

Revista Biomédica

<http://revistabiomedica.mx>

Artículos originales

El exceso de peso y la malignidad de los tumores mamarios en mujeres yucatecas

Cardona-Sosa, Maribel Patricia¹, Estrella-Castillo, Damaris Francis², Rubio-Zapata, Héctor Armando¹

¹Unidad Interinstitucional de Investigación Clínica y Epidemiológica ²Unidad Universitaria de Rehabilitación, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Yucatán

ABSTRACT

Excess weight and malignancy of breast tumors in Yucatan women.

Introduction. Obesity, overweight and carcinogenesis are of multifactorial origin and result of chronic processes where the environment and genetics play a fundamental role. So its magnitude has regional, national and international variations. In Yucatan the prevalence of obesity is very high, so that its implication in cancer could be higher than in other populations.

Material and methods. Case-control study, Probabilistic sample of 400 women aged 20 to 65 attended at the ISSSTE regional hospital in Merida, Yucatan in 2013-2014; The cases: 200 women with histopathological diagnosis of breast tumor and controls: 200 women without mastopathy, matched by age. Excess weight BMI > 25. Chi², ANOVA, t-Student and difference in proportions.

Results. 64% of the mammary tumors were of the malignant type and 36% of the benign type. 91.5% of women with malignant tumors, 65% of women with benign tumors, and 59% of women without breast tumors were overweight or obesity. Excess weight was associated with malignant tumors, OR 5.65 (95% CI 2.57-12.4, p < 0.001). The most prevalent neoplasms were ductal (65%) and lobular (19%) carcinomas.

Conclusions. Excess weight is associated with the presence of breast tumors especially of malignant type in Yucatecan women, so that weight control in women with risk factors for breast cancer may be a preventive factor for the process of carcinogenesis.

Historial del artículo

Recibido: 23 jun 2017

Aceptado: 29 sep 2017

Disponible online: 1 ene 2018

Palabras clave

cáncer, mama, riesgo obesidad, sobrepeso

Keywords

cancer, breast, risk obesity, overweight

Copyright © 2018 por autores y Revista Biomédica.

Este trabajo está licenciado bajo las atribuciones de la Creative Commons (CC BY).

<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>

Editor: Fernando I. Puerto Manzano, Centro de investigaciones Regionales "Dr. Hideyo Noguchi". Universidad Autónoma de Yucatán

*Autor para correspondencia:

Héctor Armando Rubio Zapata, Unidad Interinstitucional de Investigación Clínica y Epidemiológica. Facultad de Medicina, UADY correo electrónico: hector.rubio@correo.uady.mx <http://revistabiomedica.mx>.

RESUMEN

Introducción. La obesidad, el sobrepeso y la carcinogénesis, son de origen multifactorial y resultado de procesos crónicos donde el ambiente y la genética tienen un papel fundamental, por lo que su magnitud tiene variaciones regionales, nacionales e internacionales. En Yucatán, la prevalencia de obesidad es muy alta, por lo que su implicación en el cáncer podría ser mayor que en otras poblaciones.

Material y Métodos. Estudio de casos y controles, Muestra probabilística de 400 mujeres de 20 a 65 atendidas en el hospital regional del ISSSTE en Mérida, Yucatán en 2013-2014; los casos: 200 mujeres con diagnóstico histopatológico de tumor mamario; los controles: 200 mujeres sin mastopatía, pareadas por edad. Exceso de peso IMC > 25. Análisis Chi² ANOVA, t-Student y diferencia de proporciones.

Resultados. 64% de los tumores mamarios fueron de tipo maligno y 36% de tipo benigno. 91.5% de las mujeres con tumores malignos, 65% de las mujeres con tumores benignos y 59% de las mujeres sin tumores de mama, tenían exceso de peso. El exceso de peso se relacionó con los tumores malignos, OR 5.65 (IC95% 2.57-12.4, p<0.001). Las neoplasias más prevalentes fueron de tipo carcinoma ductal (65%) y lobulillar (19%).

Conclusiones. El exceso de peso se asocia con la presencia de tumores mamarios especialmente de tipo maligno en mujeres yucatecas, por lo que el control del peso en mujeres con factores de riesgo para cáncer de mama puede ser un factor preventivo para el proceso de carcinogénesis.

INTRODUCCIÓN

El exceso de peso incluye al sobrepeso y la obesidad, enfermedades sistémicas, crónicas y multifactoriales que afectan a nivel mundial sin distinción de raza, sexo o edad; por su incidencia y prevalencia constituyen un grave problema de salud pública actualmente. En México, más de 70% de la población adulta entre 30 y 60 años, tienen sobrepeso u obesidad (1). De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), el índice de masa corporal (IMC) o índice de Quetelet, el

cual se define como la relación entre el peso y la talla, permite clasificar a las personas con bajo peso, peso normal, sobrepeso y obesidad; La utilidad de estos valores antropométrico radica en su valor pronóstico hacia el proceso de salud-enfermedad, por ejemplo, diversos estudios han concluido que tener un IMC por debajo de 25 ayuda a mantener la salud y prevenir enfermedades, mientras que, valores superiores se asocian con padecimientos cardiovasculares, endocrinos y neoplásicos, entre otros (2).

El cáncer de mama es la neoplasia más frecuente en las mujeres a nivel mundial (3). En México, desde el año 2006 ocupa el primer lugar como causa de muerte por cáncer entre las mujeres y afecta a todos los grupos socioeconómicos (4). Algunos estudios han reportado como factores de riesgo para el desarrollo cáncer de mama, ciertos genes de susceptibilidad, la edad, la menarquía precoz, la menopausia tardía, la nuliparidad, entre otros (5,6). Está documentado que el cáncer de mama es tres veces más común en las mujeres sedentarias, obesas y con poca actividad física, en comparación con mujeres sin sobrepeso, con dietas bajas en grasas y con práctica de ejercicio física.

Algunos estudios proponen que la edad es un factor que está asociado tanto con el desarrollo de exceso de peso (10), como con la presencia de tumores mamarios; (9) de hecho, ambas entidades son más frecuentes en mujeres posmenopáusicas en comparación con mujeres jóvenes (7). Sin embargo, la secreción alterada de ciertas hormonas y citosinas en mujeres con exceso de peso pueden incrementar el riesgo de desarrollar tumores mamarios, especialmente en poblaciones genéticamente susceptibles (8). Durante la menopausia, los ovarios dejan de producir estrógenos y sus órganos blanco suelen involucionar, sin embargo en personas con exceso de peso el tejido adiposo produce grandes cantidades androstenediona, que aromatizada se convierte en estradiol, lo que mantiene la estimulación celular y puede alterar el ciclo celular favoreciendo el desarrollo tumoral (11). Se ha reportado que los niveles de estrógenos en mujeres posmenopáusicas obesas son entre 50

y 100% más altos que en las mujeres con peso normal (12).

Algunos estudios realizados en regiones del centro y norte de México, señalan que, el exceso de peso tuvo relación directa con los tumores de mama (13,14). Otros factores asociados fueron el sedentarismo y los antecedentes heredofamiliares de cáncer (15).

En la región sureste del país, la relación entre el exceso de peso y los tumores mamarios, donde la prevalencia de sobrepeso y obesidad es muy alta, el riesgo podría estar incrementado en comparación con otras poblaciones.

MATERIAL Y MÉTODOS

En este estudio de casos y controles el objetivo general fue determinar la asociación entre el exceso de peso y la presencia de tumores mamarios malignos. El universo lo conformaron todas las mujeres entre 20 y 65 años que acudieron al servicio de ginecología del Hospital Regional ISSSTE en Mérida, Yucatán durante el periodo 2013 y 2014, que contaran con expediente completo y que fueran originarias y residentes del estado de Yucatán. Este estudio fue aprobado por el Comité de Investigación y Jefatura de Enseñanza del Hospital Regional ISSSTE de Mérida y con el apoyo de los departamentos de archivo clínico, patología, radiología oncológica y ginecología; la revisión de los expedientes se realizó durante el periodo septiembre a diciembre del año 2015.

Se calculó un tamaño de muestra, conformado por 200 mujeres con tumores mamarios (casos) y 200 mujeres sin tumores mamarios (controles). La técnica para la selección de los expedientes fue aleatorizada.

Las variables fueron la edad al momento del diagnóstico, edad de menarquía, el peso y la talla obtenidos en la consulta ginecológica para los controles y en la consulta oncológica de la fecha del diagnóstico para los casos; se calculó el IMC lo que permitió clasificar a las participantes en peso normal, sobrepeso y obesidad de acuerdo a los criterios de la OMS (2). Otros datos fueron tomados del expediente clínico.

Se cuidaron todos los preceptos éticos que corresponden al tipo de estudio.

Para el análisis y el procesamiento de datos se utilizó el paquete estadístico SPSS versión 20 y Excel 2010 y se utilizaron las pruebas de Diferencia de proporciones z test, ANOVA, t-Student y Chi². Se establecieron asociaciones entre variables categóricas mediante Odds ratio con tablas de 2x2. El nivel de significancia fue de $p < 0.05$ con IC de 95%.

RESULTADOS

La edad promedio de la población fue de 49.25 ± 13.17 años (mínima 20 y máxima de 65 años). Como fue un estudio pareado por edad, no hubo diferencia en la edad de los casos y los controles.

En cuanto al peso en el grupo control el 41% peso normal y 59% exceso de peso; en el grupo con tumores 18% con peso normal y 82% con exceso de peso, $z=5$, $p < 0.001$. El grupo de los casos, se subdividió en tumores benignos y malignos de acuerdo al diagnóstico histopatológico, encontramos que el 64% fueron clasificados como malignos y 36% como benignos. En mujeres con tumores benignos 34.7% tenían peso normal y 65.3% exceso de peso, en mujeres con tumores malignos 8.5% tenían peso normal y 91.5% exceso de peso, $z=4.9$ $p < 0.001$. Aunque consideramos exceso de peso como sobrepeso y obesidad, la relación del peso con los tumores se muestra en la **Figura 1**.

El porcentaje de mujeres con peso normal disminuyó en el grupo con tumores mamarios, en especial de tipo maligno ($r^2=0.9004$); por el contrario

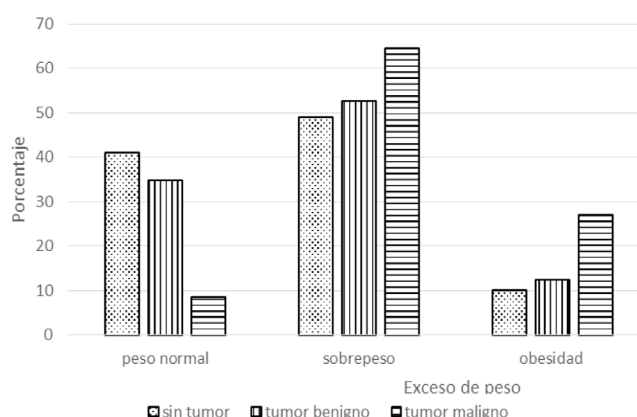


Figura 1. Relación del peso con los tumores mamarios

el porcentaje de mujeres con sobrepeso u obesidad se incrementan en el grupo con tumores ($r^2= 0.9212$ y $r^2=0.8547$, respectivamente) (**Figura 1**).

Al realizar el análisis de asociación entre el exceso de peso (obesidad y sobrepeso) con la presencia de tumores mamarios en general el valor de χ^2 fue de 25.44 $p < 0.0001$, OR 3.1652 95% IC 1.00-5.003, $Z=4.934$, $p < 0.0001$. La asociación entre el exceso de peso con los tumores de tipo malignos el valor de χ^2 fue de 23.1 $p < 0.001$, OR 5.65, 95%IC 2.57-12.41 $Z=4.232$ $p < 0.0001$.

Histopatología de los tumores mamarios. El quiste mamario fue el tumor benigno más frecuente (52.7%), seguido del fibroadenoma (36.1%). Con respecto a los cánceres, el carcinoma ductal fue el tipo histopatológico más frecuente (65.6%), seguido por el carcinoma lobulillar (19.5%).

En el **Cuadro 1** se muestran los porcentajes de las mujeres con peso normal y exceso de peso, clasificadas por rangos de décadas de edad y por la ausencia o presencia y tipo de tumor.

Cuadro 1
Relación de la edad con el peso en mujeres yucatecas con y sin tumores mamarios

Edad	Sin tumores		Con tumores			
	Peso normal	Exceso De peso	Benignos		Malignos	
			Peso normal	Exceso De peso	Peso normal	Exceso De peso
20-29	45.45%	54.55%	25%	75%	–	–
30-39	44.44%	55.56%	35.71%	64.29%	–	–
40-49	44.64%	55.36%	28%	72%	16.67%	83.33%
50-59	32.35%	67.65%	44%	56%	7.69%	92.31%
60-69	30%	70%	25%	75%	8.43%	91.57%

No se encontraron tumores malignos en mujeres menores de 39 años. El porcentaje de mujeres con exceso de peso muestra una tendencia a incrementar con la incrementar la edad.

Por otra parte, se analizaron otras variables relacionadas con la presencia y malignidad de los tumores mamarios en mujeres yucatecas (**Cuadro 2**).

DISCUSIÓN

El sobrepeso y obesidad son problemas urgentes de salud pública en México. Se han propuesto diversas explicaciones sobre este fenómeno en la población mexicana, entre las cuales destaca la ingesta de alimentos de alto índice calórico en especial de grasas saturadas y azúcares refinados, así como la presencia de ciertos genes de susceptibilidad a obesidad (16).

El principal problema del exceso de peso son las comorbilidades asociadas como diabetes mellitus, síndrome metabólico, hipertensión arterial, cardiopatías etc. que incrementan el riesgo de

mortalidad general, el gasto económico, disminución de la calidad de vida y desarrollo de discapacidad (17). Una de las comorbilidades que se han asociado al exceso de peso, es el cáncer (18). Se han postulado varias hipótesis para explicar esta relación como el estado proinflamatorio propio de la obesidad, con el incremento de estrés oxidativo, la disminución de los mecanismos inmunitarios e incluso el efecto hormonal asociado con el exceso de peso (18). Sin embargo, clínicamente parece que estos factores son dependientes de algunos factores genéticos de riesgo a susceptibilidad a desarrollar neoplasias (18), lo cual puede explicar las diferencias epidemiológicas de las cifras de cáncer a nivel mundial y regional.

A nivel nacional, Guerra-Castañón en la ciudad de Tampico, Tamaulipas durante el año 2010 reportó que dentro de los factores relacionados con el estilo de vida y la presencia de cáncer de mama, el exceso de peso fue el más importante. El 86.8% de las pacientes con cáncer también tenían sobrepeso u obesidad (13). En nuestro estudio 91.5% de las mujeres con cáncer

Cuadro 2
Variabes relacionadas con la presencia y malignidad de los tumores mamarios en mujeres yucatecas

Variable	Sin tumores	Con Tumores	
		Benignos	Malignos
(n)	200	72	128
Menarquía	12.31 ± 0.98* (12)	12.19± 1.13 (12)	11.78 ± 1.20*(12)
% Uso de Anticonceptivos orales	8% †	30.55% †	24.21% †
Gestas	2.57± 1.34 (3)	1.86 ± 1.00 (2)	2.48 ± 1.64 (2)
Partos	2.28 ± 1.29** (2)	1.36 ± 1.07** (1)	1.75 ± 1.60** (1)
Abortos	0.19 ± 0.43* (0)	0.36 ± 0.54 (0)	0.53 ± 0.63 *(0)
% Dieron lactancia	81% †	44.44% †	42.18% †
Edad	43.01 ± 13.20 *	46.22±9.82	60.69±4.42 *

± Los valores representan el promedio la desviación estándar; en el paréntesis se representa el valor de la moda.

* Únicamente diferencia entre sin tumor y tumor maligno (t-Student, p<0.01).

** Diferencias significativas entre los 3 grupos (ANOVA, p<0.01).

† Diferencia significativa entre sin tumor y con tumores (diferencia de proporciones, p<0.01). En negritas se señalan las variables que resultaron significativas

de mama tenían exceso de peso. En 2014, Grajales y colaboradores en un estudio de revisión, utilizando muestras de mujeres mexicanas y México-americanas de las bases de datos de 16 hospitales de México D.F, Monterrey, Veracruz, Arizona, Colorado, Nuevo México y Utah, señalan como factor de riesgo para cáncer de mama a la obesidad (OR 19.1), IMC (OR 11.92), actividad física (OR 2.03) y la historia familiar de primer grado (OR11.2) (15). El valor de OR de obesidad fue mayor que la encontrada en nuestro estudio (OR 5.65) esto probablemente por el mayor tamaño del número de la muestra, aunque por otra parte también involucre otras covariables asociadas con los estilos de vida, ya que se sabe que el centro y norte de México y obviamente los estados de la Unión Americana tienen mayor desarrollo industrial y económico que la región sureste de México, por lo estas condiciones pudieran explicar el mayor riesgo de su población.

En un estudio publicado Navarro- Ibarra y colaboradores en 2015 que incluyó a 162 mujeres sonorenses con cáncer de mama de las cuales 66.6% tenían exceso de peso (19), sin embargo, no encontraron asociación significativa (20).

A nivel internacional, en un estudio de casos y controles llevado a cabo en mujeres árabes en 2014, se estudiaron las características de los estilo

de vida con el desarrollo de cáncer de mama y se encontró como principal factor de riesgo a la obesidad (OR 2.29), seguido del uso de terapia hormonal (OR 2.25), nunca amamantar (OR 1.89) y postmenopausia (OR 1.72) (21). Se observa que en esta población el exceso de peso tuvo un valor de OR menor que en nuestra población. En Lyon, Francia en 2016 se evaluaron los efectos del peso y el riesgo de presentar cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas, demostraron que por cada 5 unidades de IMC se incrementada el riesgo de cáncer de mama (RR 1.1 IC 95% 1.1-1.2) (22). En un estudio descriptivo realizado en Cuba en 2013 en mujeres mayores de 30 años con cáncer de mama, reportaron que 84.2% no realizaban ejercicio físico, el 50% tenía exceso de peso y 37.1% había dado lactancia materna menor de 4 meses o ausencia de ésta (23).

En el presente estudio, se muestra que, tanto el exceso de peso, como la presencia de tumores malignos de la mama se incrementan con la edad (p<0.001). Las implicaciones de la edad en estas enfermedades ya han sido estudiadas y las razones que han sido postuladas son cambios en el metabolismo asociados con el proceso fisiológico del envejecimiento (24), con genotipos específicos (25) o con la adquisición de estilos de vida poco saludables

(26). En el caso de las neoplasias, se sabe que la edad es un factor de riesgo probablemente por el efecto sumativo del efecto de los carcinógenos o de una mayor exposición a ambientes tumorigénicos (27).

La tendencia de exceso de peso y la edad está en concordancia con los resultados de la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012, donde el sobrepeso en mujeres tiene un pico máximo en el rango de 30 a 39 años, mientras que la obesidad lo muestra en el rango de 50 a 59 años (16).

En cuanto a la clasificación histopatológica de los tumores mamarios malignos, el carcinoma ductal fue el más frecuente, seguido por el carcinoma lobulillar. Estos resultados son similares a los datos epidemiológicos encontrados a nivel nacional, en donde el carcinoma ductal infiltrante es la variedad más frecuente; el cual se acompaña de intensa fibrosis de manera que es palpable y visible por mamografía (28).

En las mujeres yucatecas estudiadas, los tumores mamarios malignos se relacionaron con menor edad de menarquía y mayor edad al momento diagnóstico en comparación con tumores benignos, apoyando a la teoría de aumento de exposición de estrógenos a lo largo de la vida de una mujer y de la biodisponibilidad de hormonas en el tejido glandular mamario (29). Estos resultados varían a los del estudio previamente mencionado de Navarro-Ibarra en el que la edad promedio de menarquía para casos como controles fue mayor a los 12 años ($p > 0.05$) sin encontrar relevancia estadística entre la edad de la menarquía y el cáncer de mama (19). Por otra parte la edad de diagnóstico manifiesta un foco de atención por averiguar cuáles son las causas de esta situación.

Siendo el sobrepeso y la obesidad estados potencialmente reversibles y controlables, es prioritario sensibilizar a la población femenina yucateca sobre la el riesgo de desarrollar tumores mamarios malignos si se tiene un exceso de peso. Por otra parte consideramos que parte del manejo de los tumores mamarios debe incluir el control de peso.

REFERENCIAS

1. GPC. Prevención, Diagnóstico y Tratamiento del Sobrepeso y la Obesidad Exógena. IMSS 046-08. [Fecha de acceso 2014 May 02] Disponible en

URL: http://www.cenotec.salud.gob.mx/descargas/gpc/CatalogoMaestro/046_GPC_ObesidadAdulto/IMSS_046_08_EyR.pdf

2. Casanueva E. Nutrición de la Mujer Adulta. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de México. [Fecha de acceso 2013 Abr 05] Disponible en URL: https://claroline.ucaribe.edu.mx/claroline/claroline/backends/download.php?url=L251dHJpY2nzbl9tdWp19hZHVsdGFfQ2FzYW51ZXZhXzIwMDEucGRm&cidReset=true&cidReq=GA0214_002
3. Bray F, Ren JS, Masuyer E, Ferlay J. Estimates of global cancer prevalence for 27 sites in the adult population in 2008. *Int J Cancer*. 2013 Mar 1; 132(5):1133-1145. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.27711>.
4. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, et al. Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. *Salud Pública Mex* 2009; 51 supl 2:S335-S344. Disponible en URL: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000800026&lng=es.
5. Figueroa M, Arreygue L, Hernández P, Sánchez M, Mendiola V. Frecuencia de factores de riesgo de cáncer de mama. *Rev Ginecol Obst México*. 2008; 76(11):667-72.
6. Chacaltana A, Guevara G. Factores de riesgos modificables en pacientes con cáncer de mama. *Revista de la Sociedad Peruana de Medicina Interna*. 2003 [citado 1º de Septiembre de 2011]; 16(2):69-73. Disponible en URL: <http://sisbib.unmsm.edu.pe/bvrevistas/spmi/v16n2/pdf/a04.pdf>
7. David J, Pharoah P. Risk Factors for Breast Cancer. A Reanalysis of Two Casecontrol Studies From 1926 and 1931. *Epidemiol*. 2010; 21:566-72. DOI: <https://doi.org/10.1097/EDE.0b013e3181e08eb3>.
8. Gui Y, Pan Q, Chen X1, Xu S, Luo X., Chen L1., The association between obesity related adipokines and risk of breast cancer: a systematic review and meta-analysis *Oncotarget*. 2017 May 13. DOI: <https://doi.org/10.18632/oncotarget.17853>
9. Valentín Martínez CR. Comportamiento del cáncer de mama de la mujer en el período climatérico. *Rev Cubana Obstet Ginecol [serie en internet]*. 2006 [citado 4 de Septiembre de 2011]; 32(3). Disponible en URL: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138
10. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *N Engl J Med*. 2006; 354(3):270-82. DOI: <https://doi.org/10.1056/NEJMra050776>
11. Arenas B, Vicens L, Montosa X, Fundamentos de Ginecología. 2ª Ed 2009. Sociedad Española de Ginecología y Obstetricia. Cap 38-41: 474-522.
12. Martínez Camilo RV. Comportamiento del cáncer de mama de la mujer en el período climatérico. *Rev Cubana Obstet Ginecol. [Revista en Internet]* 2006 [citado 4 de Septiembre de 2011]; 32(3). Disponible en URL: http://www.bvs.sld.cu/revistas/gin/vol32_3_06/gin05306.htm

13. Guerra C, Ávalos M, González B, Salas R, Sosa M. Frecuencia de factores de riesgo para cáncer de mama en una unidad de atención primaria. *Aten Fam* 2013. Abril; 20 (3):73-76. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1405-8871\(16\)30095-5](https://doi.org/10.1016/S1405-8871(16)30095-5)
14. Aguilar M, Neri M, Padilla C, Pimentel M, García A, Mur N. Sobrepeso/Obesidad en mujeres y su implicación en el cáncer de mama; edad de diagnóstico. *Nutr Hosp*. 2012; 27(5):1643-1647. DOI: <http://dx.doi.org/10.3305/nh.2012.27.5.5998>.
15. Grajales E, Cazares C, Díaz L, Ramirez V. Factores de riesgo para el cáncer de mama en México: revisión de estudios en poblaciones mexicanas y México-americanas. *CES Salud Pública*. 2014; 5: 50-58. Disponible en URL: http://revistas.ces.edu.co/index.php/ces_salud_publica/article/view/2786.
16. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012 [Fecha de acceso 2015 may 12]. Disponible en URL: <http://ensanut.insp.mx/informes/ENSANUT2012ResultadosNacionales.pdf>
17. Guyton C, Hall J, Tratado de Fisiología Médica. 10ª Ed 2000. Mac Graw-Hill, Interamericana. Cap 68: 840-850.
18. Abeloff M, Armitage J, Niederhuber J, Kastan M, O'Keefe Owens K, Oncología Clínica. 3ª Ed 2005. Elsevier - Health Sciences Division. Cap 10: 215-261.
19. Navarro M, Caire G, Ortega M, Bolaños A, Saucedo M. Influencia de los factores reproductivos, la lactancia materna y la obesidad Sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres mexicanas. *Nutr Hosp*. 2015; 32(1):291-298. Disponible en URL: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=309239661042>.
20. Roque, V. Valoración del Estado de Nutrición en el Paciente con Cáncer. *Cancerología* 2007; 2:315-326. Disponible en URL: http://scielo.isciii.es/pdf/nh/v27n2/25_original_15.pdf
21. Elkum N, Al-Tweigeri T, Ajarim D, Al-Zahrani A, Bin S, Aboussekhra A. Obesity is a significant risk factor for breast cancer in Arab women. *BMC Cancer* 2014, 14:788. DOI: <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-788>
22. Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, Grosse Y, Bianchini F, Straif K. Body Fatness and Cancer — Viewpoint of the IARC Working Group. *New England Journal of Medicine* 2016; 375; 8. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMSr1606602>
23. Cuenca C, Despaigne A, Beltrán Y. Factores de riesgo de cáncer de mama en mujeres pertenecientes a un consultorio médico del Centro Urbano “José Martí”. *MEDISAN* 2013; 17(9):4089. Disponible en URL: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192013000900005&lng=es.
24. Houston D, Ding J, Nicklas B, Harris T, Sun J, Nevitt M, Rubin S, Tylavsky F, Kritchevsky S. Overweight and Obesity Over the Adult Life Course and Incident Mobility Limitation in Older Adults. *American Journal of Epidemiology* 2009; 169:927–936. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/aje/kwp007>
25. Chuang Yi, Tanaka T, Beason-Held L, An Y, Terracciano A, Sutin A, Kraut M, Singleton A, Resnick S, Thambisetty M. FTO Genotype and Aging: Pleiotropic Longitudinal Effects on Adiposity, Brain function, Impulsivity and Diet. *Mol Psychiatry*. 2015; 20(1): 133–139. DOI: <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2014.49>.
26. Rautiainen S, Wang L, Lee M, Manson J, Buring J, Sesso H. Dairy consumption in association with weight change and risk of becoming overweight or obese in middle-aged and older women: a prospective cohort study. *American Society for Nutrition* 2016. DOI: <http://dx.doi.org/10.3945/ajcn.115.118406>.
27. Hoeijmakers J. DNA Damage, Aging, and Cancer. *New England Journal of Medicine* 2009; 361:1475-85. DOI: <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra0804615>.
28. Kumar V, Abbas A, Fausto N, Aster J. Robbins y Cotran Patología estructural y funcional. 8ª Ed 2010. Elsevier Saunders. Cap 23: 1065-1096.
29. Torres-Mejía G, Angeles-Llerenas A. Factores reproductivos y cáncer de mama: principales hallazgos en América Latina y el mundo. *Salud Pública Mex* 2009; 51:165-171.51:165-171. Disponible en URL: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342009000800006&lng=es.