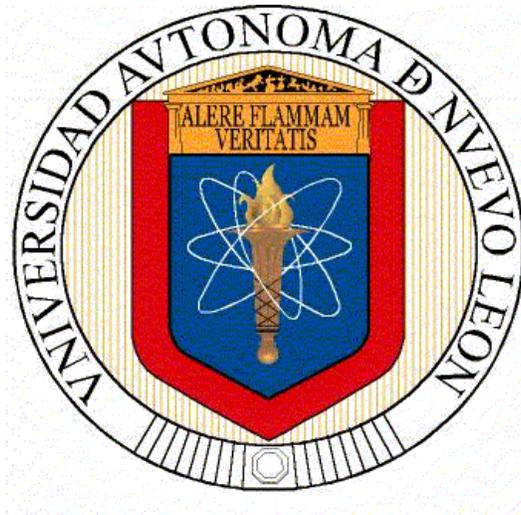


**UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN
FACULTAD DE MEDICINA**



T E S I S

**ASOCIACIÓN ENTRE RESISTENCIA A LA INSULINA Y CÁNCER
DE MAMA EN MUJERES MEXICANAS**

POR:

HID FELIZARDO CORDERO FRANCO

**PRESENTA PARA OBTENER EL GRADO DE:
DOCTORADO EN MEDICINA**

OCTUBRE 2014

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE NUEVO LEÓN

FACULTAD DE MEDICINA



**ASOCIACIÓN ENTRE RESISTENCIA A LA INSULINA Y
CÁNCER DE MAMA EN MUJERES MEXICANAS**

Por:

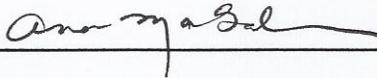
DR. HID FELIZARDO CORDERO FRANCO

**COMO REQUISITO PARA OBTENER EL GRADO DE
DOCTOR EN MEDICINA**

OCTUBRE, 2014

**ASOCIACIÓN ENTRE RESISTENCIA A LA INSULINA Y
CÁNCER DE MAMA EN MUJERES MEXICANAS**

Aprobación de la tesis:



Dra. S.P. Ana María Salinas Martínez

Directora de la tesis



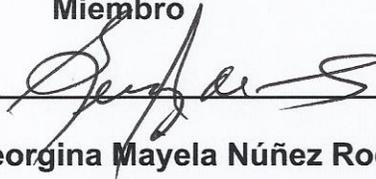
Dr. med. José Manuel Ramírez Aranda

Co-director de la tesis



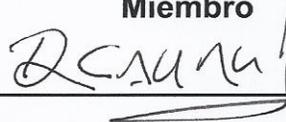
Dr. med. Jesús Fernando Guerrero Romero

Miembro



Dra. med. Georgina Mayela Núñez Rocha

Miembro



Dr. med. Dionicio Ángel Galarza Delgado

Miembro

Dr. med. Gerardo Enrique Muñoz Maldonado

Subdirector de Estudios de Posgrado

DEDICATORIA

A: mi esposa Reyna, el amor de mi vida, mi compañera, mi cómplice; mi hijo Hid Leonardo, que con su sonrisa ilumina nuestras vidas; mis papás Eulalia y Felizardo, mis más grandes ejemplos de amor, dedicación y perseverancia; mis hermanos Dinorah, Eduardo y Diana, por su cariño y apoyo incondicional. Asimismo, dedico esta tesis a mis alumnos de posgrado, a mis maestros y a mis pacientes.

AGRADECIMIENTOS

A: Dra. Laura Hermila de la Garza Salinas, Dr. Alberto Abundis, Dra. Julia Vázquez Lara, Dra. Eva María Espinosa Flores, Dr. Juan Manuel Cardona Chavarría, Química Mireya Adriana Villanueva Cuéllar, pero sobre todo, a mi directora de tesis, la Dra. Ana María Salinas Martínez, por su apoyo constante, y su generosidad para compartir conmigo sus conocimientos.

TABLA DE CONTENIDO

CAPÍTULO	PÁGINA
Capítulo I RESUMEN1
Capítulo II INTRODUCCIÓN3
Capítulo III HIPÓTESIS15
Capítulo IV OBJETIVOS16
Capítulo V MATERIAL Y MÉTODOS17
Capítulo VI RESULTADOS28
Capítulo VII DISCUSIÓN34
Capítulo VIII CONCLUSIÓN39
Capítulo IX ANEXOS40
Cuestionario	
Carta de consentimiento informado	
Capítulo X BIBLIOGRAFÍA44
Capítulo XI RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO53

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA	PÁGINA
1. Perfil sociodemográfico y reproductivo30
2. Perfil antropométrico y bioquímico, según estatus de menopausia31
3. Efecto de la Resistencia a la insulina sobre el cáncer de mama de acuerdo al estatus de menopausia32
4. Efecto de la resistencia a la insulina y variables que permanecieron significativas para el riesgo de cáncer de mama33

INDICE DE FIGURAS

FIGURA	PÁGINA
1. Tasa de mortalidad por cáncer de mama en México5
2. Hiperinsulinemia y otros factores hormonales que pueden afectar el riesgo de cáncer de mama11

LISTA DE ABREVIATURAS

AGL: ácidos grasos libres

BI-RADS: Breast Imaging Reporting and Data System

cel β = célula Beta

DM2: diabetes mellitus tipo 2

GPA = glucosa plasmática en ayuno

HbA_{1c}: hemoglobina glucosilada

HOMA: modelo de determinación homeostático

HR = razón de riesgo

IC: intervalo de confianza

IGF: factor de crecimiento semejante a la insulina

IGFBG-1: globulina fijadora de factor de crecimiento semejante a la insulina 1

IL: interleucina

ln = logaritmo natural

RI: resistencia a la insulina.

RM: razón de momios

RR = riesgo relativo

SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales

SOPQ-PCOS: síndrome de ovarios poliquísticos

TNF: factor de necrosis tumoral

VLDL: lipoproteínas de muy baja densidad

CAPÍTULO I

RESUMEN

INTRODUCCIÓN. No hay evidencia concluyente sobre la asociación entre marcadores de hiperinsulinemia y cáncer de mama. El objetivo del presente estudio fue determinar la asociación de la resistencia a la insulina (RI) y cáncer de mama en mujeres mexicanas sin historia personal de prediabetes o diabetes y sin historia familiar directa de este cáncer.

MÉTODOS. Diseño: casos y controles. Caso: paciente con diagnóstico histopatológico reciente de cáncer de mama ($n = 124$); control ($n = 197$): paciente con mamografía reciente en categoría BI-RADS-1 (normal) o BI-RADS-2 (benigna). Se midió en ayuno glucosa plasmática, insulina y hemoglobina glucosilada (HbA_{1c}). Se determinó la RI mediante el modelo de determinación de homeostasis (HOMA). Se estimaron razones de momios (RM) e intervalos de confianza (IC) del 95% mediante regresión logística binaria no condicional.

RESULTADOS. La media de edad fue equivalente entre los casos y los controles (53.2 ± 12.3 vs. 55.4 ± 10.5 , $p = 0.08$). El análisis multivariado no mostró asociación entre RI y cáncer de mama pero la $HbA_{1c} \geq 5.7\%$, incrementó más de dos veces las posibilidades de cáncer de mama, independiente del estatus de menopausia (RM 2.65, IC95% 1.65 - 4.26).

CONCLUSIONES. Los hallazgos sugieren que la RI no se asocia con el cáncer de mama pero sí la HbA_{1c}, en mujeres mexicanas sin diagnóstico previo de prediabetes o diabetes y sin historia familiar directa de cáncer de mama. Se requieren estudios prospectivos para establecer el impacto de la RI a través del tiempo.

Palabras clave. Hiperinsulinemia, Resistencia a la insulina, cáncer de mama.

CAPÍTULO II

INTRODUCCIÓN

2.1 CÁNCER DE MAMA

2.1.1. DEFINICIÓN

Se define al cáncer de mama como “el crecimiento anormal y desordenado de células del epitelio de los conductos o lobulillos mamarios y que tienen la capacidad de diseminarse” siendo el carcinoma ductal infiltrante el tipo histológico más frecuente, seguido por el lobulillar^{1, 2}.

2.1.2. DETECCIÓN

La principal estrategia de detección es la mamografía, la cual se recomienda preferentemente con frecuencia bienal en mujeres de 50 a 74 años^{3, 4}. En el caso de las mujeres de 40 a 49 años, su efectividad es controversial, pues no se ha demostrado una reducción sustancial en la mortalidad en este grupo de edad⁵⁻⁷. En México, se recomienda la detección anual a bienal en mujeres de 40 a 49 años con dos o más factores de riesgo, y anual en todas las mujeres de 50 años o más⁸.

2.1.3. DIAGNÓSTICO

La sospecha de cáncer mamario inicia con el resultado de mamografía, en ocasiones secundario a ultrasonido y/o resonancia magnética nuclear; el diagnóstico definitivo es mediante estudio anatomopatológico.

2.1.4. EPIDEMIOLOGÍA

2.1.4.1. INCIDENCIA Y MORTALIDAD.

En 98% de los casos de cáncer de mama se presenta en mujeres. Asimismo, es la neoplasia maligna más frecuente del mundo industrializado, y una de las principales causas de muerte y discapacidad⁹. A nivel mundial, la mayor incidencia ajustada por edad se encuentra en la región de Norteamérica, siendo de 99.4 por 100,000, mientras que la mayor mortalidad ajustada por edad se encuentra en Micronesia, siendo de 23.6 por 100,000¹⁰. Cabe mencionar que aún cuando se sabe que el riesgo de enfermarse de cáncer mamario es superior en países con mayor ingreso económico, la posibilidad de morir es superior en aquellos de menor ingreso económico, debido a la falta de acceso a atención médica oportuna¹¹. En México, hasta el 2008 se reportó una incidencia de 13,939 casos con una mortalidad de 5,217 y representó la neoplasia maligna más frecuente en población femenina, por encima del cáncer cervicouterino, así como la más letal¹². En Nuevo León, el Registro Histopatológico de Neoplasias Malignas (RHNM) informó durante el período 2004-2006, más de 4000 casos nuevos de cáncer de mama, superando ampliamente al resto de los estados del norte de la república, siendo aventajado sólo por el Distrito Federal, el cual informó 10,509 casos. El tipo histológico más

común fue el ductal infiltrante, y el grupo de edad más afectado fue aquel de 40 a 54 años². Por otra parte, la mortalidad por este cáncer ha experimentado una tendencia ascendente de los años 1980 a 2008 (Figura 1, página 5). La tasa de mortalidad nacional fue de 16.7 por 100,000 mujeres, y nuevamente, el estado de Nuevo León registró una de las mayores tasas (24.7 por 100,000), siendo superado por Sonora, Chihuahua y Baja California Sur. Asimismo, la mortalidad aumenta conforme lo hace la edad, siendo la tasa más alta en el grupo de edad de 75 años y más².

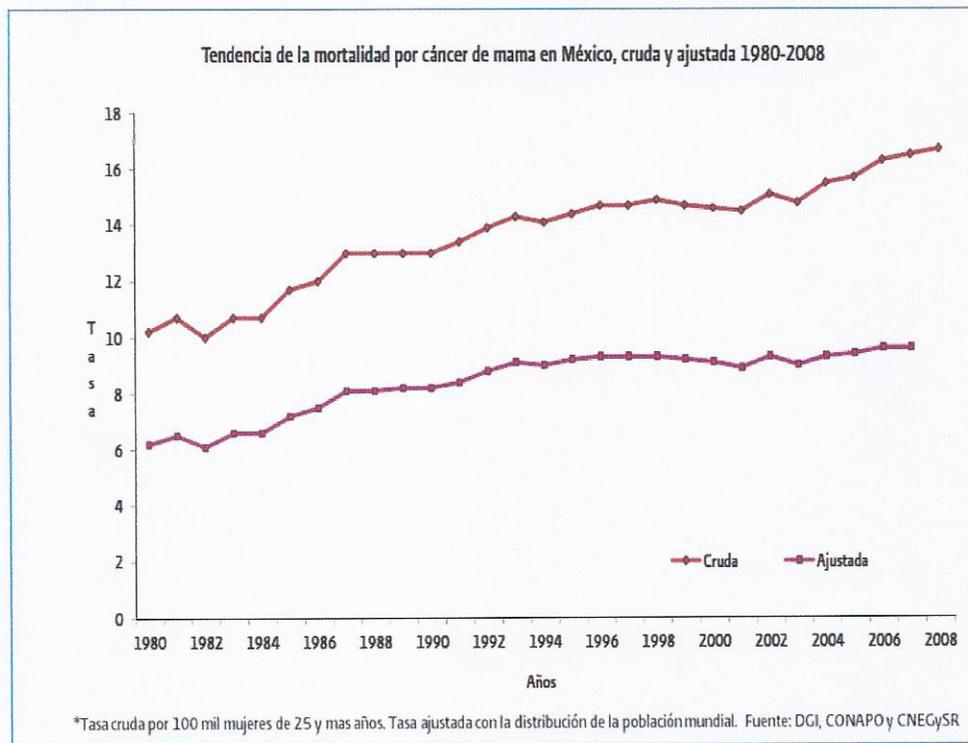


Figura 1. Tasa de mortalidad por cáncer de mama en México².

2.1.4.2. FACTORES DE RIESGO CONOCIDOS DE CÁNCER DE MAMA

El *Committee on Practice Bulletins-Gynecology*¹³ publicó en agosto de 2011 una guía para el tamizaje de cáncer de mama, en la cual se clasificaron los factores de riesgo con base en la magnitud de la asociación, como sigue:

- **Riesgo relativo > 4.0:** edad > 65 años, mutaciones genéticas de cáncer de mama (BRCA-1, BRCA-2), ≥ 2 familiares directos diagnosticados en edad temprana con cáncer de mama, historia personal de cáncer de mama, alta densidad mamaria, hiperplasia atípica.
- **Riesgo relativo 2.1 - 4.0:** un familiar directo con cáncer de mama, radiación alta en tórax.
- **Riesgo relativo 1.1 - 2.0:** edad al primer embarazo de término > 30 años, menarquía < 12 años, menopausia > 55 años, nuliparidad, ausencia de lactancia, uso reciente de anticonceptivos orales, uso reciente y de largo plazo de terapia de reemplazo hormonal, obesidad (en posmenopausia).
- **Otros factores:** historia personal de cáncer endometrial u ovárico, consumo de alcohol, estatura alta, estatus socioeconómico alto, ascendencia judío-Asquenazí.

2.2. RESISTENCIA A LA INSULINA

2.2.1. DEFINICIÓN

Se define a la resistencia a la insulina (RI) como una respuesta biológica disminuida a la insulina endógena o exógena¹⁴. Esta condición se ve reflejada por un estado de hiperinsulinemia compensatoria. En el sentido estricto de la palabra, este término no aplica a un problema clínico en particular, sino a una amplia variedad de condiciones donde la tolerancia a la glucosa puede ser normal o anormal, pero con un defecto en la respuesta a la insulina¹⁵. Se considera que la RI y la secreción anormal de insulina son parte central en el desarrollo de la diabetes mellitus tipo 2 (DM2)¹⁶.

2.2.2. FISIOPATOLOGÍA

Existe evidencia que apoya el papel del tejido adiposo en la génesis de la RI a través de varios mecanismos. Por una parte, el tejido adiposo libera ciertas sustancias que modulan la sensibilidad a la insulina, tales como: 1) ácidos grasos libres (AGL) que aumentan la insulinoresistencia a través de la producción de metabolitos lipídicos, citocinas proinflamatorias y estrés oxidativo a nivel celular, entre otros mecanismos; 2) adipocinas, como la leptina y la adiponectina, cuyas concentraciones disminuidas se relacionan con un efecto deletéreo; 3) adipocitocinas (factor de necrosis tumoral-alfa [TNF- α], interleucina-6 [IL-6]) que estimulan la lipólisis y la secreción de lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL); y 4) glucocorticoides que aumentan el tamaño del adipocito, promueven la obesidad central, aumentan las concentraciones de glucosa y lípidos^{17, 18}.

Otros mecanismos relacionados a la RI son: aumento del tamaño de los adipocitos; disminución en su capacidad de almacenamiento de ácidos grasos y glucosa; incremento en el estrés oxidativo y la hipoperfusión sanguínea del tejido adiposo, lo cual a su vez induce a quimioatracción e inflamación y finalmente, la expansión del tejido adiposo visceral y perivisceral que provoca la acumulación de triglicéridos y daño oxidativo¹⁷.

2.2.3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS DE LA RI

En virtud de que la insulinoresistencia afecta principalmente al metabolismo de los hidratos de carbono, se manifiesta mayormente como síndrome metabólico (también llamado “síndrome de resistencia a la insulina” o “síndrome X”), prediabetes (glucosa anormal en ayuno e intolerancia a los carbohidratos), acantosis nigricans y síndrome de ovarios poliquísticos (SOP), entre otras¹⁶.

2.2.4. DIAGNÓSTICO DE RI

Es importante mencionar que la RI es un fenómeno muy complicado de medir en forma directa. Al respecto, existen diferentes maneras para valorar la sensibilidad a la insulina. El estándar de oro para el diagnóstico es el clamp euglicémico-hiperinsulinémico¹⁵. Dicha prueba se basa en la infusión intravenosa de insulina para mantener una insulinemia permanentemente elevada, por encima de la correspondiente al ayuno; simultáneamente se van realizando determinaciones de glucemia cada 2-5 minutos para infundir glucosa a un ritmo tal que permita mantener una glucemia alrededor de 5 mmol/L de forma estable. El ritmo de infusión de glucosa necesario será proporcional a la

sensibilidad a la insulina, y por tanto, inversamente proporcional a la insulinoresistencia¹⁹. Su principal desventaja radica en la complejidad técnica requerida, lo cual la hace reproducible sólo en centros especializados de investigación.

Por lo anterior, se han desarrollado métodos más sencillos para la valoración de la insulinoresistencia. Uno de ellos, es el modelo de determinación de la homeostasis o HOMA (*Homeostatic Model Assessment*), que se realiza con el individuo en ayunas, con determinaciones simultáneas de glucemia e insulinemia basales plasmáticas, permitiendo valorar la insulinoresistencia y la capacidad secretora del paciente. Sus resultados se expresan como HOMA-RI, que expresa el índice de insulinoresistencia, además de HOMA- β , el cual refleja el porcentaje de células beta funcionales¹⁹. Su principal ventaja es la sencillez para su realización, lo cual hace que este método sea uno de los más utilizados en estudios epidemiológicos, además de que ha sido ampliamente validado con el estándar de oro alcanzando coeficientes de correlación de 0.85 a 0.88²⁰. El punto de corte para el HOMA-RI ha sido fuente de importantes discrepancias. Balkau y Charles, del *Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR*, por sus siglas en inglés) de Italia, sugirieron que se diagnosticara insulinoresistencia en el 25% de la población que tuviera los más altos niveles de resistencia insulínica o de insulina en ayuno. Dicho de otra forma, serían insulinoresistentes los pacientes cuyo índice HOMA-RI se encontrase en el percentil 75% o mayor de la distribución de la población²¹. Rutter et al.²² encontraron que con este punto de

corte, el desempeño diagnóstico era modesto, con una sensibilidad de 68% y especificidad de 77%. Ascaso et al.²³ en España y Garmendia et al.²⁴ en Chile, señalaron como punto de corte 2.6. Qu et al.²⁵ en Brownsville, Texas evidenciaron un punto de corte de 3.8 en población hispana; y Esteghamati et al.^{26,27} en Irán, sugirieron aquel de 1.8.

2.2.5. EPIDEMIOLOGÍA

Es difícil estimar una prevalencia de insulinoresistencia en la población general debido a que la RI no constituye por sí sola una entidad clínica aislada, sino una constelación de manifestaciones metabólicas. En España, Ascaso et al.²³ registraron una prevalencia de 31.8%. En Brownsville, Texas, Qu et al.²⁵ reportaron una prevalencia de 39.1%. En Irán, Esteghamati et al.²⁶ informaron un 41.5%, mientras que en México, Munguía-Miranda et al.²⁸ reportaron una prevalencia de 36.4%.

2.2.6. INTERACCIÓN CÁNCER DE MAMA-RESISTENCIA A LA INSULINA

En los últimos años, se ha puesto mayor énfasis en el estudio de la insulinoresistencia como parte del mecanismo promotor del cáncer de mama. Esta asociación es biológicamente plausible, en virtud de que se sabe que los niveles elevados de insulina, así como del factor de crecimiento semejante a la insulina-1 (IGF-1, por sus siglas en inglés) y estradiol, actúan como agentes mitógenos en líneas celulares de cáncer de mama^{29,30}. Por otra parte, se han descrito las posibles vías por las cuales los niveles elevados de insulina pueden incrementar el riesgo de cáncer mamario a lo largo de los años. La Figura 2

muestra que desde etapas tempranas de la vida, la dieta alta en energía y la falta de actividad física, conducen a la ganancia de peso, así como al incremento en los niveles de IGF-1 (altamente mitogénica), situación en la que comienza la insulinoresistencia desde la juventud. La RI se manifiesta por niveles elevados de testosterona y estrógenos, lo cual incrementa el riesgo de cáncer de mama, con mayor frecuencia en la posmenopausia³¹.

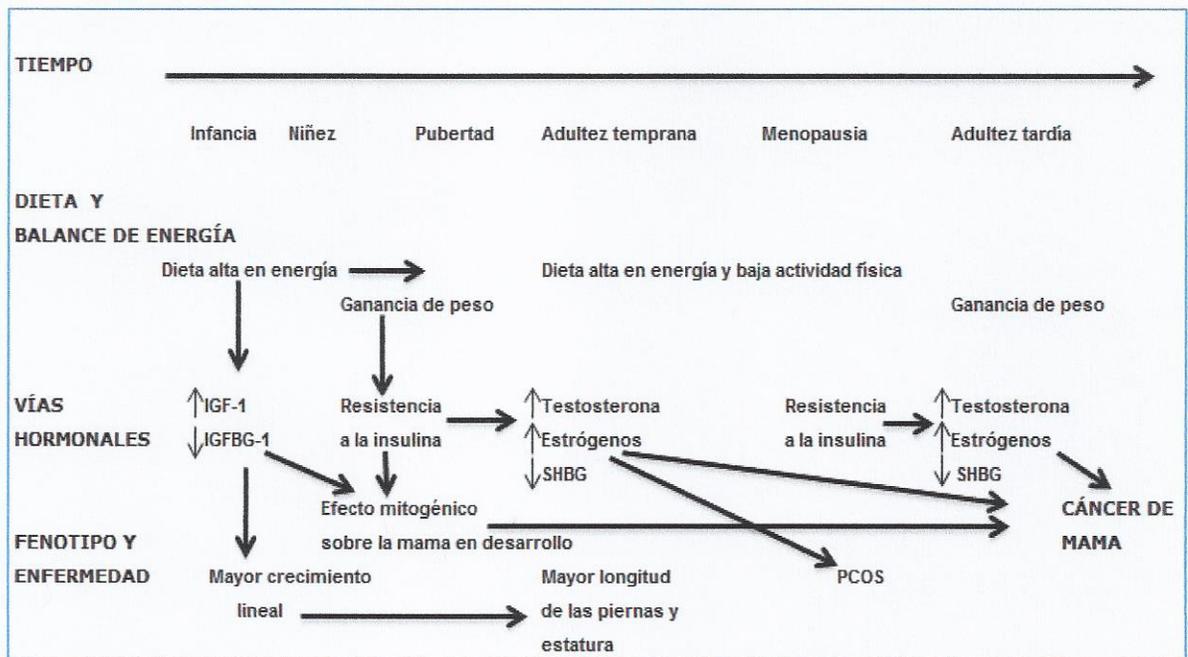


Figura 2. Hiperinsulinemia y otros factores hormonales que pueden afectar el riesgo de cáncer de mama³¹. Abreviaturas. IGF-1: factor de crecimiento semejante a la insulina 1; IGFBG-1: globulina fijadora de factor de crecimiento semejante a la insulina 1; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; PCOS: síndrome de ovarios poliquísticos.

En virtud de lo anterior, se han realizado diversos estudios epidemiológicos con la finalidad de determinar una posible asociación causal; sin embargo, la comparación entre ellos resulta muy compleja por el uso de diferentes puntos de corte o variación en los marcadores de RI. Asimismo, los resultados son contradictorios. Primero se mencionan los estudios que sí encontraron asociación entre RI y cáncer de mama. Yang et al. (2001), realizaron un estudio de casos y controles en población china, usando al péptido-C como marcador de RI, encontrando una RM 2.9 (IC 95% 1.1-8.0) en mujeres posmenopáusicas³². Hirose et al (2003), diseñaron un estudio similar en Japón, empleando el tercil más alto de insulinemia contra el tercil más bajo, reportando una RM de 2.43 (IC 95% 1.06-5.58), en mujeres posmenopáusicas³³. Kabat et al. (2009), registraron una RM de 2.03 (IC 95% 1.26-3.25) en su estudio de casos y controles anidado en una cohorte en población norteamericana, teniendo como marcador de RI al índice HOMA-RI (tercil más alto contra el tercil más bajo)³⁴. Capasso et al (2013) reportaron una RM de 1.86 (IC 95% 1.06-3.3) en su estudio de casos y controles en Italia, con el índice HOMA-RI ≥ 2.5 ³⁵, mientras que Garmendia et al. (2007) encontraron una RM de 2.7 (IC 95% 1.1-6.6) en mujeres chilenas posmenopáusicas³⁶. Al-Awadhi et al. (2012) informaron una RM de 2.0 (IC 95% 1.1-3.4) en mujeres kuwaitíes³⁷. A continuación, se mencionan los trabajos que no encontraron asociación. Mink et al. (2002) realizaron un estudio de cohorte en población norteamericana, empleando la insulinemia > 108 pmol/L como marcador de RI, encontrando un RR ajustado de 1.01 (IC 95% 0.55-1.86)³⁸. Muti (2002) registraron una RM de

0.85 (IC 95% 0.36-2.00) en mujeres italianas posmenopáusicas, a través de cuartiles de insulinemia en su estudio de casos y controles anidado en una cohorte³⁹. Lawlor (2004) informaron una RM de 1.28 (IC 95% 0.96-1.72) en mujeres del Reino Unido³¹. Por ello, este tema continúa siendo controversial. No se lograron ubicar estudios en población mexicana.

2.3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El cáncer de mama es, en nuestros días, un problema de salud cuya magnitud y trascendencia no podemos soslayar. Además de las cifras mencionadas anteriormente, sabemos que en el Instituto Mexicano del Seguro Social la tasa de egresos hospitalarios por cada 1000 (debidos a cáncer de mama) ha aumentado de 2.6 a 4.5, de 1990 a 2003, con una tasa de mortalidad de 6.9 por cada 100,000 derechohabientes⁴⁰. Es pertinente mencionar el enorme impacto que esta enfermedad causa, tanto a nivel personal para quien la padece, como a nivel familiar y social. Por otra parte, la resistencia a la insulina ha mostrado una prevalencia alta a nivel nacional e internacional en la población no diabética. Por otra parte, aunque existen varios estudios de investigación encaminados a determinar una posible asociación causal entre RI y cáncer de mama, los resultados no han sido concluyentes. Una razón puede ser que se han tomado diferentes puntos de corte del índice HOMA-RI para el diagnóstico de insulinorresistencia. De hecho, hemos señalado en párrafos anteriores la importante controversia sobre el punto de corte más adecuado, y que varía según la población estudiada. Otro problema es que muy pocos estudios han controlado variables potencialmente confusoras, tales como la

historia familiar o personal de cáncer de mama, así como la menopausia, entre otras, lo cual puede representar un importante sesgo. Detectar insulinoresistencia en población mexicana, aun cuando no se demuestre asociación con cáncer, tendría un gran impacto en esta población, pues se sabe que la RI puede modificarse.

La pregunta de investigación es: ¿Se asocia la RI a cáncer de mama en mujeres mexicanas sin antecedente personal o familiar directo de cáncer de mama?

2.4. JUSTIFICACIÓN

Existen pocos estudios en Latinoamérica (ninguno en México) encaminados a la búsqueda de asociación causal de la RI sobre el cáncer de mama. Aunque se dispone de poca información sobre la magnitud de la insulinoresistencia en nuestro medio, podemos asumir que su prevalencia en México es alta. Dado lo anterior, se pretende aportar conocimiento nuevo que puede situar a las mujeres con RI como grupo prioritario para la detección oportuna de cáncer de mama. Esto podría implicar una revaloración de las estrategias de detección de insulinoresistencia en nuestra población. Lo más importante: se buscaría enfocar los esfuerzos en modificar los factores de riesgo para RI, lo cual ayudaría a disminuir la incidencia de problemas metabólicos derivados de la misma, así como del cáncer de mama.

CAPÍTULO III

HIPÓTESIS

La RI (causa) se asocia a cáncer de mama en mujeres mexicanas sin antecedente personal o familiar directo de cáncer de mama (efecto).

CAPÍTULO IV

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Determinar la asociación entre cáncer de mama y RI, en mujeres mexicanas, sin antecedente familiar directo de cáncer de mama (madre, hija o hermana).

Objetivos particulares:

- Comparar la intensidad de la asociación entre RI y cáncer de mama, según estatus de menopausia.
- Comparar la intensidad de la asociación entre RI y cáncer de mama, según dos puntos de corte; uno establecido en la población de estudio y el segundo, descrito en la literatura para población hispana²⁵.

CAPÍTULO V

MATERIAL Y MÉTODOS

A) Diseño metodológico: Casos y controles

B) Tipo de estudio: Estudio observacional de casos y controles. Se consideró como caso a aquella paciente con recién diagnóstico histopatológico de cáncer de mama (caso incidente); hasta etapa clínica II-b. Se consideró como control a aquella paciente con recién diagnóstico radiológico BI-RADS 1 –normal- y BI-RADS 2 –hallazgos benignos-, identificada al momento de entrega de resultado de mastografía.

C) Población de estudio:

Pacientes derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social que reunieron los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión:

- Sin antecedente de familiar directo con cáncer de mama (madre, hija y/o hermana)
- Sin antecedente personal de prediabetes y diabetes

Criterios de exclusión:

- Antecedente personal de cáncer en la mama contralateral.
- Bajo prescripción de glucocorticoides.
- Antecedente personal de cáncer de ovario, endometrio o páncreas.

- Antecedente personal de enfermedad de Paget, tumor filoide, angiosarcoma o linfoma primario.
- Antecedente de radiación alta en tórax.
- Embarazo actual.

Criterios de eliminación:

- Resultados de laboratorio incompletos.

Lugar y método de reclutamiento:

El estudio se realizó en la Unidad Médica de Alta Especialidad No. 23 del Instituto Mexicano del Seguro Social durante 2012-2013. La selección de casos fue consecutiva de todas las pacientes con diagnóstico de cáncer de mama que reúnan los criterios de selección, hasta completar el tamaño mínimo de la muestra. Por cada caso, se seleccionó también consecutivamente un control, el cual fue localizado en el servicio de mamografía, durante el mismo periodo de reclutamiento de casos. Debido a lo riguroso de los criterios de inclusión y exclusión, no fue posible aparear los casos y controles por edad. Sin embargo, esta y otras variables potencialmente confusoras fueron ajustadas estadísticamente con análisis multivariado.

Cálculo tamaño de muestra:

Se estimó tamaño mínimo de muestra con base a la hipótesis del estudio, alfa de 0.05, potencia de 0.80 y frecuencia de RI en controles de 39%²⁵, n= 100 casos y 199 controles (calculado mediante el paquete estadístico Stat Calc Epi Info 7).

D) DESCRIPCIÓN DEL DISEÑO

Se entrevistó a los casos durante su internamiento prequirúrgico, mientras que a los controles se les invitó a participar posterior a recoger su resultado de mamografía. Se interrogó sobre variables reproductivas, perfil demográfico, alcoholismo, tabaquismo, antecedentes ginecológicos, obstétricos y familiares, posterior a lo cual se midió el peso (Kg) y la talla (cm) con báscula mecánica con estadímetro previa calibración, sin zapatos y con ropa ligera; se registró el dato sin redondeo. La circunferencia de cintura se midió tomando como referencia el punto medio entre las costillas inferiores y la región umbilical. En la colección de datos participó un médico pasante en servicio social en investigación y un residente de la especialidad de epidemiología, ambos previamente capacitados y sujetos a supervisión periódica. En todas las participantes se midió glucosa plasmática en ayuno (GPA), hemoglobina glucosilada (HbA1c) e insulina, mediante obtención de muestra matutina de sangre venosa en ayuno de 12 horas (en los casos, la muestra fue tomada un día antes del procedimiento quirúrgico).

E) Evento de interés, variables del estudio

Nombre de la Variable	Tipo de variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Escala	Fuente de información
<i>Cáncer de mama</i>	Dependiente	Diagnóstico de cáncer con base a estudio histopatológico	Caso=Sí cáncer mama; control=No cáncer de mama (BIRADS 1 y 2)	Nominal	Expediente
<i>Resistencia a la insulina</i>	Independiente	Respuesta biológica disminuida a la insulina exógena y endógena	Se tomaron dos puntos de corte: 1) HOMA-RI ≥ 3.5 : Determinado con base en el percentil 75 en pacientes cuyo resultado de GPA fue <100 mg/dL o HBA1c $<5.7\%$. 2) HOMA-RI ≥ 3.8 : Referido como el mejor valor límite para identificar RI con una especificidad de 77.8% y una sensibilidad de 61.6%, en población hispana con 90% de individuos de origen mexicano del sur de Texas ²⁵ .	Nominal	Encuesta y expediente

HOMA-IR =

$$\text{GPA}[\text{mmol/L}] \times \text{IPA}[\text{mU/L}] / 22.5$$
 (GPA=glucosa plasmática en ayuno; IPA=insulina plasmática en ayuno).

Nombre de la	Tipo de variable	Definición Conceptual	Definición operacional	Escala	Fuente de información
<i>Antecedentes ginecoobstétricos y heredofamiliares</i>	Control	<i>Antecedente de diabetes gestacional</i>	Antecedente de diabetes gestacional en algún embarazo o algún hijo con peso al nacer ≥ 4 Kg	Nominal	Encuesta
		<i>Antecedente familiar directo de diabetes</i>	Madre, Padre, Hermano, Otro, Ninguno	Nominal	Encuesta
		<i>Nuliparidad</i>	Gesta=0 ó Para/Cesáreas=0	Nominal	Encuesta
		<i>Baja paridad</i>	Para ≤ 2	Nominal	Encuesta
		<i>Maternidad avanzada</i>	Edad 1er embarazo completo ≥ 30 años	Nominal	Encuesta
		<i>Seno materno</i>	Antecedente de seno materno en algún embarazo	Nominal	Encuesta Encuesta
		<i>Menarquía temprana</i>	Edad primera menstruación antes de los 12 años	Nominal	Encuesta
		<i>Menopausia</i>	Fecha última regla: Pre= por lo menos una regla en el último año y FUM dentro de los últimos 6 meses al día de la encuesta, Peri=sangrados irregulares último año y FUM tiene más de 6 meses al día de la encuesta, Post=Más de un año sin reglar o bien, antecedente de histerectomía. En caso de postmenopausia	Cuantitativa	Encuesta Nominal Encuesta

			natural: FUM y Edad en la FUM. En caso de postmenopausia quirúrgica: Fecha de cirugía y Edad a la Fecha de la cirugía		
		<i>Tratamiento hormonal</i>	Nunca, en el pasado por menos de 5 años, en el pasado por 5+ años, en el presente lleva menos de 5 años, en el presente lleva 5+ años.	Nominal	Encuesta
		<i>Anticoncepción hormonal</i>	En algún momento tomó anticonceptivo (oral, inyectable, parche) Nunca, en el pasado por menos de 5 años, en el pasado por 5+ años, en el presente lleva menos de 5 años, en el presente lleva 5+ años.	Nominal	Encuesta
<i>Obesidad general</i>	Control	Índice de masa corporal >30kg/m ²	Peso/Talla ² >30	Nominal	Encuesta
<i>Obesidad central</i>	Control	Aumento de la circunferencia de la cintura	Actualmente: Circunferencia de cintura <80 cm. sin obesidad central; 80-88 cm. obesidad central incipiente; >88 cm. con obesidad central	Nominal	Encuesta
<i>Otras de interés</i>	Edad (control)	Tiempo de existencia desde el nacimiento	Fecha al ingreso- Fecha de nacimiento	Cuantitativa	Encuesta
	Escolaridad		Grado máximo de estudios terminado: Ninguno, primaria, secundaria, preparatoria,	Ordinal	Encuesta

		licenciatura o posgrado		
Ocupación	Empleo u oficio	Empleada autoempleada, ama de casa, desempleada, estudiante	Nominal	Encuesta
Estado civil	Situación de las personas físicas determinada por sus relaciones de familia, provenientes del matrimonio o del parentesco, que establece ciertos derechos y deberes	Con pareja vs. sin pareja	Nominal	Encuesta
Consumo alcohol	Hábito de ingerir bebidas embriagantes	Acostumbra a tomar vino, cerveza o alguna otra bebida alcohólica? Sí, No	Nominal	Encuesta
		Si ha tomado: Toma de vez en cuando, Toma c/fin de semana, no se emborracha p/completo, Toma c/fin de semana, se emborracha p/completo, Toma todos los días sin emborracharse p/completo, Toma todos los días y se emborracha p/completo	Ordinal	Encuesta
Consumo de tabaco	Hábito de inhalar humo de cigarrillos	Si; No; número de cigarrillos por día	Nominal; cuantitativa	Encuesta

F) Métodos de evaluación:

a) Descripción de los métodos principales

La comparación entre casos y controles de variables categóricas se realizó mediante la prueba de chi cuadrada, y aquella de las variables continuas mediante prueba de *t* de Student o U de Mann-Whitney, según normalidad de la distribución (se usó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para verificar la normalidad de las distribuciones). La categorización de RI se efectuó con base en el índice HOMA de RI, de aquí en adelante denominado HOMA-RI, a partir de la fórmula: $(\text{insulina } [\mu\text{U/mL}] * \text{GPA } [\text{mmol/L}]) / 22.5$ ⁴¹. Se consideraron dos puntos de corte para HOMA-RI:

- **HOMA-RI ≥ 3.5** , determinado con base en el percentil 75 en pacientes cuyo resultado de GPA fue <100 mg/dL o HBA1c $<5.7\%$.
- **HOMA ≥ 3.8** , referido como el mejor valor límite para identificar RI con una especificidad de 77.8% y una sensibilidad de 61.6%, en población hispana con 90% de individuos de origen mexicano del sur de Texas²⁵. También, se estimó el índice HOMA de células beta, de aquí en adelante denominado HOMA-cel β con base en la fórmula $(\text{insulina } [\mu\text{U/mL}] * 20) / (\text{GPA } [\text{mmol/L}] - 3)$ ⁴¹.

Para medir la asociación entre RI y cáncer de mama, se estimaron razones de momios (RM) e intervalos de confianza (IC) de 95%; las

pacientes sin RI constituyeron el grupo de referencia. El análisis multivariado consistió de regresión logística binaria incondicional con base en el método *forward stepwise likelihood ratio*, el cual se ejecutó en forma conjunta y estratificada por estatus de menopausia. En dicho análisis se incluyeron variables que resultaron significativas a nivel univariado. Debido a que los casos y controles difirieron por zona de residencia y porque el urbanismo puede conllevar a estilos de vida que pueden afectar el desarrollo de cáncer de mama, se añadieron al modelo, maternidad avanzada, uso de terapia hormonal de reemplazo, baja paridad y edad, pues el diseño del estudio no había considerado apareamiento por esta característica sociodemográfica.

b) Reproducibilidad:

En la colección de datos participó un médico pasante en servicio social en investigación y un residente de la especialidad de epidemiología, ambos previamente capacitados y sujetos a supervisión periódica para verificar adherencia a los procedimientos estipulados.

c) Variabilidad inter ensayo: La desviación estándar de la medición de GPA fue 14.6 mg/dl, de HbA1c 0.66% e insulina \pm 8.67 μ U/ml.

d) Método nuevo o ya establecido:

La determinación de glucosa se realizó de rutina con el método de glucosa oxidasa, mientras que aquella de insulina con el método de

ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA); y la HbA1c, con inmunoensayo de inhibición turbidimétrico.

- e) **Frecuencia de las evaluaciones:** Una sola vez.
- f) **Evaluaciones cegadas o no cegadas:** Cegadas.

CONSIDERACIONES ÉTICAS:

El estudio se apegó a las disposiciones generales del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud (Secretaría de Salud [SS], 1987). Se consideró lo establecido en el Título Segundo de los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, Respecto al Capítulo I, Artículo 13 prevaleció el respeto a su dignidad y bienestar.

De acuerdo al Artículo 14, fracciones I, V, VI, VII y VIII, la investigación se desarrolló conforme a los principios científicos y éticos para lo cual se contó con la aprobación del Comité Local de Ética e Investigación en Salud de la Unidad Médica de Alta Especialidad del IMSS, Delegación Nuevo León, así como con el visto bueno del Comité de Ética del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

Según el Artículo 17, el estudio fue considerado como una investigación sin riesgo ya que no se realizó ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los participantes del estudio.

El investigador principal elaboró el consentimiento informado por escrito, el cual explicaba claramente los objetivos, procedimientos, riesgos y confidencialidad de la investigación, previamente aprobado por el comité de Ética. La paciente tuvo la libertad de suspender su participación en el estudio y de retirar su consentimiento de inmediato cuando así lo solicitara y sin ningún perjuicio. La participación de la paciente fue en forma anónima, y su participación o los resultados en la investigación no afectaron su tratamiento. Todas las pacientes que participaron en el estudio firmaron el consentimiento previamente informado.

CAPÍTULO VI

RESULTADOS

La media de edad fue similar entre los casos y los controles (53.2 ± 12.3 vs. 55.4 ± 10.5 , $p = 0.08$). En los casos, el nivel de escolaridad fue menor y fue más frecuente la ausencia de lactancia, el uso de anticonceptivos orales/inyectables y la obesidad central; en comparación a los controles. Por otra parte, fue más frecuente la residencia urbana, la menarca temprana y el antecedente de diabetes en por lo menos un familiar directo en los controles (Tabla 1). El antecedente de diabetes gestacional estuvo presente en el 0.8% de los casos y en el 1.6% de los controles ($p=0.93$); y de macrosomía, en el 20.5% y 18.1%, respectivamente ($p=0.72$). En lo que a indicadores bioquímicos se refiere, la media de HbA1c fue superior en los casos, independiente del estatus de menopausia; y la media de GPA, insulina, HOMA-RI y HOMA-cel β , fue superior en los controles en forma conjunta y en etapa de premenopausia (Tabla 2). El 55.7% de los casos y el 32.1% de los controles, registró HbA1c $\geq 5.7\%$ ($p<0.001$); el 12.9% y 7.1%, reunió criterio diagnóstico de diabetes respectivamente ($p=0.12$) (HbA1c $\geq 6.5\%$ y/o GPA ≥ 126 mg/dL) .

Efecto de la resistencia a la insulina en cáncer de mama

La prevalencia de RI fue de 33.9% en los casos y 41.6% en los controles con base en HOMA-RI ≥ 3.5 ($p=0.20$); y 30.9% y 35%, respectivamente ($p=0.54$) con base en HOMA-RI ≥ 3.8 . El análisis univariado mostró que la RI no incrementa el riesgo de cáncer de mama (Tabla 3). En cambio, el nivel de HbA1c $\geq 5.7\%$, aumentó 2.65 veces las posibilidades de cáncer de mama (IC95% 1.65 - 4.26), y el efecto se observó tanto en la premenopausia como en la posmenopausia (Tabla 3). El análisis multivariado continuó sin mostrar asociación entre RI y cáncer de mama y mantuvo el incremento de riesgo por HbA1c $\geq 5.7\%$, independiente del estatus de menopausia. También la obesidad central aumentó las posibilidades de cáncer de mama, especialmente en la posmenopausia (Tabla 4). En lo que respecta a la GPA, el nivel ≥ 100 mg/dL disminuyó las posibilidades de cáncer de mama únicamente en la premenopausia (RM 0.45, IC95% 0.21 - 0.96) (Tabla 3), pero el riesgo dejó de estar presente una vez controladas las variables confusoras (RM ajustado 0.54, IC95% 0.22 - 1.31).

Tabla 1. Perfil sociodemográfico y reproductivo

	Casos (n=124)	Controles (n=197)	valor de p
Estado civil, con pareja	96 (77%)	153 (78%)	1.000
Ocupación, económicamente activa	45 (36%)	89 (45%)	0.145
Residencia, urbana	91 (79%)	170 (92%)	0.003
Escolaridad			
Hasta primaria	49 (40%)	59 (30%)	0.0001
Secundaria	38 (31%)	35 (18%)	
Preparatoria y más	37 (30%)	103 (52%)	
Consumo alcohol, todos los días o cada fin de semana	1 (0.8%)	3 (1.5%)	0.660
Consumo de tabaco	10 (8.5%)	19 (10.6%)	0.115
No lactancia materna	21 (17.2%)	16 (8.8%)	0.042
Nuliparidad	6 (4.8%)	14 (7.1%)	0.563
Baja paridad, ≤ 2 embarazos completos	44 (35.5%)	65 (33.0%)	0.743
Maternidad avanzada, 1er embarazo ≥ 30 años de edad	10 (8.5%)	27 (14.9%)	0.1527
Menarca, <12 años	49 (13.8%)	16 (25.4%)	0.024
Uso de anticonceptivos orales/inyectables			
Nunca	60 (48.4%)	103 (52.3%)	0.004
Sí, menos 5 años	25 (20.2%)	15 (7.6%)	
Sí, igual o más de 5 años	39 (31.5%)	79 (40.1%)	
Uso de terapia hormonal de reemplazo			
Nunca	93 (75.0%)	149 (75.6%)	0.923
Sí, menos 5 años	9 (7.3%)	12 (6.1%)	
Sí, más de 5 años	22 (17.7%)	36 (18.3%)	
Posmenopausia	74 (61.2%)	127 (64.5%)	0.647
Obesidad central, circunferencia de cintura > 88 cm	103 (83.1%)	139 (70.6%)	0.036
Estado nutricional			
Peso normal/bajo peso, índice de masa corporal <25	27 (22.0%)	41 (20.8%)	0.359
Sobrepeso, índice de masa corporal 25.0-29.9 Kg/cm ²	46 (37.4%)	89 (45.2%)	
Obesidad, índice de masa corporal ≥30 Kg/cm ²	50 (40.7%)	67 (34.0%)	
Antecedente de diabetes, en por lo menos un familiar directo	49 (39.8%)	103 (63.2%)	0.0001

Tabla 2. Perfil antropométrico y bioquímico, según estatus de menopausia

	Todas				Premenopausia		Posmenopausia	
	Casos (n=124)	Controles (n=197)	Casos (n=48)	Controles (n=70)	Casos (n=76)	Controles (n=127)		
Índice de masa corporal (Kg/cm ²)	29.4 ± 5.5	28.8 ± 5.0	28.8 ± 6.1	29.5 ± 6.1	29.7 ± 5.2	28.5 ± 4.4		
Circunferencia de cintura (cm)	100.8 ± 13.1*	94.7 ± 12.9	96.5 ± 12.8	94.6 ± 13.3*	103.2 ± 12.9	94.7 ± 12.7		
Glucosa plasmática en ayuno (mg/dL)	100.7 ± 12.4	103.5 ± 15.7	96.7 ± 10.8	102.6 ± 12.9*	102.9 ± 12.2	103.9 ± 17.1		
Hemoglobina glucosilada (%)	5.7 ± 0.6*	5.4 ± 0.7	5.6 ± 0.5	5.3 ± 0.6*	5.7 ± 0.6	5.4 ± 0.7		
Insulina (µU/mL)	11.6 ± 8.2*	14.2 ± 8.6	9.6 ± 5.7	12.7 ± 6.3*	12.8 ± 9.4	15.0 ± 9.5		
Insulina-In ^a	2.1 ± 0.6*	2.5 ± 0.6	2.1 ± 0.6	2.4 ± 0.6*	2.4 ± 0.6	2.5 ± 0.6		
HOMA-RI	2.9 ± 2.6*	3.7 ± 2.8	2.3 ± 1.5	3.3 ± 1.9*	3.4 ± 3.0	3.9 ± 3.1		
HOMA-RI-In ^a	0.9 ± 0.7*	1.1 ± 0.7	0.7 ± 0.6	1.0 ± 0.6*	1.0 ± 0.7	1.1 ± 0.7		
HOMA-celβ	89.9 ± 55.9*	106.5 ± 64.5	86.6 ± 58.8	96.3 ± 44.6*	91.9 ± 54.3	112.1 ± 72.8		
HOMA-celβ-In ^a	4.3 ± 0.6*	4.5 ± 0.6	4.3 ± 0.6	4.4 ± 0.6	4.4 ± 0.5	4.5 ± 0.6		

* p < 0.01 está basado en la prueba U de Mann-Whitney, excepto para insulina-In, HOMA-RI-In y HOMA-celβ-In, cuyas distribuciones de datos fueron normales, y *p < 0.01 está basado en la prueba T de Student para muestras independientes. ^a Media geométrica. In=logaritmo natural; RI=resistencia a la insulina; celβ=célula Beta.

Tabla 3. Efecto de la Resistencia a la insulina sobre el cáncer de mama de acuerdo al estatus de menopausia

Marcador	Casos (n=124)	Controles (n=197)	RM (IC 95%)
HOMA-RI \geq 3.5 (cuartil superior)	42 (33.9%)	82 (41.6%)	0.72 (0.45 - 1.15)
HOMA-RI \geq 3.8 ^a	38 (30.9%)	64 (35.0%)	0.83 (0.51 - 1.35)
GPA \geq 100 mg/dL	60 (48.4%)	107 (54.3%)	0.79 (0.50 - 1.24)
HbA _{1c} \geq 5.7%	64 (55.7%)	63 (32.1%)	2.65 (1.65 - 4.26)
Premenopausia			
	Casos (n=48)	Controles (n=70)	RM (IC95%)
HOMA-RI \geq 3.5 (cuartil superior)	10 (21.3%)	26 (37.1%)	0.46 (0.20 - 1.07)
HOMA-RI \geq 3.8 ^a	10 (21.3%)	23 (33.3%)	0.54 (0.23 - 1.28)
GPA \geq 100 mg/dL	17 (36.2%)	39 (55.7%)	0.45 (0.21 - 0.96)
HbA _{1c} \geq 5.7%	20 (45.5%)	13 (18.6%)	3.65 (1.57 - 8.51)
Posmenopausia			
	Casos (n=76)	Controles (n=127)	RM (IC95%)
HOMA-RI \geq 3.5(cuartil superior)	30 (40.5%)	56 (44.1%)	0.86 (0.48 - 1.55)
HOMA-RI \geq 3.8 ^a	26 (35.6%)	41 (36.0%)	0.99 (0.53 - 1.82)
GPA \geq 100 mg/dL	42 (56.8%)	68 (53.5%)	1.14 (0.64 - 2.03)
HbA _{1c} \geq 5.7%	41 (60.3%)	50 (39.7%)	2.31 (1.26 - 4.21)

RM=razón de momios; IC=intervalo de confianza; RI=Resistencia a la insulina

^a Referida como el mejor punto de corte para identificar RI en una población hispana comprendida por 90% de individuos mexicanos²⁵. GPA=glucosa plasmática en ayuno; HbA_{1c}=hemoglobina glucosilada.

Tabla 4. Efecto de la resistencia a la insulina y variables que permanecieron significativas para el riesgo de cáncer de mama

Punto de corte HOMA-RI ≥ 3.5		Punto de corte HOMA-RI ≥ 3.8	
Variable	RM ajustada (IC 95%) ^a	Variable	RM ajustada (IC 95%) ^a
HOMA-RI ≥ 3.5 (cuartil superior)	0.56 (0.31-1.01)	HOMA-RI ≥ 3.8 ^b	0.65 (0.35-1.21)
HbA1 _c $\geq 5.7\%$	3.41 (1.93-6.01)	HbA1 _c $\geq 5.7\%$	2.82 (1.61-4.92)
Obesidad central ^c	2.82 (1.43-5.59)	Obesidad central ^c	2.51 (1.27-4.94)
Premenopausia			
HOMA-RI ≥ 3.5 (cuartil superior)	0.24 (0.07-1.29)	HOMA-RI ≥ 3.8 ^b	0.36 (0.10-1.30)
HbA1 _c $\geq 5.7\%$	4.87 (1.73-13.72)	HbA1 _c $\geq 5.7\%$	4.02 (1.40-11.60)
Posmenopausia			
HOMA-RI ≥ 3.5 (cuartil superior)	0.69 (0.34-1.39)	HOMA-RI ≥ 3.8 ^b	0.76 (0.36-1.60)
HbA1 _c $\geq 5.7\%$	2.45 (1.24-4.84)	HbA1 _c $\geq 5.7\%$	2.17 (1.08-4.37)
Obesidad central ^c	4.06 (1.56-10.67)	Obesidad central ^c	3.89 (1.47-10.30)

RM=razón de momios; IC= Intervalo de confianza; RI=resistencia a la insulina.

^a Ajustado por edad, baja paridad, edad materna avanzada, uso de terapia de reemplazo hormonal, anticonceptivos, edad a la menarquía e historia de lactancia. ^b Referido como el mejor punto de corte para identificar RI en población hispana comprendida por 90% de individuos mexicanos²⁵. ^c Circunferencia de cintura > 88 cm.

CAPÍTULO VII

DISCUSIÓN

En el presente estudio, no se encontró asociación entre RI y cáncer de mama en mujeres mexicanas sin antecedente familiar directo de cáncer de mama o diagnóstico previo de prediabetes y diabetes, con base en HOMA-RI como marcador de hiperinsulinemia, pero sí con base en HbA1c y obesidad central. A continuación se comentan los resultados más relevantes.

Se identificó RI en 33.9% de los casos y 41.6%, de los controles – con base en $\text{HOMA-RI} \geq 3.5$ –, ambas cifras superiores al 23.8% reportado en mujeres norteamericanas por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (NHANES 2001-2006) –con base en $\text{HOMA-RI} \geq 3.1$ ⁴². Sin embargo, la prevalencia de RI del presente estudio es semejante a la encontrada en México por Munguía-Miranda et al., de 36.4%, con base en $\text{HOMA-RI} \geq 2.5$ ²⁸. En el presente estudio, la falta de asociación entre RI y cáncer de mama es similar a los resultados informados por Muti et al.³⁹, que no encontraron asociación entre un riesgo incrementado de cáncer de mama e hiperinsulinemia, y Mink et al.³⁸, que tampoco encontraron asociación entre riesgo de cáncer e hiperinsulinemia o hiperglucemia. Gunter et al.⁴³ compararon el cuartil más alto y el más bajo de

HOMA-RI y no encontraron un riesgo incrementado de cáncer, pero la hiperinsulinemia mostró una asociación positiva con el riesgo de cáncer (riesgo relativo ajustado 1.46, IC95% 1.00 - 2.13). Algunos autores han informado un riesgo aumentado de cáncer de mama asociado con el HOMA-RI, incluyendo a Kabat et al.³⁴, quienes reportaron un riesgo relativo (RR) ajustado de 2.99 (IC95% 1.56 - 5.73); Al Awadhi et al.³⁷, una RM ajustada de 2.0 (IC95% 1.1-3.4) y Capasso et al.³⁵, una RM cruda de 1.86 (no mencionaron los intervalos de confianza de 95%). La menopausia, que involucra cambios hormonales específicos, puede afectar la asociación entre RI y el riesgo de cáncer de mama. En el presente estudio, la ausencia de asociación fue independiente del estatus de menopausia, hallazgo que concuerda con el trabajo de Cust et al.⁴⁴, quienes investigaron el riesgo en relación a los niveles de péptido-C, como marcador de RI. Otros autores han reportado una asociación positiva entre RI y el riesgo de cáncer de mama, pero sólo en mujeres posmenopáusicas^{32, 33, 36}.

La asociación entre glucosa y cáncer de mama se sustenta en evidencia biológica⁴⁵. En nuestro estudio, la GPA promedio fue menor en los casos en premenopausia, lo cual puede estar asociado con el menor número de casos con familiares de primer grado con diabetes; sin embargo, esta asociación no se confirmó en el análisis multivariado. Los resultados de estudios sobre la asociación entre la GPA y el cáncer de mama en mujeres premenopáusicas son inconsistentes^{34, 38, 39}. La HbA_{1c}, un parámetro usado comúnmente para evaluar el metabolismo de la glucosa, es un marcador de hiperglucemia crónica y, a diferencia de la GPA, refleja los niveles promedio de glucosa preprandial y

posprandial de las últimas 6-8 semanas. Lin et al.⁴⁶ demostraron una relación inversa entre HbA_{1c} y el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas, después de una media de seguimiento de 10 años (RM ajustada 0.61, IC95% 0.40 - 0.84). Sin embargo, la HbA_{1c} incrementó dos veces el riesgo de cáncer de mama en mujeres obesas en etapa mayor a II de cáncer de mama (RM 1.92, IC95% 1.00 - 3.68), indicando la posibilidad de una interacción entre obesidad y HbA_{1c}. En el presente estudio, la HbA_{1c} aumentó el riesgo de cáncer de mama más de dos veces en mujeres posmenopáusicas, e incrementó el riesgo más de cuatro veces en mujeres premenopáusicas independiente de factores confusores. La HbA_{1c} es ampliamente utilizada para diagnosticar prediabetes y diabetes y hay estudios que han informado que ambas incrementan el riesgo de cáncer de mama, especialmente en la posmenopausia⁴⁷⁻⁵⁰. En el presente estudio, la obesidad central también incrementó el riesgo de cáncer de mama en mujeres posmenopáusicas. Folsom et al.⁵¹ informaron un RR ajustado de 1.7 (IC95% 1.4 - 2.0), mientras que Krebs et al.⁵² y Al Awadhi et al.³⁷, registraron una media de circunferencia abdominal superior en casos que en controles. Otros estudios no han encontrado asociación entre obesidad central y cáncer de mama^{34, 36, 43}. La obesidad central es un marcador clínico establecido de RI⁵³ y los mecanismos biológicos que lo ligan al cáncer de mama han sido ya reconocidos. Estos incluyen la aromatización de andrógenos en el tejido adiposo que incrementa los niveles de estrógenos en el plasma, exponiendo al tejido mamario a cantidades excesivas de esta hormona, particularmente en la posmenopausia²⁹.

Varias limitaciones del estudio deben ser mencionadas. Primero, no se pudo utilizar el estándar de oro para el diagnóstico de RI. Se sabe que el clamp euglicémico hiperinsulinémico y la prueba de tolerancia a la insulina intravenosa son los métodos ideales para la evaluación de RI, pero no son prácticos y sí son difíciles de realizar en estudios poblacionales. Sin embargo, el HOMA-RI ha sido ampliamente usado como una aproximación de la RI⁴¹. Segundo, el tamaño de muestra fue suficiente para estimar incremento de riesgo de por lo menos el doble. Un mayor número de pacientes podría ser necesario para detectar un riesgo de menor magnitud. Sin embargo, un estudio previo no demostró una asociación positiva entre RI y cáncer de mama, a pesar de un tamaño de muestra de 841 casos⁴³ y, otros dos estudios, uno con 190 casos³⁴ y el otro con 144 casos³⁷, demostraron un riesgo incrementado de cáncer de mama por RI. En el presente estudio, las mujeres en el grupo de casos tuvieron valores más altos de HbA_{1c} que eran compatibles con los diagnósticos de prediabetes o diabetes. Esto sugiere que dichos casos eran insulinoresistentes y que tenían defectos en la secreción de insulina, lo cual se reflejó en los menores niveles de insulina y en los índices HOMA-RI y HOMA- β ; menores niveles de insulina conducen a la incapacidad para mantener los niveles de glucosa (pre y postprandiales) dentro de los límites normales. Aún cuando se registraron valores de HbA_{1c} más altos, la GPA promedio fue similar entre los casos y controles. Más aún, la media de GPA fue menor en los casos premenopáusicos que en sus respectivos controles. Es posible que las mujeres jóvenes, conscientes de un diagnóstico inminente de cáncer de mama, pudieran haber experimentado una pérdida del apetito previo a la cirugía. Esto puede

explicarse porque, a diferencia de HbA_{1c}, los niveles de glucosa en sangre se ven influenciados por factores externos, tales como la ingesta calórica y el ayuno^{54, 55}. Sin embargo, se necesitan otros estudios para clarificar los resultados encontrados en el presente trabajo.

CAPÍTULO VIII

CONCLUSIÓN

A pesar de la evidencia biológica que asocia a la RI con cáncer de mama, esta relación sigue siendo controversial en la literatura clínica. Los hallazgos del presente estudio sugieren que la RI no tiene efecto en el cáncer de mama en mujeres mexicanas que no han sido diagnosticadas previamente con prediabetes o diabetes, y sin historia familiar directa de cáncer de mama; sin embargo, HbA_{1c} y obesidad central afectaron el riesgo de cáncer de mama. Se requieren estudios prospectivos para establecer el impacto de la RI a través del tiempo.

CAPÍTULO IX

ANEXOS

Questionario.

Carta de consentimiento informado.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DELEGACIÓN REGIONAL NUEVO LEÓN
UMAE No. 23
PROYECTO DIABETES Y CÁNCER MAMA

FOLIO _____ NSS _____ UMF _____
Nombre _____
Grupo: 2=Control 1=Caso Motivo ingreso 1=Tumor 2=Cáncer
¿Recibió tratamiento quirúrgico*? 1= Sí 2=No 9=NA

I.-ENCUESTA.

- 1 Fecha de encuesta _____ (día-mes-año)
2 ¿A qué edad se realizó su primer mastografía? _____ años
3 ¿Cuántas mastografías se ha realizado en su vida? _____

SINTOMATOLOGÍA ¿Qué la hizo pensar que podría tener un problema en el pecho?

- 4 Dolor 2=No 1=Sí
5 Se tocó alguna bolita en el pecho 2=No 1=Sí
6 Se tocó alguna bolita en la axila 2=No 1=Sí
7 Salida de secreciones por pezón 2=No 1=Sí
8 Otro síntoma _____

9 ESTUDIO DE MASTOGRAFÍA

- 1= Acudí por mi propia iniciativa a solicitar mastografía por tener un problema en el pecho
2= Acudí por mi propia iniciativa a solicitar mastografía como medida de prevención (no tenía problema en el pecho)
3= No tenía la iniciativa de solicitar la mastografía, pero me la hice porque la indicó el médico o personal de PREVENIMSS

9b Antecedente de cáncer de mama en **seno contrario?** 2=No 1=Sí ¿Cuándo? _____

ANTECEDENTES DE DIABETES O ALGUNA OTRA COMORBILIDAD

- 10a ¿Algún médico le ha dicho que padece diabetes? 1=Sí 2=No
10b ¿Hace cuánto le dijeron que tenía diabetes? _____ años [88=No respuesta; 99=No aplica]
11a ¿Algún médico le ha dicho que padece prediabetes? 1=Sí 2=No
11b ¿Hace cuánto le dijeron que tenía prediabetes? _____ años [88=No respuesta; 99=No aplica]
12 ¿Ha utilizado Metformina (sola o combinada) para control de su diabetes o prediabetes? [9=NA] 2=No 1=Sí ----> 14. ¿Por cuánto tiempo? _____
15 ¿Alguien en su familia padece diabetes? a. Madre 1=Sí 2=No 3=No sabe
b. Padre 1=Sí 2=No 3=No sabe
c. Hermano (a) 1=Sí 2=No 3=No sabe
d. Hijo (a) 1=Sí 2=No 3=No sabe
Otros antecedentes (comorbilidades)
16 ¿Se conoce usted con alguna enfermedad de los ovarios? 1=Sí 2=No 3=No sabe
17 ¿Se conoce usted enferma de la tiroides? 1=Sí 2=No 3=No sabe
18 ¿Está yendo/ha ido con endocrinólogo por tener alguna enfermedad? 1=Sí 2=No 3=No sabe

ANTECEDENTES GINECOBSTRICOS

- 19 Número de embarazos? Total _____ No. partos _____ No. cesáreas _____ No. abortos (ectópico/mola) _____ No. Hijos que no nacieron vivos (óbitos) _____
20 Edad 1er embarazo que no haya terminado en aborto? _____ (años)
21 ¿Diabetes o azúcar durante algún embarazo? 1=Sí 2=No 3=No sabe
22 ¿Algún hijo pesó al nacer 4 o más Kg? 1=Sí 2=No 3=No sabe
23 ¿Le dio pecho a alguno de sus hijos? 1=Sí 2=No
24 ¿Cuánto fue el tiempo que más duró dando pecho? _____ meses [88=No respuesta; 99=No aplica]
25 ¿A qué edad comenzó a reglar? _____ (años)
26 ¿Le han quitado la matriz? 1=Sí -----> 27. ¿Hace cuanto tiempo? _____
2=No 28. ¿El motivo fue cáncer? 1=Sí 2=No 3=No sabe
29. ¿Le quitaron también los ovarios? 1A=Uno 1B=Dos 2=Ninguno 3=No sabe

PASAR A PREGUNTA No. 32

MENOPAUSIA

- 30 ¿Todavía le baja la regla? [9=NA] 1=Sí 2=No (Pasar a la pregunta No. 32)
31 En el último año, ha tenido irregularidades menstruales? [9=NA] 1=Sí 2=No

USO DE HORMONALES DEBIDO A CIRUGIA O MENOPAUSIA

- 32 ¿Ha estado en tratamiento con hormonas suplementarias (estrógenos o progesterona)?
1= Nunca
2=En el pasado por menos de 5 años
3=En el pasado por más de 5 años
4=En el presente lleva menos de 5 años
5=En el presente lleva más de 5 años

USO DE ANTICONCEPTIVOS	
33.-¿Está usando o usó anticoncepción? (pastillas, inyecciones, parche)	
1= Nunca	
2=En el pasado por menos de 5 años	
3=En el pasado por más de 5 años	
4=En el presente lleva menos de 5 años	
5=En el presente lleva más de 5 años	
ALCOHOL y TABAQUISMO (SEÑALE LA RESPUESTA QUE MÁS SE ASEMEJA A SU SITUACIÓN: (SOLO HAY UNA RESPUESTA)	
34.- ¿Acostumbra a tomar vino, cerveza u otra bebida alcohólica?	34A.- ¿Acostumbra a fumar?
1=Sí →	0=No
2=No	1=Sí, 1 ó más cajetillas al día
	2=Sí, menos de 1 cajetilla al día
	3=Antes sí, ahora no (tiene por lo menos 6 meses sin fumar)
35.- ¿Con qué frecuencia lo toma?	
1=De vez en cuando	
2=C/fin de semana, no se emborracha p/completo	
3=C/fin de semana, se emborracha p/completo	
4=Todos los días sin emborracharse p/completo	
5=Todos los días y se emborracha p/completo	
9=NA	
DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS	
36.-Fecha nacimiento ____/____/____	
37.- Estado civil	1=Casado o unión libre 2=Soltero 3=Viudo 4=Separado o divorciado
38.- Escolaridad	1=Ninguna 4=Preparatoria o técnica 2=Primaria 5=Licenciatura o posgrado 3=Secundaria
39.- Ocupación	1=Obrera/Empleada 2=Autoempleada 3=Arma de cas 4=Jubilada/pensionada 5=Desempleada
40.-Lugar de residencia habitual (más de 5 años) (Estado, Municipio) _____	
41.- Teléfono fijo: _____ Móvil: _____ Otro: _____	
EXAMEN FISICO	
42.- Talla _____ (cm)	43.- Peso _____ (Kg)
	44.- Cintura _____ (cm)
LABORATORIOS	
45.- Resultado de glucosa en ayuno _____	Fecha _____
46.- Resultado de hemoglobina glucosilada _____	Fecha _____ [888=SD; 999=NA]
46B.- Resultado de insulina _____	Fecha _____ [888=SD; 999=NA]
ÚLTIMA MASTOGRAFÍA:	
47.- _____ - _____ (mes-año)	
48.- Diagnóstico BIRADS:	
0 Estudio no concluyente	0
1 Mama normal	1
2 Hallazgos benignos	2
3 Probablemente benigno	3
4 Probablemente maligno	4
5 Hallazgos malignos	5

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PARTICIPACIÓN EN PROTOCOLOS DE INVESTIGACIÓN CLINICA

**Lugar y
Fecha**

Por medio de la presente acepto participar en el protocolo de investigación titulado: ASOCIACIÓN ENTRE RESISTENCIA A LA INSULINA Y CÁNCER DE MAMA EN MUJERES MEXICANAS

Registrado ante el Comité Local de Investigación o la CNIC con el número: 2010/1905/12

El objetivo general del estudio es: Determinar el riesgo de resistencia a la insulina para cáncer de mama en mujeres mexicanas, lo cual se desconoce hasta el momento y de ser así, se podrían hacer campañas para advertir a todas las mujeres que padecen esta enfermedad. Para realizar este estudio necesitamos cerca de 400 personas con diagnóstico de cáncer de mama y otras 400, sin diagnóstico de cáncer de mama. Por esta razón estamos solicitando de la manera más atenta su colaboración voluntaria y previamente informada.

Su participación consiste en otorgarnos permiso para revisar su expediente clínico, respondernos algunas preguntas y permitirnos realizarle una detección de diabetes mediante un estudio de sangre en ayunas. Asimismo, le informamos que estos procedimientos se hacen de rutina y no implican riesgo para su salud; y de resultar con diabetes, se le darían los pasos a seguir para que inicie su control.

La Dra. Brenda Hernández Gutiérrez, el Dr. Hid Felizardo Cordero Franco, Dr. Juan Manuel Cardona Chavarría o Dra. María Espinosa Flores, investigadores en epidemiología y servicios de salud, se comprometen a aclarar cualquier duda acerca de los procedimientos que se llevarán a cabo o cualquier otro asunto relacionado con la investigación. Entiendo conservo el derecho de retirarme del estudio en cualquier momento en que lo considere conveniente, sin que ello afecte la atención médica que recibo en el Instituto.

Se me ha asegurado que no se me identificará en las presentaciones o publicaciones que deriven de este estudio y que los datos relacionados con mi privacidad serán manejados en forma confidencial. También se comprometen a proporcionarme información actualizada de los resultados obtenidos durante el desarrollo del estudio, aunque esta pudiera hacer que cambiara de parecer respecto a mi permanencia en el mismo.

Por todo lo anterior, reconozco que comprendí lo que me explicaron y acepto voluntariamente participar en la presente investigación.

Nombre y firma del paciente

Nombre y firma del Investigador Responsable.

Números telefónicos a los cuales puede comunicarse en caso de emergencia, dudas o preguntas relacionadas con el estudio: Dra. Ana María Salinas Martínez, teléfono directo: 1257-3125.

Testigos

Nombre y firma

Nombre y firma

CAPÍTULO X

BIBLIOGRAFÍA

1. Prevención, tamizaje y referencia oportuna de casos sospechosos de cáncer de mama en el primer nivel de atención. México: Instituto Mexicano del Seguro Social, diciembre de 2011.
2. Sistema Nacional de Información en Salud, Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Dirección General de Epidemiología. Perfil epidemiológico de los tumores malignos en México [internet]. Distrito Federal, México: Dirección general de Epidemiología, 2011 [consultado 2012 septiembre 13]. Disponible en: http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/PDFS/PUBLICACIONES/MONOGRAFIAS/PEPID_TUMORES_MALIGNOS_MEX_2010.pdf.
3. Petitti DB, Calonge N, LeFevre ML, Melnyk BM, Wilt TJ, Schwartz JS; U.S. Preventive Services Task Force. Breast cancer screening: from science to recommendation. *Radiology* 2010; 256:8-14.
4. Mandelblatt JS, Cronin KA, Bailey S, Berry DA, De Koning HJ, Draisma G et al. Effects of mammography screening under different screening schedules: model estimates of potential benefits and harms . *Ann Intern Med* 2009; 151:738–747.

5. US Preventive Services Task Force. Screening for breast cancer: U.S. Preventive Services Task Force Recommendation Statement. *Ann Intern Med* 2009; 151:716-726.
6. Nelson HD, Tyne K, Naik A, Bougatsos C, Chan BK, Humphrey L. Screening for breast cancer: an update for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med* 2009; 151:727-737.
7. The Canadian Task Force on Preventive Health Care. Recommendations on screening for breast cancer in average-risk women aged 40–74 years. *CMAJ* 2011; 183:1991–2001.
8. Norma Oficial Mexicana NOM-041-SSA2-2011, para la prevención, diagnóstico, tratamiento, control y vigilancia epidemiológica del cáncer de mama. DOF: 09/06/2011 [internet]. Consultado el 28 de julio de 2014. Disponible en: http://www.dof.gob.mx/nota_detalle.php?codigo=5194157&fecha=09/06/2011.
9. Knaul FM, Nigenda G, Lozano R, Arreola-Ornelas H, Langer A, Frenk J. Cáncer de mama en México: una prioridad apremiante. *Salud Publica Mex* 2009; 51 Suppl 2:335-344.
10. Porter PL. Global trends in breast cancer incidence and mortality. *Salud Pub Mex* 2009; 51 Suppl 2:141-146.
11. Tercera Revisión del Consenso Nacional sobre Diagnóstico y Tratamiento del Cáncer Mamario (Primera de tres partes). *Ginecol Obstet Mex* 2010; 78:72-82.

12. Ferlay J, Soerjomataram I, Ervik M, et al. GLOBOCAN 2012 v1.0, Cancer Incidence and Mortality Worldwide: IARC Cancer Base No. 11 [Internet]. Lyon, France: International Agency for Research on Cancer; 2013. Consultado 26 de enero de 2014. Disponible en: <http://globocan.iarc.fr>.
13. Committee on Practice Bulletins-Gynecology. Breast cancer screening: Practice Bulletin. *Obstet Gynecol* 2011; 118:372-382.
14. American Diabetes Association. Consensus development conference on insulin resistance. *Diabetes Care* 1998; 21:310-314.
15. González-Ortiz M, Martínez-Abundis E. Resistencia a la insulina. *Diabetes mellitus*. 3era. ed. México: McGraw-Hill/Interamericana; 2005: 201-214.
16. Powers AC. Diabetes mellitus. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 16th edition. New York: McGraw-Hill; 2005: 2152-2180.
17. Iozzo P. Viewpoints on the way to the consensus session: where does insulin resistance start? The adipose tissue. *Diabetes Care* 2009; 32 Suppl 2:168-173.
18. Boden G. Obesity, insulin resistance and free fatty acids. *Curr Opin Endocrinol* 2011; 18:139-143.
19. Pérez-Maraver M, Montanya Mias E. Técnicas para el estudio de la resistencia insulínica: una valoración crítica. *Av Diabetol* 2001; 17:179-186.
20. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care* 2004; 27:1487-1495.

21. European Group for the Study of Insulin Resistance (EGIR). Comment on the provisional report from the WHO consultation. *Diabet Med* 1999; 16:442–443.
22. Rutter MK, Wilson PW, Sullivan LM, Fox CS, D'Agostino RB, Meigs JB. Use of alternative thresholds defining insulin resistance to predict incident type 2 diabetes mellitus and cardiovascular disease. *Circulation* 2008; 117:1003-1009.
23. Ascaso JF, Pardo S, Real JT, Lorente RI, Priego A, Carmena R. Diagnosing insulin resistance by simple quantitative methods in subjects with normal glucose metabolism. *Diabetes Care* 2003; 26:3320-3325.
24. Garmendia ML, Lera L, Sánchez H, Uauy R, Albala C. Valores normativos de resistencia a la insulina mediante HOMA-IR en adultos mayores de Santiago de Chile. *Rev Med Chile* 2009; 137:1409-1416.
25. Qu H-Q, Li Q, Rentfro AR, Fisher-Hoch SP, McCormick JB. The definition of insulin resistance using HOMA-IR for Americans of Mexican descent using machine learning. *PLoS ONE* [serie en internet] 2011 [consultado 2012 septiembre 22];6(6):e21041 [aprox. 4 pp]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3114864/pdf/pone.0021041.pdf>.
26. Esteghamati A, Ashraf H, Esteghamati AR, Meysamie A, Khalilzadeh O, Nakhjavani M, Abbasi M. Optimal threshold of homeostasis model assessment for insulin resistance in an Iranian population: The implication of metabolic syndrome to detect insulin resistance. *Diabetes Res Clin Pract* 2009; 84:279-287.

27. Esteghamati A, Ashraf H, Khalilzadeh O, Zandieh A, Nakhjavani M, Rashidi A et al. Optimal cut-off of homeostasis model assessment of insulin resistance (HOMA-IR) for the diagnosis of metabolic syndrome: third national surveillance of risk factors of non-communicable diseases in Iran. *Nutr Metab* [revista en internet] 2010 [consultado 2012 septiembre 28];7(26). Disponible en: <http://www.nutritionandmetabolism.com/content/pdf/1743-7075-7-26.pdf>.
28. Munguía-Miranda C, Sánchez-Barrera RG, Hernández-Saavedra D, Cruz-López M. Prevalencia de dislipidemias en una población de sujetos en apariencia sanos y su relación con la resistencia a la insulina. *Salud Publica Mex* 2008; 50:375–382.
29. Pichard C, Plu-Bureau G, Neves-E Castro M, Gompel A. Insulin resistance, obesity and breast cancer risk. *Maturitas* 2008; 60:19-30.
30. Macció A, Madeddu C. Obesity, inflammation, and postmenopausal breast cancer: therapeutic implications. *Scientific World Journal* 2011; 11:2020-2036.
31. Lawlor DA, Smith GD, Ebrahim S. Hyperinsulinaemia and increased risk of breast cancer: findings from the British women's heart and health study. *Cancer Causes Control* 2004; 15:267-275.
32. Yang G, Lu G, Jin F, Dai Q, Best R, Shu X et al. Population-based, case-control study of blood c-peptide level and breast cancer risk. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2001; 10:1207-1211.

33. Hirose K, Toyama T, Iwata H, Takesaki T, Hamajima N, Tajima K. Insulin, insulin-like growth factor –I and breast cancer risk in Japanese women. *Asian Pacific J Cancer Prev* 2003; 4:239-246.
34. Kabat GC, Kim M, Caan BJ, Chlebowski RT, Gunter MJ, Ho GY et al. Repeated measures of serum glucose and insulin in relation to postmenopausal breast cancer. *Int J Cancer* 2009; 125:2704-2710.
35. Capasso I, Esposito E, Pentimally F, Montella M, Crispo A, Maurea N et al. Homestasis model assessment to detect insulin resistance and identify patients at high risk of breast cancer development: National Cancer Institute of Naples Experience. *J Exp Clin Cancer Res* 2013; 32:14.
36. Garmendia ML, Pereira A, Alvarado ME, Atalah E. Relation between insulin resistance and breast cancer among Chilean women. *Ann Epidemiol* 2007; 17:403-409.
37. Al Awadhi SA, Al Khaldi RM, Al Rammah T, Kapila K, Mojiminiyi OA. Associations of adipokines & insulin resistance with sex steroids in patients with breast cancer. *Indian J Med Res* 2012; 135:500-505.
38. Mink PJ, Shahar E, Rosamond WD, Alberg AJ, Folsom AR. Serum insulin and glucose levels and breast cancer incidence. *Am J Epidemiol* 2002; 156:349-352.
39. Muti P, Quattrin T, Grant BJ, Krogh V, Micheli A, Schünemann HJ et al. Fasting glucose is a risk factor for breast cancer: a prospective study. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2002; 11:1361-1368.

40. División Técnica de Información Estadística en Salud. El IMSS en cifras. Los tumores malignos en población derechohabiente, 1990-2003. Rev Med IMSS 2005; 43: 349-56.
41. Singh B, Saxena A. Surrogate markers of insulin resistance: A review. World J Diabetes 2010; 1:36-47.
42. Williams SK, Fiscella K, Winters P, Martins D, Ogedegbe G. Association of racial disparities in the prevalence of insulin resistance with racial disparities in vitamin D levels: National Health and Nutrition Examination Survey (2001-2006). Nutr Res 2013; 33:266-267.
43. Gunter MJ, Hoover DR, Yu H, Wassertheil-Smoller S, Rohan TE, Manson JE et al. Insulin, insulin-like growth factor-I, and risk of breast cancer in postmenopausal women. J Natl Cancer Inst 2009; 101:48-60.
44. Cust AE, Stocks T, Lukanova A, Lundin E, Hallmans G, Kaaks R et al. The influence of overweight and insulin resistance on breast cancer risk and tumour stage at diagnosis: a prospective study. Breast Cancer Res Treat 2009; 113:567-576.
45. Xue Xue F, Michels KB. Diabetes, metabolic syndrome, and breast cancer: a review of the current evidence. Am J Clin Nutr 2007; 86 Suppl 3:823-835.
46. Lin J, Ridker PM, Rifai N, Lee IM, Manson JE, Buring JE et al. A prospective study of hemoglobin A1c concentrations and risk of breast cancer in women. Cancer Res 2006; 66:2869-2875.
47. Onitilo AA, Stankowski RV, Berg RL, Engel JM, Glurich I, Williams GM et al. Breast cancer incidence before and after diagnosis of type 2 diabetes

- mellitus in women: increased risk in the prediabetes phase. *Eur J Cancer Prev* 2014; 23:76-83.
48. Lipscombe LL, Goodwin PJ, Zinman B, McLaughlin JR, Hux JE. Increased prevalence of prior breast cancer in women with newly diagnosed diabetes. *Breast Cancer Res Treat* 2006; 98:303–309.
49. Larsson SC, Mantzoros ChS, Wolk A. Diabetes mellitus and risk for breast cancer: a meta-analysis. *Int J Cancer* 2007; 121:856-862.
50. Ronco AL, De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, Quarneti A. Diabetes, overweight and risk of postmenopausal breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13:139-146.
51. Folsom AR, Kushi LH, Anderson KE, Mink PJ, Olson JE, Hong CP et al. Associations of general and abdominal obesity with multiple health outcomes in older women: the Iowa Women's Health Study. *Arch Intern Med* 2000; 160:2117–2128.
52. Krebs EE, Taylor BC, Cauley JA, Stone KL, Bowman PJ, Ensrud KE. Measures of adiposity and risk of breast cancer in older postmenopausal women. *J Am Geriatr Soc* 2006; 54:63–69.
53. Bonneau GA, Pedrozo WR, Berg G. Adiponectin and waist circumference as predictors of insulin-resistance in women. *Diabetes Metab Syndr* 2014; 8:3-7.
54. Merl V, Peters A, Oltmanns KM, Kern W, Hubold C, Hallschmid M, et al. Preserved circadian rhythm of serum insulin concentration at low plasma glucose during fasting in lean and overweight humans. *Metabolism*. 2004; 53:1449-1453.

55. Hulmán A, Færch K, Vistisen D, Karsai J, Nyári TA, Tabák AG, et al.
Effect of time of day and fasting duration on measures of glycaemia:
analysis from the Whitehall II Study. *Diabetologia* 2013; 56:294-297.

CAPÍTULO XI

RESUMEN AUTOBIOGRÁFICO

Hid Felizardo Cordero Franco

Candidato para el Grado de

Doctor en Medicina

Tesis: **ASOCIACIÓN ENTRE RESISTENCIA A LA INSULINA Y
CÁNCER DE MAMA EN MUJERES MEXICANAS**

Campo de estudio: Oncología

Biografía:

Datos personales: Nacido en Monterrey, Nuevo León, México, el 4 de febrero de 1979, hijo de Felizardo Guadalupe Cordero García y Eulalia Franco Ortiz.

Educación: Egresado de la Universidad Autónoma de Nuevo León, grado obtenido Médico Cirujano y Partero en 2001; Egresado de la Unidad de Medicina Familiar No. 32 del Instituto Mexicano del Seguro Social, grado obtenido Especialista en Medicina Familiar en 2007; Egresado de la Universidad Juárez del Estado de Durango, grado obtenido Maestro en Ciencias Médicas en 2009.

Experiencia Profesional: Médico Familiar de base desde 2007 a la fecha en el
Instituto Mexicano del Seguro Social, Profesor de Metodología de la
Investigación Clínica desde 2009 hasta 2012.