

Sedentarismo, obesidad y cáncer de mama: factores de riesgo para una vía en común

RESUMEN

El cáncer de mama es una seria amenaza para la salud de las mujeres mexicanas, así como una prioridad no reconocida en países en vías de desarrollo como el nuestro. Es la primera causa de muerte por cáncer en las mujeres y afecta por igual a todos los estratos socioeconómicos. Un estilo de vida sedentario, en combinación con la obesidad, promueve una serie de complicaciones metabólicas que se asocian con mayor riesgo de desarrollar cáncer de mama. Algunos factores de riesgo que se encuentran estrechamente asociados con la etiopatogenia de esta enfermedad implican mecanismos hormonales. Sin embargo, diversos estudios epidemiológicos también demuestran claramente una correlación inversa entre el riesgo de presentar cáncer de mama y los niveles de actividad física. Por lo tanto, implementar cambios en el estilo de vida en nuestra población tendrá un gran impacto a futuro sobre la incidencia de esta enfermedad.

Palabras clave: cáncer de mama, sedentarismo, obesidad, niveles de actividad física.

Norma Estela Herrera González¹
Gabriel Gómez Pantoja²

¹ Doctor en Ciencias.

² Pasante de la carrera Médico Cirujano y Partero. Sección de Posgrado e Investigación, Escuela Superior de Medicina, Laboratorio de Oncología Molecular, IPN.

Sedentary lifestyle, obesity and breast cancer: risk factors for a path at common

ABSTRACT

Breast cancer is a serious threat to the health of Mexican women and unrecognized priority in developing countries like ours. Is the first leading cause of death among women and it affects all socioeconomic strata. A sedentary lifestyle combined with obesity promotes a series of metabolic complications associated with high propensity to develop BC. Some risk factors are closely associated in the pathogenesis of breast cancer through hormonal mechanisms. However, several epidemiological studies have also clearly shown an inverse correlation between the risk of breast cancer and levels of physical activity. Thus, implementing changes in lifestyle in our population will have a great impact on the future incidence of this disease.

Key words: Breast cancer, sedentary lifestyle, obesity, physical activity levels.

Recibido: marzo 2014

Aceptado: mayo 2014

Correspondencia

Doctor en Ciencias Norma Estela Herrera González
Av. Salvador Díaz Mirón s/n esq. Plan de San Luis
Col. Casco de Santo Tomás
CP. 11340 México, DF.
Tel: 57296300 ext. 62823
neherrera@gmail.com

Este artículo debe citarse como

Herrera González NE, Gómez Pantoja G. Sedentarismo, obesidad y cáncer de mama: factores de riesgo para una vía en común. Rev Esp Med Quir 2014;19:251-257.

De acuerdo con la Sociedad Americana de Cáncer, una de cada ocho mujeres tiene riesgo de padecer cáncer de mama (CaMa) a lo largo de la vida y una de cada 28 mujeres tiene riesgo de morir por esa enfermedad.¹ En nuestro país, la magnitud del problema se pone de manifiesto cuando se estima que para el año 2020 el riesgo de padecer CaMa podría alcanzar a 1 de cada 3 mujeres mexicanas mayores de 25 años.²

En México el CaMa puede manifestarse a partir de los 25 años de edad y su frecuencia se incrementa principalmente entre los 40 y 54 años. De hecho, la edad promedio en la que se diagnostican las pacientes mexicanas es una década antes que las mujeres europeas o estadounidenses (51 contra 63 años de edad, respectivamente)¹. Estos datos fueron corroborados por Knaul en 2009, donde se reportó que en México, y algunos otros países de Latinoamérica y el Caribe, la edad promedio de presentación inicia antes en comparación con los países más desarrollados.³

Se han asociado diferentes factores de riesgo, sin embargo, el sedentarismo y la obesidad son dos de los factores más relevantes vinculados al CaMa. Siendo el cáncer más común en la mujer en todo el mundo y la principal causa de morbilidad y mortalidad es un objetivo prioritario para las investigaciones clínicas.⁴

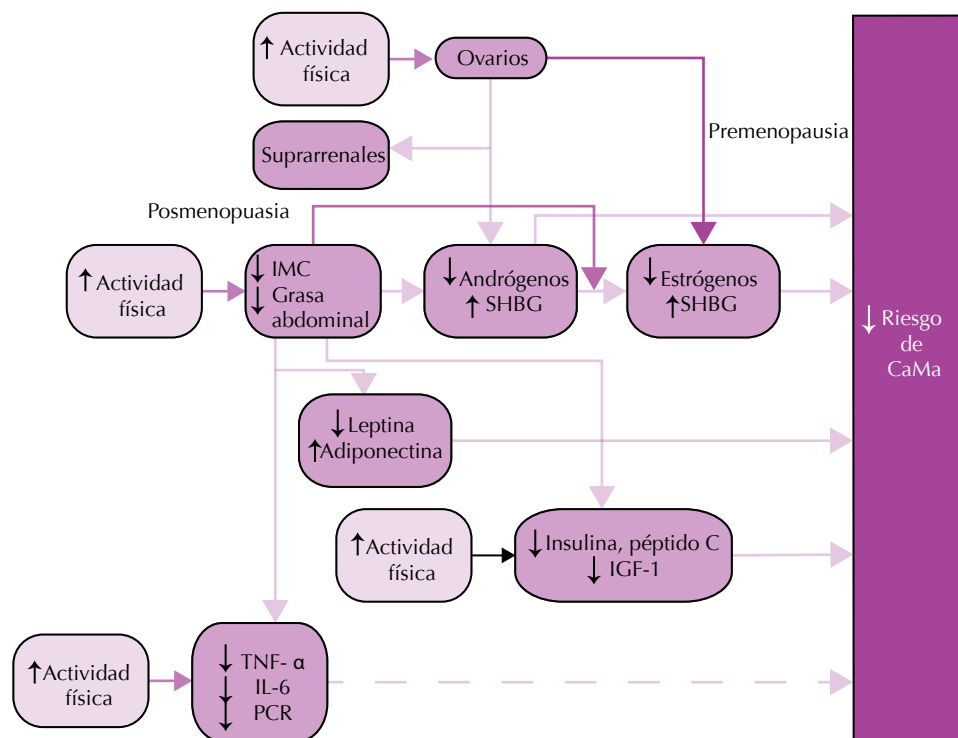
Se ha demostrado sólidamente que el ejercicio físico puede proteger contra el desarrollo de CaMa. Dicho efecto protector es más evidente en mujeres delgadas, con un índice de masa corporal (IMC) < 25. Diversos análisis epidemiológicos han demostrado una correlación inversa entre los niveles de actividad física y el riesgo de desarrollar CaMa. Múltiples estudios tipo cohorte demostraron una reducción global del riesgo de presentar CaMa entre las mujeres físicamente más activas, en comparación con aquellas cuyo estilo de vida es francamente se-

dentario. De esta forma, aquellas mujeres que inicien o mantengan este hábito pueden reducir sustancialmente la morbilidad y la mortalidad de esta enfermedad.⁵

El entendimiento de este proceso no está completamente dilucidado, ya que se han involucrado múltiples variables que son modificables por la actividad física, a través de diversos mecanismos. (Figura 1) Entre esas variables destacan las que se enumeran en el cuadro 1. La actividad física tiene el potencial de interferir de manera positiva sobre todos estos biomarcadores contribuyendo significativamente en la prevención de esta afección.⁵

Con base en evidencia científica acumulada, sólida y publicada, la OMS reconoce en su última guía que hay una reducción de 20 a 40% en el riesgo relativo (RR) de desarrollar CaMa en aquellas mujeres que realizan ejercicio físico moderado a intenso de 3 a 5 días a la semana. Por otro lado, Friedenreich y sus colaboradores (2006) establecieron, en su estudio con pacientes europeos, que más de 300 mil casos de los tipos más comunes de cáncer (CaMa, próstata, colon, pulmón, endometrio y ovario) pudieron haberse evitado si la población hubiese mantenido un nivel considerable de ejercicio.⁶

Los datos reportados en el estudio de Friedenreich resultan sumamente importantes y deben ser tomados en cuenta para ser ejecutados en nuestro país, ya que las mujeres mexicanas generalmente presentan un alto nivel de sedentarismo. Este factor de riesgo puede ser modificable, logrando así que aquellas mujeres que cambien sus hábitos de ejercicio reduzcan considerablemente el riesgo de morbilidad y mortalidad para dicha enfermedad. Se ha sugerido que esta reducción en el desarrollo de CaMa es debida a que la actividad física produce cambios en el metabolismo de los estrógenos.⁷



IMC: índice de masa corporal; SHBG: globulina fijadora de hormonas sexuales; TNF- α : factor de necrosis tumoral α ; IL-6: interleucina 6; IGF-1: factor de crecimiento similar a la insulina 1. Modificado de: Konstantinos, 2013, Central European Journal of Medicine.

Figura 1. Mecanismos biológicos de cómo el ejercicio reduce el riesgo de cáncer de mama.

Cuadro 1. Variables modificables por la actividad física

Hormonas sexuales	Hormonas metabólicas	Marcadores de inflamación	Índice de estrés oxidativo	Otros
Estrógenos	Leptina	Prostaglandinas	Especies reactivas de oxígeno (OH, H ₂ O ₂)	Factores de crecimiento (IGF-1)
Progestágenos	Adipocinas	Proteína C reactiva		Resistencia a la insulina

Actividad física y regulación de hormonas sexuales

El entrenamiento físico de gran intensidad puede interferir con el ciclo menstrual, quizá suprimiendo la liberación pulsátil de la hormo-

na liberadora de gonadotropinas (GnRH). Este efecto reduce la exposición acumulativa del potencial hormonal cíclico, tanto de los estrógenos como de la progesterona, sobre el tejido glandular mamario y en consecuencia causa inhibición de la carcinogénesis. A largo plazo, el

acondicionamiento físico vigoroso o la actividad física intensa puede disminuir la secreción de estradiol y progesterona reduciendo la duración de la fase lútea, induciendo la anovulación, retrasando la menarquia y produciendo una amenorrea secundaria.⁸

Se ha demostrado ampliamente que las hormonas sexuales tales como los estrógenos regulan el balance entre la diferenciación celular, la proliferación y la muerte celular programada. Si dichos procesos se desregulan podría favorecerse el crecimiento selectivo de las células preneoplásicas y neoplásicas.⁹ El sedentarismo crónico de una mujer generalmente produce una elevación de su índice de masa corporal (> 25) y ésta, a su vez, se ha asociado con un incremento considerable de los niveles de estrógenos y de progesterona. Se sabe que ambas hormonas pueden ser mitógenas para el epitelio mamario.¹⁰

Los efectos de los estrógenos son mediados a través de sus receptores. Existen dos tipos de receptores de estrógenos, los receptores α y los β , codificados por genes independientes. El receptor tipo α estimula la proliferación celular mientras el tipo β inhibe la proliferación y la invasión celular cuando se une a los estrógenos. Ambos receptores tienen una afinidad muy similar para el 17- β estradiol (E2), pero la regulación de su expresión génica es muy diferente. Se ha reportado que entre 50 y 70% de los tumores de CaMa son positivos a los receptores de estrógenos y que de estos, 65% expresan el receptor tipo α .¹¹ Los receptores de estrógenos estimulan el crecimiento a través de la inducción de la transición de la fase G a S del ciclo celular.¹²

Durante el periodo fértil de la mujer los ovarios son la fuente principal de estrógenos, aunque el tejido adiposo también lo es, pero en menor medida. Después de la menopausia los ovarios dejan de producir estrógenos, por lo que el tejido adiposo se convierte en la principal fuente

proveedora de esta hormona. Esta circunstancia explica por qué las mujeres obesas posmenopáusicas reportan niveles de estrógenos entre 50 y 100% más elevados que las mujeres con peso normal¹³ y, por ende, mayor tendencia a desarrollar CaMa.

Smith y sus colegas (2013) reportaron, en el estudio WISER, cambios en el metabolismo de estrógenos de aquellas mujeres que se ejercitan 150 minutos (moderado/ intenso) a la semana. Estos cambios son el reflejo de un aumento en los niveles de 2-OHE1 y una disminución de 16 α -OHE1 en su orina. Dichas alteraciones se asocian con una reducción en el riesgo para desarrollar CaMa.⁷

Obesidad y dislipidemias

Aguilar-Cordero y sus colaboradores demostraron, en su grupo de estudio, una amplia prevalencia de sobrepeso, obesidad, una cantidad excesiva de grasa corporal y abdominal tras el diagnóstico de CaMa. Adicionalmente, establecen una relación entre el grado de obesidad y la edad a la que las pacientes son diagnosticadas con CaMa.⁴ (Figura 2)

Por otro lado, la obesidad también se ha asociado con un incremento en los triglicéridos (TAG), conocidos por desplazar al estradiol de su unión a la globulina fijadora de hormonas sexuales (SHBG, por sus siglas en inglés). Los niveles de la SHBG se encuentran por debajo de lo requerido en las mujeres obesas. Este hecho conduce a un aumento en la concentración plasmática libre de estradiol y, en consecuencia, a una mayor exposición, por parte de los tejidos hormodependientes como el epitelio glandular mamario, al estradiol.⁸

Por otro lado, distintos estudios han demostrado que las mujeres sedentarias presentan niveles séricos mayores de triacilglicéridos (> 150 mg/dL) en comparación con mujeres físicamente

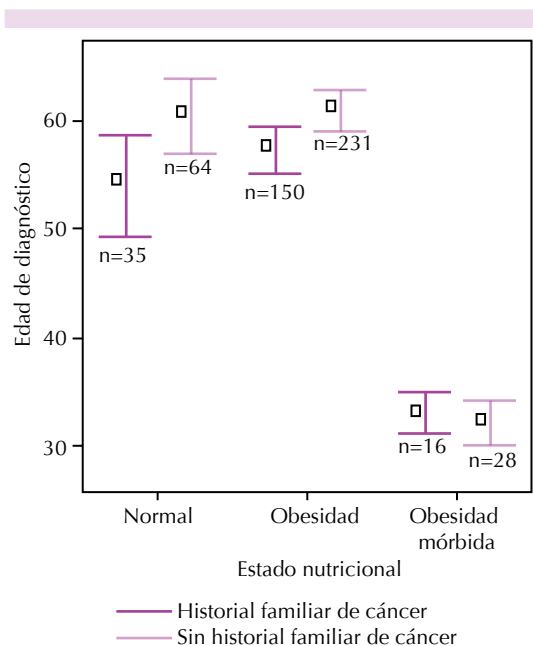


Figura 2. Historia familiar de cáncer. Aguilar-Cordero et al establecen la existencia de una relación estadísticamente significativa entre el grado de obesidad y la edad en la que las pacientes son diagnosticadas con CaMa ($p < 0.0001$). Tomado de: Aguilar Cordero. 2011, Nutrición Hospitalaria.

activas; por lo que la exposición a los estrógenos puede ser mayor en las primeras.¹⁴ Sumado a lo anterior, las mujeres obesas (IMC >30) se encuentran en mayor riesgo de desarrollar síndrome metabólico, resistencia a la insulina e hiperinsulinemia. En mujeres posmenopáusicas los niveles elevados de insulina se han asociado directamente con el desarrollo de CaMa. En un estudio reciente del Dr. Ortiz-Mendoza (2014) se relacionó estrechamente al síndrome metabólico con el CaMa en pacientes mexicanas derechohabientes del ISSSTE.¹⁵

Genes relacionados con obesidad y cáncer de mama

El riesgo de presentar CaMa puede estar parcialmente conferido por la presencia de

perturbaciones del ciclo circadiano. Se ha observado, en diversos estudios realizados en animales, que la supresión de la melatonina puede afectar el eje hipotálamo-hipófisis y la liberación pulsátil de GnRH.

Postulados en distintos estudios indican que la melatonina ejerce un efecto protector en el epitelio glandular mamario a través de diversos mecanismos biológicos como:

- 1) Reducción de los niveles de estrógenos circulante;
- 2) regulación a la baja del eje hipotálamo-hipófisis;
- 3) unión de la melatonina con el receptor MT1; dicha interacción disminuye la expresión del receptor de estrógenos alfa interfiriendo con la unión del estradiol al complejo de elementos de respuestas a estrógenos del ADN;
- 4) alteración *in vitro* e *in vivo* de la actividad de la aromatasas;
- 5) modulación de la actividad transcripcional de ROR α , RAR, RXR, VDR, ER α y del receptor gamma activado por el factor proliferador de peroxisomas (PPAR γ). (Cuadro 2)

También se ha observado una asociación significativa entre los polimorfismos individuales de nucleótido (SNP) asociados con el gen Clock. Este último parece tener un papel de capital importancia en el proceso de carcinogénesis ya que cuando el promotor de este gen se encuentra hipermetilado se reduce notablemente el riesgo de desarrollar CaMa. Por otro lado, la expresión de múltiples genes relacionados con el CaMa se han encontrado regulados a la baja debido al silenciamiento del gen Clock.¹⁶ (Figura 3)

CONCLUSIÓN

Si bien puede existir una clara predisposición genética a presentar CaMa en un grupo pequeño de mujeres (CaMa hereditario, 5-10%) las influencias sociales y culturales relacionadas con la actividad física y el balance energético parecen ser de importancia capital en el caso de

Cuadro 2. Aberraciones de los genes constitutivos del ciclo circadiano*

Gen mutado	Defecto circadiano	Defecto carcinógeno
Clock	Periodo menor de 30 min en Clock ^{-/-}	Clock es un regulador positivo del factor de transcripción NF-κB
Bmal1	La pérdida de Bmal1 causa comportamientos aberrantes en ratones	Ratones Bmal1 ^{+/-} poseen un riesgo elevado de desarrollar neoplasias inducidas por radiación
RORα	Periodo más corto	Un agonista sintetizado por RORα, SR1078 estabiliza a p53 e induce apoptosis. Agonistas de ROR podrían tener un potencial terapéutico antitumoral

*Alteraciones encontradas en tres diferentes genes en modelos murinos. Los tres son componentes de la vía de señalización del ciclo circadiano. Tomado de Kelleher, 2014, Cancer Letters.

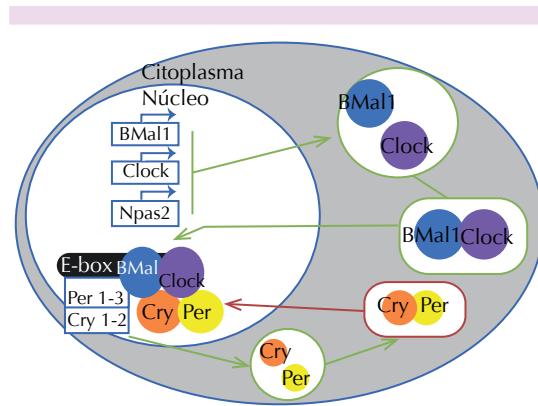


Figura 3. Mecanismo primario de retroalimentación del ciclo circadiano. El ciclo molecular consiste en la retroalimentación de la transcripción-traducción ubicada en los bucles de los genes circadianos centrales. La producción rítmica es seguida de la degradación de los complejos de proteínas que tienen un impacto negativo en su propia producción. Tres dominios bHLH/PAS que contienen los factores de transcripción Clock, Bmal1 y NPAS2, forman heterodímeros que a su vez activan la transcripción de los genes período (Per1 y Per2) y los genes citocromo (Cry1 y Cry2) mediante la unión al promotor de E-box. Tomado de: Kelleher 2014, Cancer Letters.

CaMa esporádico (85-87%). El ocio y las actividades de tiempo libre son variables modificables y dependientes con respecto a su efecto sobre el riesgo de presentar CaMa. Con el fin de reducir sustancialmente el riesgo de padecer CaMa es imprescindible apegarse a una rutina de acondicionamiento físico de moderado a intenso, con

una duración de 150 minutos distribuidos por lo menos a lo largo de 3 días por semana.

REFERENCIAS

- Romero FM, Santillán AL, Olvera HP, Morales SM, Ramírez ML. Frecuencia de factores de riesgo de cáncer de mama. Ginecol Obstet Mex 2008;76(11):667-72.
- Torres MG, Ángeles LA. Factores reproductivos y cáncer de mama: principales hallazgos en América Latina y el mundo. Salud pública de México 2009;51(2):165-171.
- Knaut F, Nigenda G, Lozano R, Arreola OH, Langer A, Frenk J. Cáncer de mama en México una prioridad apremiante. Salud pública de México 2009;52(2):344-355.
- Aguilar CM, González JE, García LA, Álvarez FJ, Padilla LC, Guisado BR, Rizo BM. Obesidad y su implicación en el cáncer de mama. Nutr Hosp 2011;26(4):899-903.
- Volaklis KA, Tokmakidis SP, Halle M. Exercise in the prevention and rehabilitation of breast cancer. Wien Klin Wochenschr 2013;125(11-12):297-301.
- Tehard B, Friedenreich CM, Oppert JM, Clavel-Chapelon F. Effect of physical activity on women at increased risk of breast cancer: results from the E3N cohort study. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2006;15(1):57-64.
- Smith A, Phipps W, Thomas W, Schmitz K. and Kurzner M. The effects of aerobic exercise on estrogen metabolism in healthy premenopausal women. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2013;22:756-764.
- Thune I, Brenn T, Lund E. Physical activity and the risk of breast cancer. N Engl J Med 1997;1336:1269-1275.
- Bianchini F, Kaaks R, Vainio H. Overweight, obesity, and cancer risk. Lancet Oncol 2002;3:565-574.
- Jordan VC. the 38th David A. Karnofsky lecture. The paradoxical actions of estrogen in breast cancer-survival or death? J Clin Oncol 2008;26:3073-3082
- Giancinti L, Claudio PP, Lopez M, Giordano A. Epigenetic information and estrogen receptor alpha expression in breast cancer. Oncologist 2006;11:1-8.

12. Altucci L, Addeo R, Cicatiello L, Dauvois S, Parker MG, Truss M. 17beta-Estradiol induces cyclin D1 gene transcription, p36D1-p34cdk4 complex activation and p105Rb phosphorylation during mitogénica stimulation of G(1)-arrested human breast cancer cells. *Oncogene* 1996;12:2315-2324.
13. Pike MC, Spicer DV, Dahmouch L, Press MF. Estrogens, progestogens, normal breast cell proliferation, and breast cancer risk. *Epidemiol Rev* 1993;15(1):17-35.
14. Hursting SD, Smith SM, Lashinger LM, Harvey AE, Perkins SN. Calories and carcinogenesis: lessons learned from 30 years of calorie restriction research. *Carcinogenesis* 2010;31:83-89.
15. Ortiz-Mendoza CM, de la Fuente Vera TA, Pérez-Chávez E. Metabolic Syndrome in Mexican Women Survivors of Breast Cancer: A Pilot Study at a General Hospital. *Med Arh* 2014;68(1):19-21.
16. Kelleher FC, Rao A, Maguire A. Circadian molecular clocks and cancer. *Cancer Lett* 2014;342(1):9-18.