IMC. Se generó una variable en la cual dicha media se sumó a los valores predichos. Esta variable, se exponenció y se obtuvo la leptina ajustada por IMC.

La variable leptina ajustada por IMC se categorizó en terciles tomando como referencia los valores de las mujeres sin cáncer y se evaluó la asociación de cada tércil con la actividad física de intensidad ligera, moderada y vigorosa, estimándose la mediana y el rango intercuartílico. (Tabla 3)

Se realizó un modelo de regresión logística donde la variable dependiente fue tener cáncer de mama y las variables independientes leptina, actividad física de intensidad moderada en horas por semana y la interacción de actividad física –

leptina ajustada por IMC; ajustando por variables confusoras. Las variables confusoras que fueron incluidas en el análisis son: edad (medida de forma continua), nivel socioeconómico (bajo, medio y alto), enfermedad benigna de las mamas (si/no), antecedentes de cáncer de mama (si/no), paridad (número de hijos nacidos vivos), fumar (usted ha fumado por lo menos 100 cigarrillos en toda su vida, sí / no), índice de masa corporal (kg/m²), consumo de alcohol (bebió en promedio de una a más bebidas alcohólicas al mes durante un año, sí / no) y el consumo total de calorías. Se incluyeron biomarcadores como adiponectina y estradiol, los cuales se han asociado con leptina y CaMa.

Se estimaron coeficientes de correlación de Spearman para evaluar las relaciones entre las variables independientes (Tabla 4). La selección de variables de ajuste fue a través de modelos bivariados entre cada confusor y el CaMa (Tabla 5). Posteriormente fue utilizado el método forward donde se incluyeron las variables que se asociaron significativamente con CaMa en la muestra, así como factores de riesgo conocidos de CaMa.

Así mismo, se realizaron modelos de regresión logística estratificados por terciles de actividad física de intensidad moderada, para evaluar el efecto de la leptina sobre el cáncer de mama en cada uno de estos modelos.

Para evaluar la bondad de ajuste del modelo logístico se utilizó la prueba de Hosmer-Lemeshow y se evaluaron los puntos influyentes en el modelo mediante residuales de la devianza y residuales de Pearson. Para los análisis de los resultados se empleó el paquete estadístico STATA 12.

El cálculo del tamaño de la muestra para este estudio se realizó en base en la interacción de la variable actividad física modera en la asociación de leptina con el cáncer de mama; de acuerdo a un modelo propuesto por Spiegelman, Logan, et al. (2000), en el cual se analizó la interacción gen- ambiente en estudios de casos

y controles, obteniéndose una muestra de 1,000 casos y 1,000 controles con un poder estadístico de 80%.

Para fines de este estudio la muestra provino de 585 mujeres con CaMa incidente y 598 mujeres sin CaMa, postmenopáusicas. Debido a la re-categorización de leptina ajustada por IMC, la muestra se redujo a 187 casos y 190 controles los cuales cuentan con las variables necesarias para llevar a cabo el análisis estadístico. Una vez realizado el modelo de regresión logística se incluyó la variable de estradiol; lo que disminuyó el tamaño de muestra a 231 mujeres postmenopáusicas, siendo 111 casos y 120 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 las variables nivel socioeconómico alto (40.64 % $p < 0.032$), así como paridad ($p < 0.001$) muestran una diferencia significativa entre los casos y controles. No se encontraron diferencias significativas en las variables: antecedente familiar de cáncer de mama, uso de anticonceptivos y edad de la menarca.

Con relación al estilo de vida, las mujeres con cáncer de mama presentan mayor consumo de alcohol y de tabaco ($p < 0.05$) comparado con el grupo de mujeres sin la enfermedad. Así mismo se puede observar que hay diferencias en el consumo de energía ($p < 0.05$) teniendo los casos un mayor consumo de kilocalorías. Se observó una diferencia estadística significativa en la mediana de IMC entre los casos y los controles. En cuanto a la concentración de los diferentes biomarcadores analizados, tanto los valores de las concentraciones séricas de adiponectina, como de leptina se distribuyeron de similar manera, tanto en los casos como en los controles ($p > 0.05$) (tabla 1).

Tabla 1. Características sociodemográficas, ginecológicas, estilos de vida y biomarcadores en mujeres postmenopáusicas ^a 2005 -2007

Características	Casos n=187	Controles n=190	Valor p
Edad (años cumplidos)			
Mediana	58.53	58.48	
Rango intercuartílico	53.59 – 64.86	53.2 – 62.85	0.170 ^d
Nivel socioeconómico (%)			
Bajo	32.09	35.79	
Medio	27.27	36.32	
Alto	40.64	27.89	< 0.026 ^b
Nivel educativo (%)			
Ninguno	41.18	52.88	
Básico	29.41	30.89	
Medio y superior	29.41	16.23	< 0.007 ^b
Uso de hormonas en la menopausia (%)^c			
No	81.08	86.77	
Si	18.92	13.23	< 0.134 ^b
Enfermedad benigna de las mamas (%)^c			
No	88.04	97.35	
Si	11.96	2.65	< 0.001 ^b
Antecedentes de cáncer de mama (%)			
No	94.12	97.37	
Si	5.88	2.63	0.115 ^b
Uso de anticonceptivos			
No	56.15	60.53	
Si	43.85	39.47	0.389 ^b
Paridad			
Mediana	3	4	
Rango intercuartílico	2 – 5	3 – 6	< 0.001 ^d
Edad de la menarca			
Mediana	13	13	
Rango intercuartílico	12 – 14	12 – 14	0.240 ^d

Continuación de la tabla 1

Características	Casos n=187	Controles n=190	Valor p
Edad del primer embarazo a termino			
Mediana	22	20	
Rango intercuartílico	18 -26	18 – 24	0.132 ^d
Lactancia (duración en meses)			
Mediana	16	27.5	
Rango intercuartílico	3 – 46	11 – 60	< 0.001 ^d
Fuma (Por lo menos 100 cigarrillos en toda su vida) (%)			
No	78.07	88.42	
Si	21.93	11.58	< 0.007 ^b
Alcohol (consumo de alcohol durante 1 año) (%)^c			
No	84.88	92.27	
Si	15.12	7.73	< 0.029 ^b
Cintura (cm)			
Mediana	96.20	99.75	
Rango intercuartílico	90.2 – 102.8	92.0 – 107.3	< 0.013 ^d
Estatura (m)			
Mediana	152.7	150.1	
Rango intercuartílico	147.4 – 156.75	146.0 – 153.5	< 0.001 ^d
IMC (kg/m²)			
Mediana	28.88	29.88	
Rango intercuartílico	26.1 – 32.7	27.1 – 33.7	< 0.037 ^d
Total de energía (Kcal)			
Mediana	2021.15	1724.37	
Rango intercuartílico	1631.1 – 2618.6	1368.2 – 2173.7	< 0.001 ^d
Leptina (ng/ml)			
Mediana	32.80	33.45	
Rango intercuartílico	20.5 – 46.2	19.63 – 53.58	0.488 ^d
Adiponectina (ng/ml)			
Mediana	10.54	11.38	
Rango intercuartílico	7.4 – 13.8	8.1 – 14.5	0.094 ^d
Estradiol (pg/ml)			
Mediana	13	10	
Rango intercuartílico	8 – 19	6 – 15	< 0.024 ^d

^a Las mujeres posmenopáusicas fueron aquellas con menopausia natural (≥ 12 meses desde su último período) y las que tienen menopausia quirúrgica que reportaron ooforectomía bilateral o aquellas que no conocen el tipo de cirugía, pero que tenían más de 48 años, ya que la edad media de la menopausia en las Mujeres mexicanas es de 48 años

^b Prueba de chi cuadrada

^c Los porcentajes no suman 100 % debido a valores faltantes

^d Prueba de rangos de Wilcoxon

La tabla 2 presenta la mediana y el rango intercuartílico de las horas por semana dedicadas a realizar actividad física de intensidad ligera, moderada y vigorosa. La actividad física de intensidad ligera en horas por semana fue significativamente menor en los controles que en los casos. Sin embargo, los controles realizaron más horas de actividad física de intensidad moderada que los casos. No se pudieron comparar los niveles de actividad física vigorosa debido a que solamente mujeres arriba del percentil 90 realizaban este tipo de actividad.

Por otro lado, la tabla 3 muestra las horas de actividad física a la semana que realizaron en promedio las mujeres postmenopáusicas y se comparó con los terciles de leptina ajustada por IMC (<25.61 ng/ml, >= 25.61 ng/ml < 37.85 ng/ml y mayor a 37.85 ng/ml), para observar la asociación de ambas variables, sin embargo, como se muestra en la tablas estas clasificaciones no mostraron diferencias estadísticas significativas en ningún tercil.

Tabla 2. Tiempo e intensidad de actividad física en mujeres postmenopáusicas

Características	Casos n=187	Controles n=190	Valor p ^b
Actividad física (horas/semana)	Mediana (R.I)	Mediana (R.I)	
Ligera	99.5 (90.5 – 107.5)	92 (82 -102.5)	< 0.001
Moderada	5.5 (0.5 - 12)	13 (2.5 – 22.0)	< 0.001
Vigorosa ^a	0 (0 - 0)	0 (0 - 0)	-----

^a Los valores de actividad física de intensidad vigorosa se observan después del percentil 90

^b Prueba de rangos de Wilcoxon

(R.I) Rango intercuartílico

Tabla 3. Intensidad de actividad física (horas/semana) en los terciles de leptina ajustada por IMC.

	Terciles de leptina en los casos			Valor P	Terciles de leptina en los controles			Valor P
	< 25.61	>=25.61 < 37.85	>= 37.85		< 25.61	>=25.61 < 37.85	>= 37.85	
	n = 54	n = 55	n = 71		n = 64	n = 63	n = 63	
Actividad física ligera (horas/semana)								
Mediana	101.25	101	98		92.5	92	92	
R.I	93 - 109.5	101 - 108.5	83 - 105	0.06	81.5 - 102.25	83 - 102	81 - 103	0.98
Actividad física moderada (horas/semana)								
Mediana	5	4	6		13	10.5	13	
R.I	0.5 - 11	0.5 - 11.5	0 - 15	0.59	2.25 - 22.75	2 - 21	2 - 22	0.83
Actividad física vigorosa (horas/semana)^a								
Mediana	0	0	0		0	0	0	
R.I	0 - 0.5	0	0	0.59	0	0	0	0.37

R.I Rango intercuartílico

^a Los valores se observan después del percentil 90

Tabla 4. Correlación de Spearman

	C/C	AFM	Edad	NSE	NE	TRH	EBM	ACM	Antic	Parid	EM	EPE	Lact	Fuma	Alco	Cin	Est	IMC	Kcal	Lep	Adipo	
C/C	1.00																					
AFM	-0.22	1.00																				
Edad	0.07	-0.15	1.00																			
NSE	0.10	0.02	0.01	1.00																		
NE	0.15	-0.02	-0.18	0.44	1.00																	
TRH	0.08	-0.01	-0.07	0.15	0.19	1.00																
EBM	0.18	0.00	-0.03	0.14	0.17	0.05	1.00															
ACM	0.08	-0.13	-0.01	0.06	0.00	-0.05	0.04	1.00														
Antic	0.05	0.01	-0.07	0.14	0.07	0.18	0.01	-0.04	1.00													
Paridad	-0.22	-0.10	0.20	-0.06	-0.37	-0.16	-0.23	-0.09	0.12	1.00												
EM	-0.06	0.01	0.18	-0.08	-0.14	-0.03	-0.10	-0.04	-0.06	0.14	1.00											
EPE	0.08	-0.04	0.07	0.13	0.22	0.09	-0.01	-0.03	0.01	-0.22	0.10	1.00										
Lact	-0.18	-0.04	0.09	-0.15	-0.36	-0.18	-0.19	-0.10	0.02	0.71	0.15	-0.18	1.00									
Fuma	0.14	0.05	-0.05	0.07	0.12	0.02	0.07	0.01	0.04	-0.08	-0.03	-0.10	-0.06	1.00								
Alco	0.12	0.06	-0.03	0.10	0.12	0.09	0.14	-0.03	0.07	-0.07	0.02	-0.05	-0.10	0.33	1.00							
Cin	-0.13	-0.06	0.18	0.00	-0.18	0.01	-0.07	0.11	-0.02	0.08	0.05	-0.15	0.11	0.04	-0.01	1.00						
Est	0.19	0.00	-0.12	0.25	0.31	0.09	0.05	0.02	0.04	-0.13	0.04	0.06	-0.17	0.19	0.02	-0.02	1.00					
IMC	-0.11	0.01	-0.02	0.01	-0.14	-0.06	-0.05	0.05	-0.02	0.14	-0.04	-0.17	0.16	0.03	0.01	0.73	-0.11	1.00				
Kcal	0.25	-0.06	-0.08	0.22	0.23	0.15	0.16	0.05	0.08	-0.04	0.04	0.01	-0.03	0.12	0.18	-0.04	0.15	-0.02	1.00			
Lep	-0.04	0.00	-0.01	0.11	-0.01	0.03	-0.01	0.04	0.04	0.00	-0.07	-0.08	0.02	0.08	0.00	0.51	0.04	0.61	0.05	1.00		
Adipo	-0.09	-0.11	0.14	0.00	0.00	0.00	0.05	0.06	-0.03	-0.08	0.08	0.07	-0.05	-0.09	0.03	-0.05	-0.15	-0.15	-0.12	-0.12	1.00	

Cáncer de mama (C/C), actividad física moderada (AFM), Edad (años), nivel socioeconómico (NSE), nivel educativo (NE), uso de hormonas en la menopausia (TRH), enfermedad benigna de las mamas (EBM) antecedentes de cáncer de mama (ACM), uso de anticonceptivos (Antic), paridad (Parid), edad inicio de la menarca (EM), edad del primer embarazo (EPE), Lact (lactancia en semanas), fuma, alcohol (Alco) cintura (Cin, cm), estatura (Est, mts.), IMC (kg/m²), total de energía (Kcal), lep (leptina, ng/ml), adiponectina (Adipo, ng/ml). **p<0.05**

Tabla 5. Análisis bivariado de los factores de riesgo asociados con el cáncer de mama.

Características	OR	IC 95%
Leptina ajustada por IMC	1.00	0.99 - 1.01
Actividad física en horas por semana	0.96	0.94 - 0.98
Edad (años cumplidos)	1.02	0.99 - 1.05
Nivel socioeconómico		
Bajo	1.00	
Medio	0.83	0.50 - 1.38
Alto	1.62	0.99 - 2.66
Enfermedad benigna de las mamas		
No	1.00	
Si	4.99	1.85 - 13.49
Antecedentes de cáncer de mama		
No	1.00	
Si	2.32	0.79 - 6.78
Paridad	0.83	0.77 - 0.90
Fuma (Por lo menos 100 cigarrillos en toda su vida)		
No	1.00	
Si	2.14	1.22 - 3.78
Alcohol (consumo de alcohol durante 1 año)		
No	1.00	
Si	2.12	1.07 - 4.22
IMC (kg/m²)	0.95	0.92 - 0.99
Total de calorías	1.00	1.00 - 1.01
Adiponectina (ng/ml)	0.96	0.92 - 1.00
Estradiol (pg/ml)	1.02	1.00 - 1.05

Resultados del modelo multivariado con el término de interacción

Se construyó un modelo de regresión logística para estimar el efecto de la actividad física en la asociación de la leptina y el cáncer de mama (CaMa) en mujeres mexicanas.

La tabla 6 muestra el modelo que se realizó y se observa que el efecto del término de interacción de actividad física y leptina ajustada por IMC sobre la posibilidad de desarrollar CaMa no fue estadísticamente significativo ($p = 0.39$) después de ajustar por las variables confusoras.

En la tabla 7 se muestran los modelos de regresión logística de la asociación entre la leptina ajustada por IMC y el CaMa estratificados por terciles de actividad física de intensidad moderada (AFM).

Como se observa en la tabla 6, la leptina ajustada por IMC no se asoció de manera significativa con los momios de presentar CaMa, en los tres terciles de la AFM (Tercil 1 (OR= 0.99 IC 95% [0.97 – 1.02]), tercil 2 (OR= 0.99 IC 95% [0.96 – 1.04]) tercil 3 (OR= 0.97 IC 95% [0.92 – 1.02]), después de ajustar por las variables confusoras.

Tabla 6. Modelo de regresión logística para evaluar la asociación de la actividad física, leptina ajusta por IMC y cáncer de mama en mujeres mexicanas.

Características	OR¹	IC 95%		Valor p
Leptina ajustada por IMC	1.00	0.97	1.02	0.79
Actividad física moderada (horas por semana)	0.98	0.91	1.05	0.56
Termino de interacción leptina/ AFM	1.00	1.00	1.00	0.39
Edad (años cumplidos)	1.05	0.99	1.10	0.09
Nivel socioeconómico				
Bajo	1.00			---
Medio	0.67	0.31	1.49	0.33
Alto	1.07	0.49	2.30	0.87
Enfermedad benigna de las mamas				
No	1.00			---
Si	4.20	0.94	18.78	0.06
Paridad				
Fuma (Por lo menos 100 cigarrillos en toda su vida)	0.77	0.67	0.87	0.00
No	1.00			---
Si	1.32	0.58	3.01	0.52
Alcohol (consumo de alcohol durante 1 año)				
No	1.00			---
Si	1.77	0.60	5.24	0.31
IMC (kg/m²)	0.90	0.84	0.97	0.00
Total de calorías	1.00	1.00	1.00	0.00
Adiponectina (ng/ml)	0.94	0.87	1.01	0.07
Estradiol (pg/ml)	1.04	1.02	1.07	0.00

Tabla 7. Modelos de regresión logística para evaluar la asociación de leptina ajustada por IMC y cáncer de mama en mujeres mexicanas estratificando por terciles de actividad física de intensidad moderada.

Características	Tercil 1 < 7 horas/semana				Tercil 2 7 a 18 horas /semana				Tercil 3 > 18 horas /semana			
	OR ¹	IC 95%	Valor p		OR ¹	IC 95%	Valor p		OR ¹	IC 95%	Valor p	
Leptina ajustada por IMC	0.99	0.97	1.02	0.62	0.99	0.96	1.04	0.80	0.97	0.92	1.02	0.22
Edad (años cumplidos)	1.10	1.02	1.19	0.01	1.01	0.90	1.14	0.85	1.03	0.88	1.21	0.70
Nivel socioeconómico												
Bajo	1.00			---	1.00			---	1.00			---
Medio	1.12	0.33	3.82	0.86	0.15	0.03	0.76	0.02	1.50	0.17	13.28	0.71
Alto	1.38	0.46	4.09	0.56	0.38	0.08	1.85	0.23	3.47	0.36	33.30	0.28
Paridad	0.69	0.57	0.83	0.01	1.02	0.80	1.29	0.89	0.64	0.43	0.97	0.04
Fuma (Por lo menos 100 cigarrillos en toda su vida)												
No	1.00			---	1.00			---	1.00			---
Si	0.53	0.13	2.13	0.38	7.52	1.69	33.39	0.01	0.69	0.07	6.62	0.75
Alcohol (consumo de alcohol durante 1 año)												
No	1.00			---	1.00			---	1.00			---
Si	2.56	0.24	27.64	0.44	0.96	0.17	5.53	0.96	0.64	0.04	11.17	0.76
IMC (kg/m²)	0.90	0.82	0.99	0.02	0.88	0.76	1.01	0.07	0.88	0.73	1.06	0.19
Total de calorías	1.00	1.00	1.00	0.04	1.00	1.00	1.00	0.04	1.00	1.00	1.00	0.02
Adiponectina (ng/ml)	0.99	0.89	1.10	0.86	0.94	0.82	1.07	0.33	0.72	0.51	1.02	0.06
Estradiol (pg/ml)	1.08	1.01	1.14	0.02	1.03	0.99	1.07	0.19	1.04	0.98	1.10	0.19

Discusión

Este estudio proporciona información acerca de los niveles de leptina de las mujeres postmenopáusicas mexicanas y su asociación con el CaMa. Si bien en el modelo multivariado el término de interacción no fue estadísticamente significativo ($p=0.39$), provee información acerca de la relación que presenta la actividad física (AF) y la leptina sobre el riesgo de CaMa en las mujeres mexicanas. Siendo este estudio, uno de los primeros en México en el cual se estudia un posible efecto de dos variables (leptina y AF) en el desarrollo y prevención del CaMa.

Las mujeres postmenopáusicas tienen características diferentes a las mujeres premenopáusicas; por ejemplo, durante la conversión de andrógenos a estrógenos, existe una mayor expresión de receptores de hormonas; como el receptor de estrógeno y como consecuencia mayor señalización de sobrevivencia y proliferación en las células, favoreciendo la tumorigénesis^{25,26}, por lo cual las células neoplásicas pueden ser más susceptibles de captar señales de diferentes hormonas entre ellas, leptina.

Numerosos estudios han demostrado que la obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo del cáncer de mama (CaMa) en mujeres postmenopáusicas²⁷⁻²⁹, en particular, la evidencia sugiere que la obesidad en la postmenopausia, evaluada por medio del índice de masa corporal (IMC), se asocia con el aumento del riesgo de desarrollar CaMa.³⁰ Ciertamente no se conocen los mecanismos a través de los cuales esta condición puede actuar como un factor de riesgo, estudios *in vitro* sugieren que algunas citocinas producidas y secretadas por el tejido adiposo, tales como la leptina, pudieran tener un papel en el desarrollo del CaMa³¹⁻³³.

Al comparar los niveles de leptina entre mujeres con CaMa y sin cáncer, no se observó una diferencia estadística significativa ($p=0.488$); sin embargo, la leptina fue menor en los casos (32.80 ng/ml) en relación con los controles (33.45 ng/ml); lo que concuerda con otros estudios realizados en poblaciones diferentes a la mexicana.^{34,35}

Estudios epidemiológicos, han reportado que la leptina sérica se asocia con mayor riesgo de CaMa, independientemente de la condición de la menopausia,^{36,37} mientras otro estudio reportó que en mujeres postmenopáusicas, la leptina se asoció en forma negativa con el riesgo de CaMa³⁸. Por otra parte, otros autores describieron que la leptina circulante no se asocia de forma significativa con el CaMa tanto en mujeres pre como en mujeres postmenopáusicas.³⁹⁻⁴¹ Lo que concuerda con los resultados en este estudio.

Por otra parte, la AF es un factor modificable.⁴² En diferentes estudios se observó que realizar AF se ha asociado con un menor riesgo de desarrollar CaMa.^{43,44} En este estudio se exploró el efecto modificador de la AF en terciles sobre la asociación de leptina ajustada por IMC y el CaMa, aunque no se encontraron asociaciones significativas, nuestros resultados deben interpretarse con cautela, debido al reducido número de mujeres postmenopáusicas que fueron incluidas en este estudio.

Hasta donde se tiene conocimiento no se ha estudiado de forma clara la modificación del efecto AF sobre la asociación de la leptina con el riesgo de CaMa, pero si se ha investigado en forma consistente la disminución del riesgo del CaMa que provee la AF en diferentes intensidades y tipos.¹² En este estudio se observó que la AF de intensidad moderada es un factor protector contra el CaMa en mujeres posmenopáusicas (OR= 0.95 IC 95% [0.93 – 0.98]). Este resultado es consistente con estudios previos de casos y controles⁴⁵⁻⁴⁷ y estudios de cohorte^{44,48,49} en mujeres postmenopáusicas, sin embargo en ninguno de ellos se ajustó por leptina. Si bien en el presente estudio el modelo de regresión fue ajustado por IMC, el análisis se centró en evaluar el efecto de la leptina ajustada por IMC sobre el riesgo de cáncer de mama y cómo la AF puede modificar dicho efecto, ya que como se ha mencionado, uno de los resultados de la AF es la reducción de la carcinogénesis.

Como hasta ahora se ha expuesto, los mecanismos biológicos propuestos que explican el efecto protector de la AF en el CaMa, han sido organizados en: disminución del nivel de hormonas sexuales, disminución de la adiposidad, incrementos en la función inmune (adipocitocinas) y cambios en los marcadores de resistencia a la insulina.¹⁶

La AF puede reducir los niveles de estradiol, que puede explicarse mediante la reducción de la obesidad, lo que inhibe la capacidad de conversión del organismo de andrógenos a estrógenos.⁵⁰ Por ello se ajustó el modelo de regresión por estradiol (pg/mL), el cual se asoció estadísticamente sólo en el primer tercil de AF (OR= 1.04 IC 95% [1.01 – 1.14]) con el riesgo de desarrollar CaMa. Lo cual demuestra que conforme se realiza más AF, esta puede modificar el efecto del estradiol sobre la enfermedad. Estudios epidemiológicos muestran una reducción en el riesgo sobre el CaMa en mujeres postmenopáusicas.⁵¹⁻⁵³

En este estudio se analizó el tiempo dedicado a realizar AF de intensidad moderada. Lo anterior, debido a bajos niveles de actividad física de intensidad vigorosa, lo que es consistente en otros estudios en mujeres mexicanas y en otras poblaciones hispanas,⁵⁴⁻⁵⁷ siendo una de las limitaciones de este estudio.

Otra hormona que se asocia al CaMa es la adiponectina, en el presente estudio no se asoció estadísticamente en los primeros dos terciles de la AF; sin embargo, en el tercer tercil de la AF se muestra una asociación marginal (OR= 0.72 IC 95% [0.51 – 1.02]). Estudios de casos y controles muestran que la adiponectina sérica no está asociada al CaMa en mujeres postmenopáusicas,⁵⁸ y otro que los niveles bajos de adiponectina se asocia a un riesgo de desarrollar CaMa (OR= 3.90 IC 95% [1.23 – 12.44]).⁵⁹

Entre las fortalezas de este estudio podemos mencionar que las determinaciones bioquímicas fueron llevadas a cabo con técnicas estandarizadas y que los cuestionarios de AF, dieta y salud han sido validados previamente.^{19,20,57}

Si bien los resultados en este estudio no muestran una asociación estadísticamente significativa de la AF sobre la relación de la leptina y CaMa, se sigue observando que la AF por si misma tiene un efecto protector, lo cual puede marcar directrices en la toma de decisiones en cuanto a la salud en las mujeres mexicanas.

Una limitante en este estudio fue contar con un reducido número de mujeres con medición de leptina en la base de datos, lo cual pudo disminuir el poder estadístico para encontrar una asociación significativa en ambos grupos de mujeres (casos y controles). Una limitante adicional es que en el modelo multivariado no se incluyeron variables como IGF-1 e IGFBP 3, las cuales también se han asociado en la literatura en el desarrollo de CaMa. Debido a que niveles elevados de insulina y factores de crecimiento similares a la insulina (IGF-1 e IGFBP 3) conducen a un aumento en la secreción de estrógeno, lo cual favorece la carcinogénesis en las mamas.^{60,61}

En cuanto al diseño de los estudios de casos y controles es importante tener en cuenta que ayudan a generar hipótesis que servirán en la planeación de futuros estudios epidemiológicos con mayor causalidad.

La ventaja en los casos incidentes en comparación con los casos prevalentes se ve reflejado en una disminución en el sesgo de memoria, debido a que el sujeto del estudio puede recordar mejor la experiencia pasada por ser más reciente y es menos probable que el estatus de enfermedad pueda modificar la exposición que se está estudiando, como pudiera ocurrir en los casos prevalentes.

Conclusión

A la fecha no hay datos reportados en la literatura en mujeres mexicanas del efecto que tiene la AF sobre la asociación de leptina y CaMa, por lo que nuestros resultados contribuyen al conocimiento de los factores de riesgo y protección asociados a esta patología. Si bien los resultados de esta investigación no son estadísticamente significativos, son un precedente para estudios futuros.

Se sugiere el desarrollo de esta hipótesis (efecto de la AF en la asociación de leptina y CaMa) con un número de muestra suficiente de casos y controles para obtener un poder estadístico que pruebe dicha hipótesis.

BIBLIOGRAFÍA

1. WHO. Cáncer de mama: prevención y control: World Health Organization; 2012.
2. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. [Breast cancer in Mexico: an urgent priority]. *Salud publica de Mexico* 2009;51 Suppl 2:s335-44.
3. IMSS Ddpm. Prevención, tamizaje y referencia oportuna de casos sospechosos de cáncer de mama en el primer nivel de atención. *Guía Clínica: Instituto Mexicano del Seguro Social*; 2012.
4. Coronado GD, Beasley J, Livaudais J. Alcohol consumption and the risk of breast cancer. *Salud publica de Mexico* 2011;53:440-7.
5. Agurs-Collins T, Rosenberg L, Makambi K, Palmer JR, Adams-Campbell L. Dietary patterns and breast cancer risk in women participating in the Black Women's Health Study. *The American journal of clinical nutrition* 2009;90:621-8.
6. Wu AH, Yu MC, Tseng CC, Stanczyk FZ, Pike MC. Dietary patterns and breast cancer risk in Asian American women. *The American journal of clinical nutrition* 2009;89:1145-54.
7. Santillan-Benitez JGO-Q, A.; Mendieta-Zeron, H.; Gomez-Olivan, M. La leptina en la carcinogénesis mamaria: vias de señalización. *Revista QuimicaViva* 2012;2:91-111.
8. Grossmann ME, Ray A, Nkhata KJ, et al. Obesity and breast cancer: status of leptin and adiponectin in pathological processes. *Cancer metastasis reviews* 2010;29:641-53.
9. Rojas-Camayo J HI. Historia de obesidad como factor asociado al cáncer de mama en pacientes de un Hospital público del Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Pública* 2009;26:343-8.
10. Wijndaele K, Duvigneaud N, Matton L, et al. Sedentary behaviour, physical activity and a continuous metabolic syndrome risk score in adults. *European journal of clinical nutrition* 2009;63:421-9.
11. Ortiz-Rodriguez SP, Torres-Mejia G, Mainero-Ratchelous F, et al. [Physical activity and breast cancer risk in Mexican women]. *Salud publica de Mexico* 2008;50:126-35.
12. Friedenreich CM, Cust AE. Physical activity and breast cancer risk: impact of timing, type and dose of activity and population subgroup effects. *British journal of sports medicine* 2008;42:636-47.
13. Frank LL, Sorensen BE, Yasui Y, et al. Effects of exercise on metabolic risk variables in overweight postmenopausal women: a randomized clinical trial. *Obesity research* 2005;13:615-25.
14. Giannopoulou I, Fernhall B, Carhart R, et al. Effects of diet and/or exercise on the adipocytokine and inflammatory cytokine levels of postmenopausal women with type 2 diabetes. *Metabolism: clinical and experimental* 2005;54:866-75.
15. Hayase H, Nomura S, Abe T, Izawa T. Relation between fat distributions and several plasma adipocytokines after exercise training in premenopausal and postmenopausal women. *Journal of physiological anthropology and applied human science* 2002;21:105-13.
16. Hulver MW, Houmard JA. Plasma leptin and exercise: recent findings. *Sports Med* 2003;33:473-82.
17. Epidemiología DGd. Registro histopatológico de neoplasias malignas. In. Ciudad de México: Secretaría de Salud; 2002.
18. Willett W. *Nutritional epidemiology*. 2nd ed. New York; 1998.
19. Hernandez-Avila M, Romieu I, Parra S, Hernandez-Avila J, Madrigal H, Willett W. Validity and reproducibility of a food frequency questionnaire to assess dietary intake of women living in Mexico City. *Salud publica de Mexico* 1998;40:133-40.
20. Sallis JF, Haskell WL, Wood PD, et al. Physical activity assessment methodology in the Five-City Project. *American journal of epidemiology* 1985;121:91-106.

21. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, et al. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. *Medicine and science in sports and exercise* 2000;32:S498-504.
22. Salazar-Martinez E, Lazcano-Ponce EC, Gonzalez Lira-Lira G, Escudero-De los Rios P, Salmeron-Castro J, Hernandez-Avila M. Reproductive factors of ovarian and endometrial cancer risk in a high fertility population in Mexico. *Cancer research* 1999;59:3658-62.
23. Bassol-Mayagoitia S. La edad de la menopausia en México. *Rev Endocrinol Nutr* 2006;14:133-6.
24. Willett W, Stampfer MJ. Total energy intake: implications for epidemiologic analyses. *American journal of epidemiology* 1986;124:17-27.
25. Hu X, Juneja SC, Maihle NJ, Cleary MP. Leptin--a growth factor in normal and malignant breast cells and for normal mammary gland development. *Journal of the National Cancer Institute* 2002;94:1704-11.
26. Williams C, Lin CY. Oestrogen receptors in breast cancer: basic mechanisms and clinical implications. *Ecancermedicalscience* 2013;7:370.
27. Cleary MP, Maihle NJ. The role of body mass index in the relative risk of developing premenopausal versus postmenopausal breast cancer. *Proc Soc Exp Biol Med* 1997;216:28-43.
28. Rose DP, Gilhooly EM, Nixon DW. Adverse effects of obesity on breast cancer prognosis, and the biological actions of leptin (review). *International journal of oncology* 2002;21:1285-92.
29. Stephenson GD, Rose DP. Breast cancer and obesity: an update. *Nutrition and cancer* 2003;45:1-16.
30. Huang WY, Newman B, Millikan RC, Schell MJ, Hulka BS, Moorman PG. Hormone-related factors and risk of breast cancer in relation to estrogen receptor and progesterone receptor status. *American journal of epidemiology* 2000;151:703-14.
31. Perrier S, Caldefie-Chezet F, Vasson MP. IL-1 family in breast cancer: potential interplay with leptin and other adipocytokines. *FEBS letters* 2009;583:259-65.
32. Jarde T, Caldefie-Chezet F, Goncalves-Mendes N, et al. Involvement of adiponectin and leptin in breast cancer: clinical and in vitro studies. *Endocrine-related cancer* 2009;16:1197-210.
33. Ishikawa M, Kitayama J, Nagawa H. Enhanced expression of leptin and leptin receptor (OB-R) in human breast cancer. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2004;10:4325-31.
34. Ramos AP, 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 at 1 and 3 months after gastric bypass. *obesity surgery* 2006;16:1359-64.
35. Klok MD, 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;8:21-34.
36. Tessitore L, Vizio B, Jenkins O, et al. Leptin expression in colorectal and breast cancer patients. *International journal of molecular medicine* 2000;5:421-6.
37. Han C, Zhang HT, Du L, et al. Serum levels of leptin, insulin, and lipids in relation to breast cancer in china. *Endocrine* 2005;26:19-24.
38. Petridou E, Papadiamantis Y, Markopoulos C, Spanos E, Dessypris N, Trichopoulos D. Leptin and insulin growth factor I in relation to breast cancer (Greece). *Cancer causes & control : CCC* 2000;11:383-8.
39. Mantzoros CS, Bolhke K, Moschos S, Cramer DW. Leptin in relation to carcinoma in situ of the breast: a study of pre-menopausal cases and controls. *International journal of cancer Journal international du cancer* 1999;80:523-6.
40. Sauter ER, Garofalo C, Hewett J, Hewett JE, Morelli C, Surmacz E. Leptin expression in breast nipple aspirate fluid (NAF) and serum is influenced by body mass index (BMI) but not by the

presence of breast cancer. Hormone and metabolic research = Hormon- und Stoffwechselforschung = Hormones et metabolisme 2004;36:336-40.

41. Stattin P, Soderberg S, Biessy C, et al. Plasma leptin and breast cancer risk: a prospective study in northern Sweden. Breast cancer research and treatment 2004;86:191-6.

42. Cáncer de mama: prevención y control. The World Health Organization, 2013. (Accessed at <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index2.html>.)

43. Bardia A, Hartmann LC, Vachon CM, et al. Recreational physical activity and risk of postmenopausal breast cancer based on hormone receptor status. Archives of internal medicine 2006;166:2478-83.

44. Lahmann PH, Friedenreich C, Schuit AJ, et al. Physical activity and breast cancer risk: the European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2007;16:36-42.

45. Moradi T, Nyren O, Zack M, Magnusson C, Persson I, Adami HO. Breast cancer risk and lifetime leisure-time and occupational physical activity (Sweden). Cancer causes & control : CCC 2000;11:523-31.

46. Shoff SM, Newcomb PA, Trentham-Dietz A, et al. Early-life physical activity and postmenopausal breast cancer: effect of body size and weight change. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2000;9:591-5.

47. Carpenter CL, Ross RK, Paganini-Hill A, Bernstein L. Effect of family history, obesity and exercise on breast cancer risk among postmenopausal women. International journal of cancer Journal international du cancer 2003;106:96-102.

48. McTiernan A, Kooperberg C, White E, et al. Recreational physical activity and the risk of breast cancer in postmenopausal women: the Women's Health Initiative Cohort Study. JAMA : the journal of the American Medical Association 2003;290:1331-6.

49. Patel AV, Callel EE, Bernstein L, Wu AH, Thun MJ. Recreational physical activity and risk of postmenopausal breast cancer in a large cohort of US women. Cancer causes & control : CCC 2003;14:519-29.

50. Cópola F NJ, Aguirre R. Metabolismo de los estrógenos endógenos y cáncer de mama. Rev Med Uruguay 2005;21:15-22.

51. McTiernan A, Tworoger SS, Rajan KB, et al. Effect of exercise on serum androgens in postmenopausal women: a 12-month randomized clinical trial. Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology 2004;13:1099-105.

52. Forney JP, Milewich L, Chen GT, et al. Aromatization of androstenedione to estrone by human adipose tissue in vitro. Correlation with adipose tissue mass, age, and endometrial neoplasia. The Journal of clinical endocrinology and metabolism 1981;53:192-9.

53. Key TJ, Appleby PN, Reeves GK, et al. Body mass index, serum sex hormones, and breast cancer risk in postmenopausal women. Journal of the National Cancer Institute 2003;95:1218-26.

54. Hernandez B, de Haene J, Barquera S, et al. [Factors associated with physical activity among Mexican women of childbearing age]. Revista panamericana de salud publica = Pan American journal of public health 2003;14:235-45.

55. Pratt M, Jacoby ER, Neiman A. Promoting physical activity in the Americas. Food and nutrition bulletin 2004;25:183-93.

56. Jacoby ER. PAHO regional consultation of the Americas on diet, physical activity and health. Food and nutrition bulletin 2004;25:172-4.

57. Angeles-Llerenas A, Ortega-Olvera C, Perez-Rodriguez E, et al. Moderate physical activity and breast cancer risk: the effect of menopausal status. *Cancer causes & control : CCC* 2010;21:577-86.
58. Tworoger S EH, Kelesidis T, Colditz G, Willet W, Mantzoros Ch, Hankinson S. Plasma adiponectin concentrations and risk of incident breast cancer. *J Clin Endocrinol & Metabol* 2007;92:1510-6.
59. Miyoshi Y FT, Kihara S, Taguchi T, Tamaki Y, et al. Association of serum adiponectin level with breast cancer risk. *Clinical cancer research : an official journal of the American Association for Cancer Research* 2003;9:5699-704.
60. Khan S, Shukla S, Sinha S, Meeran SM. Role of adipokines and cytokines in obesity-associated breast cancer: Therapeutic targets. *Cytokine & growth factor reviews* 2013;24:503-13.
61. Krajcik RA, Borofsky ND, Massardo S, Orentreich N. Insulin-like growth factor I (IGF-I), IGF-binding proteins, and breast cancer. *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology* 2002;11:1566-73.