

Blanca Sandra Ruiz-Betancourt^{1a}, Margot González-León^{2b}, Nayelli Nájera^{3c}, Guillermo Ceballos^{3d}, Oscar Ovalle^{2e}, Joa Carlos Brayan López-Reyna^{4f}, Elizabeth Cristina Nuñez-Torrez^{5g}

Resumen

Introducción: diversas investigaciones han evaluado el riesgo de cáncer de mama (CaMa) asociado a diabetes tipo 2 (DT2) con resultados inconsistentes. Pocas investigaciones han evaluado el porcentaje de riesgo atribuible a la población (PAR%).

Objetivo: estimar la asociación y el PAR% para CaMa por DT2, así como los factores del estilo de vida y ginecológicos en mujeres de la Ciudad de México.

Métodos: estudio de casos y controles, realizado de mayo a diciembre de 2020. Se incluyeron mujeres > 40 años, de la Ciudad de México, con diagnóstico confirmado de CaMa. Los controles fueron mujeres con una mastografía BIRADS 1 o 2, o ultrasonido mamario sin datos sugestivos de CaMa.

Resultados: se incluyeron en total 134 casos y 134 controles. Se identificó un mayor riesgo de CaMa en aquellas mujeres que no realizan actividad física y con el uso de anti-conceptivos > 5 años. El uso de terapia de reemplazo hormonal (TRH) se asoció con una razón de momios ajustada (RMa) de 5.0, $p = 0.22$ en el modelo 1. Conforme se ajustan los modelos, la TRH para el modelo 2 tuvo una RMa de 2.92, $p = 0.492$ y en el modelo 3 una RMa de 3.6 $p = 0.753$. La presencia de diabetes se asoció a una RMa de 1.04, $p = 0.96$ en el modelo 1; RMa de 0.65, $p = 0.65$ en el modelo 2 y una RMa de 0.75, $p = 0.79$ en el modelo 3.

Conclusiones: en este estudio de casos y controles no se encontró asociación entre el diagnóstico de DT2 y CaMa.

Abstract

Background: Several studies have evaluated the association between a history of type 2 diabetes (T2D) and risk of breast cancer (BC), with controversial results. However, information regarding the population-attributable risk percent (PAR%) remains scarce.

Objective: To estimate the association and the PAR% for BC and T2D, lifestyle and gynecologic factors in women in Mexico City.

Methods: This case-control study was performed from may-december 2020. Women > 40 years of age, from Mexico City, with a confirmed diagnosis for BC were included as cases. Controls were women with a BIRADS 1 or 2 mammography or an ultrasound clear of any BC suggestive findings.

Results: A total of 134 cases and 134 controls were included. A higher risk for BC was identified among women who did not perform routine physical activity and those who had a history of hormonal contraceptive use > 5 years. The use of hormone replacement therapy (HRT) was associated with an odds ratio (OR) of 5.0 ($p = 0.22$) in the first model. After adjustment, HRT was associated with an OR of 2.92 ($p = 0.492$) in the second and an OR of 3.6 ($p = 0.753$) in the third model. T2D was associated with an OR of 1.04 ($p = 0.96$) in the first model; an OR of 0.65 ($p = 0.65$) in the second model and an OR of 0.75 ($p = 0.79$) for the third model.

Conclusion: In this case-control study, there was no significant association identified between a T2D diagnosis and BC.

¹Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, División de Información en Salud. Ciudad de México, México

²Instituto Mexicano del Seguro Social, Coordinación de Vigilancia Epidemiológica, División de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmisibles. Ciudad de México, México

³Instituto Politécnico Nacional, Escuela Superior de Medicina, Campus Casco de Santo Tomás, Laboratorio de Investigación Integral Cardiometaabólica. Ciudad de México, México

⁴Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar con Unidad Médica de Atención Ambulatoria No. 07, Servicio de Epidemiología. San Pedro Garza García, Nuevo León, México

⁵Instituto Mexicano del Seguro Social, Unidad de Medicina Familiar No. 85, Servicio de Epidemiología. Tarímbaro, Michoacán, México

ORCID: 0000-0001-5135-3189^a, 0000-0002-3798-6729^b, 0000-0002-6869-8762^c, 0000-0003-2155-3934^d, 0000-0003-1395-3559^e, 0000-0001-6103-8211^f, 0000-0001-9813-8937^g

Palabras clave

Neoplasias de la Mama
Diabetes Mellitus
Riesgo Atribuible a la Población

Keywords

Breast Neoplasms
Diabetes Mellitus
Population Attributable Risk

Fecha de recibido: 02/02/2021

Fecha de aceptado: 29/03/2021



Comunicación con:

Blanca Sandra Ruiz Betancourt



Teléfono:

55 5474 4951



Correo electrónico:

blanca.ruizb@imss.gob.mx

Introducción

El cáncer de mama (CaMa) se encuentra entre las neoplasias más frecuentes en las mujeres de todo el mundo, y constituye el 16% de todos los tumores en las mujeres.¹ En América Latina y el Caribe es la segunda neoplasia más común (27% del total de casos nuevos de cáncer) y la segunda causa de mortalidad en el sexo femenino, representando el 16% de las muertes por neoplasias.² De acuerdo con datos del *Institute for Health Metrics and Evaluation*, la incidencia de cáncer de mama en mujeres mexicanas ha aumentado casi el triple, pasando de una tasa de incidencia de 14.8 por 100 000 mujeres en 1990 a 39.4 por 100 000 mujeres en 2017.³

El aumento del riesgo de cáncer de mama y de diabetes tipo 2 (DT2) se ha asociado con algunos factores de estilo de vida. Tanto la diabetes como el cáncer de mama son dos patologías muy frecuentes en el mundo, por lo que la posible asociación es de gran interés en el ámbito de la epidemiología y la salud pública. En México, la prevalencia de diabetes tipo 2 en mujeres pasó de 9.7% en 2012 a 11.4% en 2018.^{4,5}

La plausibilidad para esta asociación ya ha sido descrita y se atribuye a tres diferentes mecanismos: 1) la activación de la vía de la insulina, 2) la activación de la vía del factor de crecimiento similar a la insulina y 3) la alteración de la regulación de las hormonas sexuales endógenas.^{6,7} Algunos estudios mencionan que la diabetes tipo 2 se asocia con una razón de momios (RM) 1.67 a 3.15 veces con la aparición de cáncer de mama.^{8,9}

En México también se han realizado estudios al respecto, en la ciudad de Monterrey, Cordero Franco *et al.* realizaron un estudio de casos y controles para determinar el efecto de la resistencia a la insulina sobre el riesgo de cáncer de mama en mujeres que no tenían antecedentes familiares directos de esta neoplasia. Observaron que una hemoglobina glicada (HBc) > 5.7% en mujeres premenopáusicas presentó una razón de momios ajustada (RMa) de 4.02 (IC 95%: 1.40, 11.60), y tener HBc > 5.7% en posmenopáusicas tuvo una RMa de 2.17 (IC 95%: 1.08, 4.37);¹⁰ sin embargo, otros autores han reportado asociaciones nulas o no significativas.^{11,12,13} Este tema ha sido previamente estudiado, sin embargo, la asociación entre el cáncer de mama y la diabetes tipo 2 aún se considera controvertida. De manera general, varios de los estudios en los que se encuentran asociaciones significativas no realizan ajustes por variables confusoras, como por ejemplo las variables ginecológicas. Es, por lo tanto, sumamente relevante tomar en consideración dichas variables para crear un modelo que considere la heterogeneidad de la población estudiada.

El uso de medidas de impacto potencial como el porcentaje de riesgo atribuible (PAR%) es de gran utilidad, ya que es distinto entre las poblaciones porque depende de la magnitud de la asociación entre la exposición y el resultado, así como de la prevalencia del factor de riesgo en la población, esto significa que los resultados obtenidos serán generalizables solo a la población en donde se realice el estudio. Los objetivos de este estudio fueron: 1) estimar el PAR% de diabetes tipo 2 y algunos factores del estilo de vida y ginecológicos para cáncer de mama en mujeres de la Ciudad de México y 2) estimar la asociación entre cáncer de mama y diabetes tipo 2, ajustada por variables potencialmente confusoras (edad, uso de hormonales, antecedente familiar de cáncer de mama, paridad y lactancia materna).

Material y métodos

Se realizó un estudio observacional, analítico de casos y controles, de mayo a diciembre de 2020, en mujeres derechohabientes del Instituto Mexicano del Seguro Social en la Ciudad de México. Los casos fueron mujeres mayores de 40 años, de la Ciudad de México, que acudieron al Hospital de Oncología del Centro Médico Nacional Siglo XXI con diagnóstico histopatológico confirmado en los últimos seis meses de CaMa, se excluyeron a quienes tuvieran antecedente de radioterapia en tórax, así como de cáncer de mama previo, cáncer primario en otro sitio con metástasis a mama, y otras enfermedades oncológicas. Los controles fueron mujeres mayores de 40 años, que acudieron a la Unidad de Detección y Diagnóstico Clínica de Mama No. 1, adscritas a unidades de medicina familiar de la zona metropolitana, con una mastografía BIRADS 1 o 2, o un ultrasonido mamario sin datos sugestivos de cáncer de mama. En ambos grupos fueron excluidas aquellas mujeres con antecedente de diabetes tipo 1, embarazadas, en tratamiento con glucocorticoides y con padecimientos físicos o mentales que les impidieran contestar el cuestionario.

Se utilizó la base de datos generada para un estudio previo en el que se realizaron entrevistas cara a cara. Se consideró el diagnóstico de cáncer de mama confirmado por resultado histopatológico menor a seis meses, verificado en el expediente. La diabetes tipo 2 se consideró como antecedente diagnóstico confirmado por expediente clínico, vigilando que dicho diagnóstico cumpliera con los criterios establecidos por la Asociación Americana de Diabetes. Se midieron las variables relacionadas con el estilo de vida: consumo de alcohol, consumo de tabaco y actividad física obtenida mediante cuestionario global de actividad física GPAQ.¹⁴ Las variables ginecológicas se midieron mediante interrogatorio directo: tiempo de uso de hormonales (anti-conceptivos o terapia de reemplazo), paridad (número de hijos), antecedente de lactancia materna, antecedente fami-

liar de cáncer de mama, menopausia (presencia y edad de la misma), edad de la menarquia.

Este estudio fue aprobado por el Comité Nacional de Investigación Científica, y el Comité Nacional de Ética en Investigación del Instituto Mexicano del Seguro Social con folio de registro: R-CNIC-2019-785-094 con sus respectivas enmiendas.

Análisis estadístico

Para describir las variables cualitativas (estrato social, escolaridad, ocupación, antecedentes herofamiliares [AHF] oncológicos y antecedentes personales oncológicos) se utilizaron frecuencias simples y porcentajes; para variables cuantitativas se aplicó prueba de Kolmogorov-Smirnov para determinar tipo de distribución y la pertinencia de los estadísticos descriptivos, para las variables edad, peso, talla, índice de masa corporal (IMC), tiempo de consumo de hormonales (anticonceptivos y terapia de reemplazo hormonal), tiempo de consumo de alcohol y tabaco, tiempo de realización de actividad física moderada e intensa se utilizaron mediana y rango intercuartil expresado como percentil 25 y 75. Para estimar diferencias de acuerdo a la presencia de DT2 en el estado basal, se utilizó para las variables cualitativas (paridad y AHF de CaMa) la prueba de Chi cuadrada y para las variables cuantitativas (edad, IMC, consumo de tabaco, tiempo entre menarca y menopausia, tiempo de uso de hormonales), *U* de Mann-Whitney. Para estimar asociación entre las variables independientes (DT2, factores del estilo de vida y ginecológicos) con la dependiente (CaMa) se utilizó razón de momios (RM) con intervalos de confianza (IC 95%) mediante prueba de Chi cuadrada o prueba exacta de Fisher como estimador del valor de *p*. Para factores individuales (DT2, tiempo de evolución de la diabetes, consumo de tabaco, actividad física moderada e intensa, tiempo de uso de anticonceptivos, uso de terapia de reemplazo hormonal y lactancia materna) se calculó el riesgo atribuible mediante el PAR%.

$$\text{PAR}\% = \left[\frac{(\text{Proporción de expuestos}) (OR - 1)}{1 + (\text{Proporción de expuestos}) (OR - 1)} \right] 100$$

Con las variables estadísticamente significativas en el análisis bivariado (tiempo de consumo de anticonceptivos, consumo de tabaco, consumo de alcohol, antecedente familiar de CaMa,) y aquellas de importancia para explicar la asociación (tiempo entre menarca y menopausia, IMC, edad, lactancia materna y paridad), se realizaron tres modelos mediante regresión logística binaria con método de introducción de variables hacia atrás mediante la evaluación de la razón de verosimilitud: modelo 1 (antecedente familiar de

cáncer de mama, tiempo de exposición a anticonceptivos, consumo de alcohol y tiempo entre la menarca y menopausia), modelo 2 (ajustado además por IMC y consumo de tabaco) y modelo 3 (ajustado además por edad, lactancia materna, paridad); los anteriores modelos se seleccionaron con base en el coeficiente de determinación (R^2), parsimonia, devianza y la razón de verosimilitud entre el modelo constante y el modelo evaluado. Los datos se analizaron mediante el programa informático SPSS versión 22.

Resultados

Se estudiaron 134 mujeres en cada grupo del ensayo (casos y controles), la mediana de edad fue 56 años para los casos y 54 años para los controles ($p = 0.38$), la distribución por nivel socioeconómico y escolaridad no tuvo diferencia significativa entre casos y controles. Respecto a la ocupación, el 44.8% y el 47.8% de los casos y controles, respectivamente, eran empleadas u obreras; hubo una mayor proporción de participantes jubiladas en el grupo de casos (11.9%) y de ocupación del hogar en el grupo de controles (42.5%) ($p = 0.02$). La mediana del peso fue de 65 kg para los casos y 68 kg para los controles, no existiendo diferencia significativa ($p = 0.56$). La mediana de la talla fue de 1.56 m para los casos y 1.54 m para los controles, por lo que tampoco se observaron diferencias significativas. De igual manera, tampoco hubieron diferencias significativas entre la proporción de DT2 (32.1 frente a 25.4 [$p = 0.22$]) y la mediana del IMC entre grupos (27.29 frente a 27.71 [$p = 0.26$]). Respecto a las variables del estilo de vida, se encontraron diferencias significativas en el consumo de tabaco, consumo de alcohol y actividad física (cuadro I).

No se observó un resultado estadísticamente significativo para la asociación de DT2 con CaMa en el análisis bivariado (RM: 1.39; IC 95%: 0.82, 2.37). De igual forma, los resultados no fueron significativos para tiempo de evolución de la DT2 y la clasificación del IMC, reportando una RM de 0.75 (IC 95%: 0.43, 1.30) para sobrepeso/obesidad respecto a presentar peso normal. Con respecto a los factores del estilo de vida medidos en este estudio, el antecedente de consumo de alcohol se asoció de forma negativa con el desarrollo de CaMa, reportando una RM de 0.25 (IC 95%: 0.14, 0.44); no se encontraron resultados estadísticamente significativos para el consumo de tabaco. En la evaluación de la inactividad física se encontró una RM de 5.35 (IC 95%: 2.83, 10.14). Respecto al uso de fármacos de tipo hormonal, solo el tiempo de uso de anticonceptivos hormonales durante cinco años o más se asoció de forma positiva con el desarrollo de cáncer de mama con una RM de 11.36 (IC 95%: 3.13, 41.22); en cuanto al antecedente de uso de terapia de reemplazo hormonal no se encontraron resultados estadísticamente significativos (cuadro II).

Cuadro I Características generales de las participantes del estudio

Características	Casos	Controles	p
	n = 134	n = 134	
Edad (años), mediana (RIQ)	56 (49.7, 64)	54 (50, 62)	0.38
Estrato social, n (%)			
Alto	54 (40.3)	41 (30.6)	0.22 [†]
Medio	67 (50)	75 (56)	
Bajo	13 (9.7)	18 (13.4)	
Escolaridad, n (%)			
Sin Instrucción	3 (2.2)	4 (2.9)	0.13 [‡]
Primaria completa	20 (14.9)	28 (20.9)	
Secundaria completa	28 (20.9)	32 (23.9)	
Bachillerato o carrera técnica	40 (29.9)	48 (35.8)	
Licenciatura	32 (23.9)	19 (14.2)	
Posgrado	11 (8.2)	3 (2.2)	
Ocupación, n (%)			
Labores del hogar	48 (35.8)	57 (42.5)	0.02 [‡]
Obrera o empleada	60 (44.8)	64 (47.8)	
Profesionista	10 (7.5)	10 (7.5)	
Jubilada	16 (11.9)	3 (2.2)	
Peso (kilogramos), mediana (RIQ)	65 (60, 75.2)	68 (60, 76)	0.56
Talla (metros), mediana (RIQ)	1.56 (1.5, 1.6)	1.54 (1.5, 1.6)	0.11
Diabetes, n (%)	43 (32.1)	34 (25.4)	0.22 [†]
IMC (kg/m ²), mediana (RIQ)	27.29 (24.7, 31.2)	27.71 (25.4, 31.9)	0.26
Consumo de tabaco, mediana (RIQ)	2.48 (1.4, 4.9)	.25 (0.1, 1.5)	< 0.001
Consumo de alcohol, mediana (RIQ)**	4 (3, 4)	3 (2, 5)	0.04
Años de uso de anticonceptivos, mediana (RIQ)	4 (2, 8)	2 (1, 3)	< 0.001
Antecedente familiar de cáncer de mama, n (%)	35 (26.1)	29 (21.6)	< 0.39 [†]
Actividad física intensa (minutos), mediana (RIQ)***	60 (40, 60)	60 (60, 120)	0.03
Actividad física moderada (minutos), mediana (RIQ)***	60 (30, 60)	60 (30, 60)	0.71

RIQ: Rango intercuartil (representado mediante los percentiles 25 y 75); IMC: Índice de masa corporal *paquetes año, **copas por día, ***minutos por día

[†]Valor de p obtenido mediante prueba de Chi cuadrada.

[‡]Valor de p obtenido mediante prueba exacta de Fisher.

Para comparar medianas se utilizó prueba U de Mann-Whitney.

Cuadro II Factores de riesgo asociados a la presencia de cáncer de mama. Análisis bivariado

Variable	Casos (%)	Controles (%)	RM (IC 95%)	p	%PAR
Diabetes	43 (32.1)	34 (25.4)	1.39 (0.82, 2.37)	0.22	9.01
IMC \geq 25kg/m ²	96 (71.6)	104 (77.6)	0.75 (0.43, 1.30)	0.31*	--
Tiempo de evolución de diabetes > 5 años	29 (67.4)	18 (54.5)	1.72 (0.68, 4.40)	0.25*	28.2
Consumo de alcohol	72 (53.7)	110 (82.1)	0.25 (0.14, 0.44)	<.001*	--
Inactividad física	119 (88.8)	80 (59.7)	5.35 (2.83, 10.14)	<.001*	72.2
Uso de anticonceptivos > 5 años [†]	26 (47.2)	3 (7.3)	11.36 (3.13, 41.22)	<.001**	43.05
Uso de terapia de reemplazo hormonal			1.2 (0.52, 2.79)	0.67*	1.61
No tener hijos	9 (6.7)	7 (5.2)	1.30 (0.47, 3.61)	0.6*	1.54
No haber brindado lactancia materna	26 (19.4)	19 (14.2)	1.46 (0.76, 2.78)	0.25*	6.13
Antecedente familiar de cáncer de mama	35 (26.1)	29 (21.6)	1.28 (0.73, 2.25)	0.39*	5.7

Se muestran las razones de momios (RM) con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%) y el porcentaje de riesgo atribuible (%PAR)
 IMC: Índice de masa corporal

[†]El número de mujeres que reportaron uso de anticonceptivos fue de 55 controles y 41 casos

*Valor de p obtenido mediante prueba de Chi cuadrada

**Valor de p obtenido mediante prueba exacta de Fisher

Se realizó el análisis etiológico atribuible a la población de estudio mediante PAR% calculado, considerando las razones de momios estimadas en el análisis bivariado y la proporción de exposición a cada factor en el grupo control. Respecto a las variables referentes a trastornos metabólicos, el 9.01% y el 28.2% de los casos de cáncer de mama en la población femenina general se podrían evitar al no presentar DT2 de manera general o con un diagnóstico realizado en los últimos cinco años. En el caso de los antecedentes ginecológicos, el 43.05% de los casos se podrían prevenir al evitar consumir anticonceptivos orales por más de cinco años. El 1.6% de los casos podrían prevenirse al evitar el uso de la terapia de reemplazo hormonal, y el 6.1% de los casos podrían prevenirse por medio de la lactancia materna.

Por último, respecto a las características del estilo de vida realizar actividad física puede evitar 72.2% de los casos de CaMa (cuadro II).

Posteriormente, se realizó un análisis multivariado mediante regresión logística binaria, se crearon tres modelos de ajuste, que incluyeron como variables confusoras los antecedentes ginecológicos (tiempo de anticoncepción, tiempo menarca-menopausia, lactancia materna y paridad), estilos de vida (consumo de alcohol, consumo de tabaco) y otros aspectos clínicos (IMC, edad, antecedente familiar de CaMa). En cuanto al grupo etario de 55 años y más, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos, observando en el modelo 1 una razón de momios ajustada (RMa) de 1.51 (IC 95%: 0.23, 10.85) y en el modelo 2 una

RMa de 1.46 (IC 95%: 0.19, 11.44). No se observó una asociación significativa entre el IMC y el CaMa (RMa para sobrepeso: 0.71 [IC 95%: 0.05, 9.49] y RMa para obesidad de 0.12 [IC 95%: 0.007, 2.18]). El diagnóstico de DT2 y el tiempo de diagnóstico mayor a cinco años tampoco se asociaron con el CaMa (RMa de 0.754 [IC 95%: 0.78, 7.13] y RMa de 1.05 [IC 95%: 0.90, 1.30], respectivamente). Otros factores que no presentaron asociación con CaMa en este modelo incluyen la ausencia de lactancia materna (RMa 0.26 [IC 95%: 0.004, 16.99]) y tener uno a dos hijos frente a cuatro hijos o más (RMa 0.19 [IC 95%: 0.007, 5.68]); sin embargo, el uso de terapia de reemplazo hormonal fue asociado de manera significativa (RMa 3.6 [IC 95%: 1.05, 122.9]) con CaMa. Respecto al consumo de tabaco, la cantidad de consumo medida en paquetes por año mostró resultados tendientes al riesgo para cáncer de mama, sin embargo, no fue significativo (RMa 2.98 [IC 95%: 0.34, 25.89]) al igual que lo observado respecto al solo antecedente de consumo de tabaco (RMa 0.25 [IC 95%: 0.03, 1.89]) y la cantidad de consumo de alcohol medido en copas por día (RMa 1.16; [IC 95%: 0.45, 3.01]) (cuadro III).

Discusión

La asociación entre DT2 y CaMa ha sido previamente estudiada, sin embargo, diversos ensayos carecen de modelos que incluyan un ajuste por variables confusoras, con un potencial impacto en la interpretación de los resultados. Este estudio fue diseñado considerando las limitan-

tes de ensayos previos, abordando la pregunta desde un enfoque metodológico que considerara dichos factores. En este estudio de 134 casos y 134 controles de la Ciudad de México no se encontró asociación entre el diagnóstico de DT2 y CaMa. Los antecedentes ginecológicos, el uso de terapia de reemplazo hormonal y el tiempo de consumo de anticonceptivos hormonales mostraron resultados significativos para asociación con CaMa. Respecto a las variables del estilo de vida, no realizar actividad física moderada se asoció con mayor riesgo de CaMa, aunque el consumo de alcohol reportó una asociación negativa para CaMa. El resto de variables metabólicas, antecedentes gineco-obstétricos y del estilo de vida no mostraron asociación.

En este estudio se observó que el 50% de la muestra se encontró entre los 50 y 64 años de edad, lo que contrasta con lo reportado por Griffiths *et al.* (2017), donde la mayor proporción de sujetos se encontraban entre los 70 y 79 años

de edad (44.3%),¹⁵ Hassen *et al.* (2015),¹⁶ encontraron una media de edad para casos y controles de 46 y 44 años, (56 años para casos y 54 para controles en el presente estudio). Es importante destacar la importancia de la distribución etaria de nuestro estudio para caracterizar la muestra de mujeres participantes respecto a los antecedentes gineco-obstétricos de importancia clínica relacionados al CaMa que podrían ser diferentes a otras revisiones y que, por otro, lado pudieran explicar la relación entre el cáncer de mama y DT2 en nuestros resultados.

Para DT2, no se encontraron resultados estadísticamente significativos respecto a su asociación con CaMa. Nuestros resultados son similares a los reportados por Tseng *et al.* (2014),⁹ quienes en su estudio de cohorte reportaron una RMa de 1.13 (IC 95%: 0.96, 1.32), es importante destacar el hecho de que el tiempo de seguimiento del estudio de Tseng fue muy corto (tres años) por lo que no

Cuadro III Análisis multivariado de los factores asociados a la presencia de cáncer de mama, ajustado por factores ginecológicos y del estilo de vida

Variable	Modelo 1			Modelo 2			Modelo 3		
	RMa	IC 95%	<i>p</i>	RMa	IC 95%	<i>p</i>	RMa	IC 95%	<i>p</i>
Edad ≥ 55 años	1.51	0.23, 10.05	0.67	1.46	0.19, 11.44	0.72			
Sobrepeso	0.71	0.05, 9.49	0.79						
Obesidad	0.12	0.007, 2.18	0.15						
Diabetes	1.04	0.18, 6.05	0.96	0.65	0.08, 4.96	0.65	0.75	0.08, 7.13	0.79
Diabetes > 5 años de evolución	1.05	0.9, 1.3	0.39						
Lactancia materna	0.15	0.002, 10.51	0.38	0.26	0.004, 16.99	0.52			
Paridad									
1 a 2 hijos	0.42	0.02, 7.77	0.56	0.19	0.007, 5.68	0.34			
3 a 4 hijos	0.58	0.07, 4.49	0.61	0.35	0.03, 4.31	0.41			
Más de 4 hijos	Ref.			Ref.					
Antecedente de consumo de tabaco	0.25	0.03, 1.89	0.18						
Cantidad de consumo de tabaco (paquetes/año)	3.18	0.64, 15.93	0.16	3.03	0.37, 24.67	0.3	2.99	0.34, 25.9	0.32
Cantidad de consumo de alcohol (copas/día)	1.13	0.59, 2.15	0.72	1.16	0.52, 2.55	0.72	1.16	0.45, 3.01	0.75
Uso de terapia de reemplazo hormonal	5	0.38, 66.2	0.22	2.92	0.14, 62.34	0.49	3.6	1.05, 122.9	0.48

Se muestran las razones de momios ajustadas (RMa) con sus intervalos de confianza al 95% (IC 95%)

Modelo 1. Ajustado por antecedente familiar de cáncer de mama, tiempo de exposición a anticonceptivos, consumo de alcohol y tiempo entre la menarca y menopausia

Modelo 2. Ajustado además por IMC y consumo de tabaco

Modelo 3. Ajustado además por edad, lactancia materna, paridad

Análisis realizado mediante regresión logística binaria

puede obviarse un sesgo de temporalidad, además no se ajustó por factores de riesgo ya consistentes para cáncer de mama como lactancia materna, antecedentes hormonales y familiares oncológicos, como en este estudio; del mismo modo, tampoco encontraron resultados significativos para el tiempo de diagnóstico de DT2 de cinco años o más al igual que los resultados en nuestro estudio (RRa 1.12; IC95% 0.92, 1.37). Garcia Esquinas *et al.* (2015)¹⁷ en un estudio de casos y controles también reportaron resultados no significativos (RMa 1.09 [IC 95%: 0.82, 1.45]) para todos los tipos de CaMa, y solo reportaron resultados significativos para tumores con marcadores triple negativos (RMa 2.25 [IC 95%: 1.22, 4.15]). Sin embargo, las medidas de efecto antes mencionadas solo fueron ajustadas parcialmente por los factores ginecológicos ya descritos, además del tiempo insuficiente de medición de la DT2 de manera retrospectiva para contemplar el periodo de inducción y latencia para cáncer. No obstante, otros estudios han reportado asociaciones positivas significativas, uno de ellos es la cohorte de Ronco *et al.* (2012)¹⁸ que encontró asociación con DT2 (RMa 1.92 [IC 95%: 1.04, 3.52]) pero exclusivamente para mujeres en etapa posmenopáusica, esta, tal vez, es la razón de las diferencias con los resultados de este estudio, al tener una mayor proporción de mujeres en etapa premenopáusica por la conformación etaria de la muestra. Bronsveld *et al.* (2017)¹⁹ en un estudio transversal encontraron resultados significativos para DT2, en este caso solo se reportó una asociación significativa para CaMa con el receptor HER2 negativo (RMa 2.94 [IC 95%: 1.08, 8.02]) y posiblemente en la presencia de al menos unos de los siguientes marcadores CK56, CK14, y P63 (RMa 3.11 [IC 95%: 0.98, 9.86]). Es importante destacar que los anteriores resultados corresponden solo a mujeres en premenopausia, siendo el resto de los resultados no significativos en la población posmenopáusica. Dichos resultados contrastan con los encontrados en nuestro estudio, ya que nuestra muestra correspondió principalmente a mujeres en premenopausia, sin embargo, nosotros no estratificamos por tipo de receptor, respecto a la menopausia o alteraciones citogenéticas. Adicionalmente, el estudio de Bronsveld solo ajustó los resultados por edad e IMC, por lo que no se puede excluir la presencia de confusión en sus resultados. Para el tiempo de diagnóstico de DT2, Palmer *et al.* (2017)²⁰ encontraron resultados no significativos para DT2 diagnosticada hace cinco años o más con un *Hazard Ratio* ajustado (HRa) de 1.20 [IC 95%: 1.00-1.43], similares a los reportados por nuestro estudio (RMa 1.048 [IC 95%: .902, 1.302]). Un dato importante a considerar es que en ambos casos la fecha de diagnóstico fue tomada a partir de registros médicos, lo que podría condicionar una subestimación del tiempo real de exposición al factor, secundaria al tiempo entre la presentación real de la enfermedad y la búsqueda de atención del sujeto; Dankner *et al.* (2015)²¹ en un estudio de cohorte, encontraron resultados significativos para el tiempo de diag-

nóstico de DT2 estratificado, principalmente para CaMa en mujeres posmenopáusicas, incluso en DT2 prevalente (más de 11 años de diagnóstico) (HRa 1.12 [IC 95%: 1.06, 1.18]), pero es importante señalar el ajuste escaso de estas medidas de efecto ya que solo se construyeron modelos ajustados por variables sociodemográficas.

Con respecto al IMC, Palmer *et al.* (2017)²⁰ reportaron resultados significativos para la relación entre IMC y CaMa pero exclusivamente para receptor estrogénico positivo y para obesidad (HRa 1.53 [IC 95%: 1.16, 2.02] y HRa 1.53 [IC 95%: 1.12, 2.09] para obesidad grado I y II-III respectivamente), resultados contrastantes con nuestro estudio, donde no se encontró significancia para ninguno de los grados de obesidad y sobrepeso, esta diferencia podría deberse a la estimación del riesgo de CaMa en general y no estratificando la muestra por presencia de receptores estrogénicos, sin embargo, los resultados de Palmer, como se ha mencionado, no pueden ser excluidos de la presencia de confusión residual. En el estudio de Maskarinec *et al.* (2017)²² se encontraron resultados similares a los reportados por nuestro estudio, siendo no significativa la asociación entre obesidad/sobrepeso y CaMa (HRa 1.05 [IC 95%: 0.93, 1.18] y HRa 1.12 [IC 95%: 1.00, 1.26] para sobrepeso y obesidad respectivamente), estos resultados junto con los de nuestro estudio podrían sugerir una modificación del efecto al no estratificarse por subtipo de receptores o incluso por biomarcador citogenético. Por último Michels *et al.* (2003)²³ en un análisis para CaMa en general tampoco encontraron resultados significativos tanto para sobrepeso (HRa 1.11 [IC 95%: 0.86, 1.42]) como para obesidad (HRa 1.18 [IC 95%: 0.94, 1.46]) ni en la estratificación por el estado menopáusico.

Respecto a los resultados de las proporciones atribuibles poblacionales (PAR%), para diabetes y su tiempo de diagnóstico, no existen en la actualidad estudios que reporten resultados similares, es importante destacar que la PAR% reportada es relativamente baja, pero correspondería paralelamente con la incidencia promedio de esta enfermedad en la población mexicana. Respecto al consumo de tabaco, Van-Gemert *et al.* (2015)²⁴ encontraron una PAR de 4.6% (IC 95%: 3.3, 6.0) superior a la reportada por nuestro estudio, que fue de 0.16%, posiblemente debida al sesgo de memoria presente en nuestro estudio, que modificó la proporción de expuestos en la muestra control. Dartois *et al.* (2015)²⁵ reportaron una PAR similar a la reportada por Van-Gemert, la PAR fue de 5.06% (IC 95%: -5.24, 15.26) en etapa premenopáusica y de 0.32% (-3.44, 4.07) en etapa posmenopáusica, resultados contradictorios con lo reportado en nuestro estudio, ya que la mayoría de la población posiblemente se encontraba en etapa premenopáusica, de acuerdo con la edad reportada. Lo anterior puede estar relacionado con los sesgos potencialmente presentes, además

de haber sido estimada mediante razones de momios, lo que podría subestimar la proporción real de exposición.

Respecto a actividad física, Tamimi *et al.* (2016)²⁶ encontraron una PAR de 3.3 (IC 95%: -1.0, 7.5), inferior a la reportada por nuestro estudio (72.19%), Clarke *et al.* (2006),²⁷ reportaron en diferentes grupos de muestra una PAR para actividad física que oscilo entre los mismos de 6.6% a 9.9%; ambos resultados son inferiores a lo reportado en nuestro estudio, que supera el 70%. Sin embargo, este resultado debe ser tomado con cautela debido a las limitaciones mencionadas para el PAR en otras variables, además de que la cantidad de respuesta y observaciones para actividad física en nuestra muestra fue muy escasa por lo que la precisión y la representatividad poblacional no pueden asegurarse.

Para los factores ginecológicos, Sprague *et al.* (2008)²⁸ reportaron para uso de terapia de reemplazo hormonal una PAR de 4.6% (IC 95%: 3.5, 11.9) mientras que Park *et al.* (2016)²⁹ reportaron una PAR para terapia de reemplazo hormonal menor al 0.3% (IC 95%: 0.2, 0.3), además un PAR para terapia con anticonceptivos de 5.3% (IC 95%: 5.1, 5.5), resultados ampliamente contrastantes respecto a lo calculado en nuestro estudio para TRH y uso de anticonceptivos, donde en el primer caso es modesto dicho porcentaje (1.62%) y para el segundo sustancialmente mayor (43.1%). Barnes *et al.* (2010)³⁰ y Hayes *et al.* (2013)³¹ encontraron porcentajes mayores pero sin acercarse a lo reportado por nuestro estudio, en este caso para terapia hormonal de reemplazo 19.4% (IC 95%: 15.9, 23.2) para el primero y 6.8% (IC 95%: 4.3, 9.2) para el segundo estudio. Dartois *et al.* (2015)²⁹ reportaron para lactancia materna una PAR de 1.91% (IC 95%: -21.80, 25.35) y 4.09% (IC 95%: -5.15, 13.26) para estado pre y posmenopáusico, respectivamente. En nuestro estudio encontramos una PAR levemente mayor (6.09%) que podría ser explicada por la falta de estratificación de la población por estado respecto a la menopausia. Tamimi *et al.* (2016)³⁰ encontraron una PAR para lactancia materna inferior a lo reportado por Dartois y nuestro estudio (1.6% [IC 95%: -0.1, 3.4]).

Nuestro estudio tiene varias fortalezas: primero, el diseño de estudio de tipo casos y controles, que es adecuado para evaluar causalidad entre variables predictoras respecto a una variable dependiente con periodos de inducción y latencia largos; segundo, la medición retrospectiva de la mayoría de las variables ginecológicas, antropométricas, metabólicas y del estilo de vida; tercero, se verificaron de la mayoría de las variables de los sistemas informáticos de atención médica; cuarto, se crearon modelos logísticos ajustados por una amplia gama de variables confusoras tanto clínicas, familiares, socioeconómicas y del estilo de vida; quinto, se calculó el porcentaje de la proporción atribuible poblacional

de diabetes respecto a cáncer de mama. Actualmente no existen estudios en este tema, el análisis tuvo una consistencia adecuada comparando la proporción de exposición en el grupo control, la cual fue similar a la prevalencia nacional de DT2 para el grupo de estas estudiado (ENSANUT 2016; prevalencia de 20.35% para la edad de 40 a 79 años).

Sin embargo, debemos reconocer que nuestro estudio tiene también algunas limitaciones: primero, el posible sesgo de clasificación no diferencial por la forma de medir las variables del estilo de vida como consumo tabaco y alcohol ya que fueron medidas por autorreporte; segundo, el posible sesgo de deseabilidad social respecto a los factores del estilo de vida, sin embargo, esta deficiencia se trató de corregir midiendo no solo el patrón de consumo sino el tiempo de consumo, así como otros indicadores más sólidos como el índice tabáquico que puede estimar de forma relativa el riesgo por el consumo promedio en años y cajetillas, el cual es menos sensible a los valores extremos obtenidos por un cuestionario por autorreporte; tercero, este estudio fue realizado con una base de datos que originalmente fue creada para analizar la relación entre las variables independientes medidas y la ansiedad, por lo que en este estudio no se midieron otras características relacionadas con la DT2 como los niveles de glucosa sérica actual como forma indirecta de medición del control glicémico o el tratamiento farmacológico hipoglucemiante o sustitutivo, así como el tiempo de duración de dicho tratamiento, lo que podría estar condicionando la presencia de confusión residual en nuestras asociaciones; cuarto, para las estimaciones de las PAR% solo se verificó la representatividad poblacional de la DT2, sin embargo, para el resto de las variables independientes no se realizó dicha verificación de la distribución de la proporción de exposición de ausencia o presencia de cada una de ellas según el caso, además de que no existe bibliografía actual que pueda ser tomada de referencia para poder asegurar el acercamiento a dicha proporción de referencia mediante la selección de poblaciones más representativas. Es importante también mencionar que nuestro análisis no consideró la estratificación por subtipo fenotípico de CaMa, lo cual podría ser un factor importante a explorar a futuro considerando los hallazgos recientes de una asociación entre la DT2 y el CaMa triple negativo. Por último, cabe destacar que los diferentes modelos de análisis multivariado arrojaron RM considerablemente altas, sin embargo, dichas asociaciones no lograron alcanzar significancia estadística, lo cual podría estar relacionado con un tamaño de muestra limitado.

Conclusiones

En este estudio casos y controles realizado en mujeres de la Ciudad de México no se encontró asociación entre

el diagnóstico de DT2 y CaMa. Es importante destacar la asociación identificada entre el uso de terapia de reemplazo hormonal y los aspectos de antecedentes ginecológicos. Similarmente, el no realizar actividad física se asoció con un mayor riesgo de CaMa. Dichos resultados resaltan el hecho de que no se puede estudiar la relación entre el CaMa y otros factores sin considerar condiciones inherentes de la paciente (incluyendo su estatus menopáusico, el fenotipo del tumor, entre otros). Dichos hallazgos deben ser considerados en la planeación de intervenciones para incidir sobre la incidencia de esta importante enfermedad neoplásica.

Agradecimientos

Este trabajo se realizó durante la maestría en Investigación Clínica del IMSS-IPN del Centro de Adiestramiento e Investigación Clínica (CAIC).

Declaración de conflicto de interés: los autores han completado y enviado la forma traducida al español de la declaración de conflictos potenciales de interés del Comité Internacional de Editores de Revistas Médicas, y no fue reportado alguno que tuviera relación con este artículo.

Referencias

- Organización Mundial de la Salud. Cáncer de mama, prevención y control. Carga de cáncer de mama. Ginebra, Suiza: OMS; 2016. Disponible en: <http://www.who.int/topics/cancer/breastcancer/es/index1.html>
- World Health Organization. Global Cancer Observatory. Geneva, Switzerland: WHO; 2018. Disponible en: <http://gco.iarc.fr/>
- Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). GBD Compare Data Visualization. Seattle: IHME, University of Washington; 2018. Disponible en: <https://vizhub.healthdata.org/gbd-compare/>
- Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición a medio camino 2016: Resultados nacionales. México: INSP; 2017. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensa2000/informes.php>
- Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2018: resultados nacionales. México: INSP; 2019. Disponible en: <https://ensanut.insp.mx/encuestas/ensa2000/informes.php>
- Wolf I, Sadetzki S, Catane R, Karasik A, Kaufman B. Diabetes mellitus and breast cancer. *Lancet Oncol* 2005;6:103-11.
- Kang C, LeRoith D, Gallagher EJ. Diabetes, Obesity, and Breast Cancer. *Endocrinology*. 2018 Nov 1;159(11):3801-3812. doi: 10.1210/en.2018-00574.
- Zhu R-M, Lin W, Zhang W, Ren J-T, Su Y, He J-R, et al. Modification effects of genetic polymorphisms in FTO, IL-6, and HSPD1 on the associations of diabetes with breast cancer risk and survival. *PLoS ONE*. 2017;12(6):e0178850. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178850>
- Tseng CH. Diabetes and breast cancer in Taiwanese women: a detection bias?. *Eur J Clin Invest*. 2014;(44)10:910-917. doi: 10.1111/eci.12323.
- Cordero-Franco HF, Salinas-Martínez AM, Abundis A, Espinosa-Flores EM, Vázquez -Lara J, Guerrero-Romero F. The Effect of Insulin Resistance on Breast Cancer Risk in Latinas of Mexican Origin. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014; (22)12:477-83. doi: 10.1089/met.2014.0071.
- Samson ME, Adams SA, Orekoya O, et al. Understanding the Association of Type 2 Diabetes Mellitus in Breast Cancer among African American and European American Populations in South Carolina. *J Racial Ethn Health Disparities*. 2016;3(3): 546-54.
- Xu HL, Fang H, Xu WH, et al. Cancer incidence in patients with type 2 diabetes mellitus: a population-based cohort study in Shanghai. *BMC Cancer*. 2015;15:852.
- Rollison DE, Giuliano AR, Sellers TA, et al. Population-based case-control study of diabetes and breast cancer risk in Hispanic and non-Hispanic White women living in US southwestern states. *Am J Epidemiol*. 2008;167(4):447-56.
- Organización Mundial de la Salud. Cuestionario Mundial sobre Actividad Física (GPAQ). Ginebra, Suiza: OMS; 2019. Disponible en: https://www.who.int/ncds/surveillance/steps/GPAQ_ES.pdf
- Griffiths RI, Valderas JM, McFadden EC, et al. Outcomes of preexisting diabetes mellitus in breast, colorectal, and prostate cancer. *J Cancer Surviv*. 2017;11(5):604-613.
- Haseen SD, Khanam A, Sultan N, et al. Elevated fasting blood glucose is associated with increased risk of breast cancer: outcome of case-control study conducted in Karachi, Pakistan. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015;16(2):675-8.
- García-Esquinas E, Guinó E, Castaño-Vinyals G, et al. Association of diabetes and diabetes treatment with incidence of breast cancer. *Acta Diabetol*. 2016;53(1):99-107.
- Ronco AL, De Stefani E, Deneo-Pellegrini H, et al. Diabetes, overweight and risk of postmenopausal breast cancer: a case-control study in Uruguay. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2012;13(1): 139-46.
- Bronsveld HK, Jensen V, Vahl P, et al. Diabetes and Breast Cancer Subtypes. *PLoS One*. 2017;12(1):e0170084.
- Palmer JR, Castro-Webb N, Bertrand K, et al. Type II Diabetes and Incidence of Estrogen Receptor Negative Breast Cancer in African American Women. *Cancer Res*. 2017;77(22):6462-6469.
- Dankner R, Boffetta P, Balicer RD, et al. Time-Dependent Risk of Cancer After a Diabetes Diagnosis in a Cohort of 2.3 Million Adults. *Am J Epidemiol*. 2016;183(12):1098-106.
- Maskarinec G, Jacobs S, Park SY, et al. Type II Diabetes, Obesity, and Breast Cancer Risk: The Multiethnic Cohort. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(6):854-861.
- Michels KB, Solomon CG, Hu FB, et al. Type 2 diabetes and subsequent incidence of breast cancer in the Nurses' Health Study. *Diabetes Care*. 2003;26(6):1752-8.
- Van-Gemert WA, Lanting CI, Goldbohm RA, et al. The proportion of postmenopausal breast cancer cases in the Netherlands attributable to lifestyle-related risk factors. *Breast Cancer Res Treat*. 2015;(152):155-162.
- Dartois L, Fagherazzi G, Baglietto L, et al. Proportion of premenopausal and postmenopausal breast cancers attributable to known risk factors: Estimates from the E3N-EPIC cohort. *Int J Cancer*. 2016;(138):2415-2427.
- Tamimi RM, Spiegelman D, Smith-Warner SA, Wang M, Pazaris M, Willet WC, et al. Population Attributable Risk

- of Modifiable and Non modifiable Breast Cancer Risk Factors in Postmenopausal Breast Cancer. *Am J Med.* 2016;184(12):884-893.
27. Clarke CA, Purdie DM, Glaser SL. Population attributable risk of breast cancer in white women associated with immediately modifiable risk factors. *BMC Cancer.* 2006;6:170.
 28. Sprague BL, Trentham-Dietz A, Egan KM, Titus-Ernstoff L, Hampton JM, Newcomb PA. Proportion of Invasive Breast Cancer Attributable to Risk Factors Modifiable after Menopause. *Am J Epidemiol.* 2008;168(4):404-411.
 29. Park B, Park S, Shin HR, Shin A, Yeo Y, Choi JY, et al. Population attributable risks of modifiable reproductive factors for breast and ovarian cancers in Korea. *BMC Cancer.* 2016;16:5.
 30. Barnes BBE, Steindorf K, Hein R, Flesch-Janys D, Chang-Claude J. Population attributable risk of invasive postmenopausal breast cancer and breast cancer subtypes for modifiable and non-modifiable risk factors. *Cancer Epidemiol.* 2011;35(4):345-52.
 31. Hayes J, Richardson A, Frampton C. Population attributable risks for modifiable lifestyle factors and breast cancer in New Zealand women. *Intern Med J.* 2013;43(11):1198-204.
-
- Cómo citar este artículo:** Ruiz-Betancourt BS, González-León M, Nájera N, Ceballos G, Ovalle O, López-Reyna JCB *et al.* Cáncer de mama, el riesgo atribuible a diabetes tipo 2 *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2021;59(2):141-50.